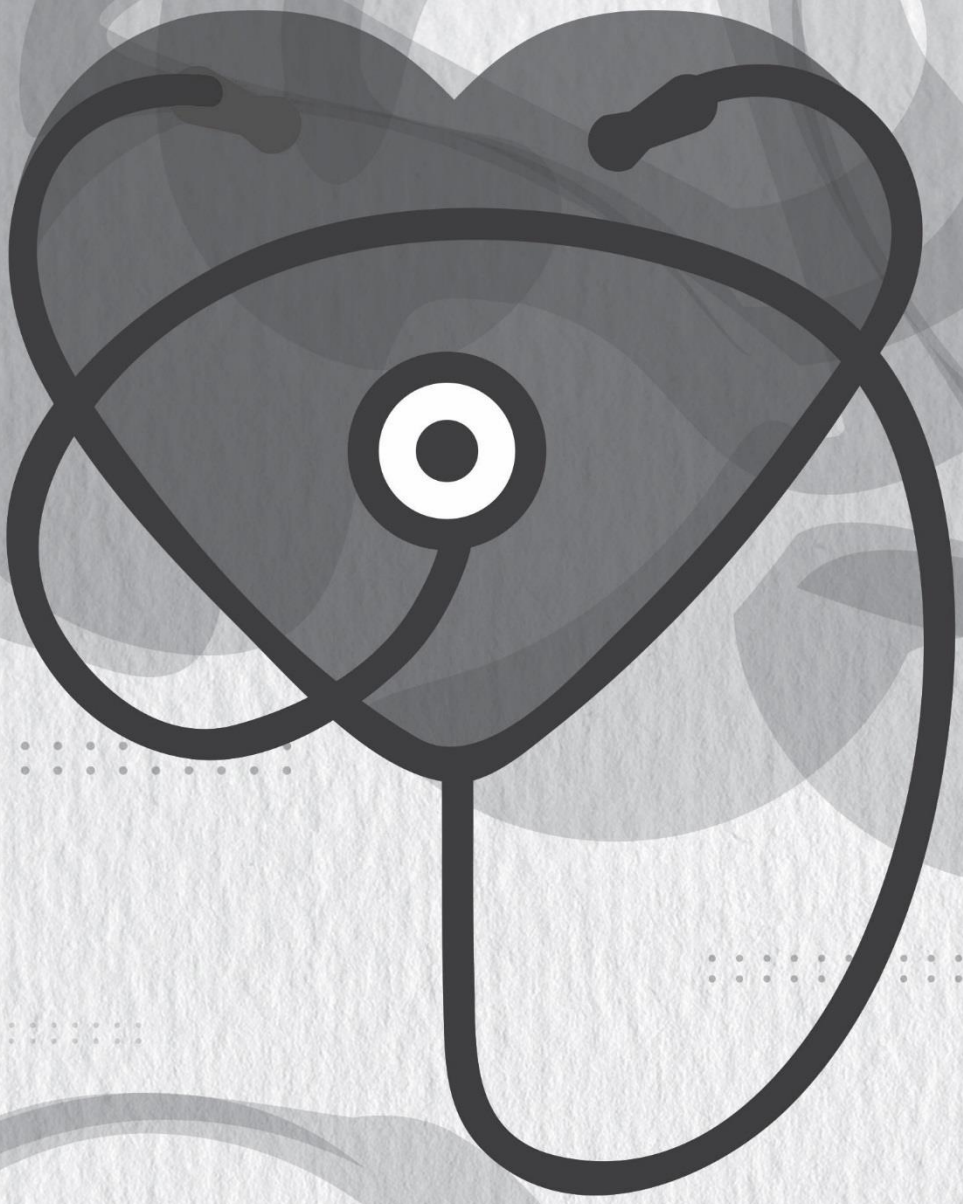


UNIFESO
Teresópolis - RJ

Anais da XXIX Jornada do Internato Médico

2017

EditoraUNIFESO

XXIX Jornada do Internato do Curso de Medicina

ANAIS DO EVENTO

TRABALHOS COMPLETOS

Teresópolis – RJ

2017

ESTRUTURA ORGANIZACIONAL

MANTENEDORA: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS - FESO

CONSELHO DIRETOR

Presidente
Antonio Luiz da Silva Laginestra

Vice-Presidente
Jorge de Oliveira Spinelli

Secretário
Luiz Fernando da Silva

Vogais
Jorge Farah
Kival Simão Arbex
Luiz Fernando da Silva
Paulo Cezar Wiertz Cordeiro

CONSELHO CURADOR

Presidente
Ariovaldo Antonio de Azevedo

Alexandre Fernandes de Marins
José Luiz da Rosa Ponte
Luiz Roberto Veiga Corrêa de Figueiredo
Wilson José Fernando Vianna Pedrosa

DIREÇÃO GERAL
Luis Eduardo Possidente Tostes

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

XXIX Jornada do Internato do Curso de Medicina. Anais do evento. Trabalhos completos./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO , 2017.
1826f.

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

CDD 378.8153

ESTRUTURA ORGANIZACIONAL

MANTIDA: CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO

CHANCELARIA
Antonio Luiz da Silva Laginestra

REITORIA
Verônica Santos Albuquerque

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
José Feres Abido Miranda

CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS – CCHS

Ana Maria Gomes de Almeida

Curso de Graduação em Administração

Jucimar André Secchin

Curso de Graduação em Ciências Contábeis

Jucimar André Secchin

Curso de Graduação em Direito

Leonardo Figueiredo Barbosa

Curso de Graduação em Pedagogia

Maria Terezinha Espinosa de Oliveira

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS

Mariana Beatriz Arcuri

Curso de Graduação em Ciências Biológicas

Carlos Alfredo Franco Cardoso

Curso de Graduação em Enfermagem

Selma Vaz Vidal

Curso de Graduação em Farmácia

Valter Luiz da Conceição Gonçalves

Curso de Graduação em Fisioterapia

Andréa Serra Graniço

Curso de Graduação em Medicina

Manoel Antônio Gonçalves Pombo

Curso de Graduação em Medicina Veterinária

André Vianna Martins

Curso de Graduação em Odontologia

Monique da Costa Sandin Bartole

CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA - CCT

Elaine Maria Paiva de Andrade

Curso de Graduação em Ciência da Computação

Laion Luiz Fachini Manfroi

Curso de Graduação em Engenharia Ambiental e Sanitária

Vivian Telles Paim

Curso de Graduação em Engenharia de Produção

Vivian Telles Paim

Curso de Graduação em Engenharia Civil

Heleno da Costa Miranda

DIRETORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
Edenise da Silva Antas

DIRETORIA DE ADMINISTRAÇÃO
Solange Soares Diaz Horta

DIRETORIA DE PLANEJAMENTO
Michele Mendes Hiath Silva

ÓRGÃOS SUPLEMENTARES

CENTRO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – CESO
Roberta Franco de Moura Monteiro

CLÍNICA-ESCOLA DE FISIOTERAPIA
Alba Barros Souza Fernandes

CLÍNICA-ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA
Priscila Tucunduva

CLÍNICA-ESCOLA DE ODONTOLOGIA PROF. LAUCYR PIRES DOMINGUES
Leonardo Possidente Tostes

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO – HCTCO
Rosane Rodrigues Costa

ANAIS DA XXIX JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO DO UNIFESO

COMITÊ CIENTÍFICO

Andrea de Paiva Doczy
Andreia de Santana Silva Moreira
Carlos Pereira Nunes
Carlos Romualdo Barbosa Gama
Getúlio Menegat
Jacqueline Dias da Silva
Juliana Barcellos Dias Silva
Lorilea Chaves de Almeida
Luis Filipe da Silva Figueiredo
Luiz Guilherme Peixoto do Nascimento
Manoel Antonio Gonçalves Pombo
Marcus Vinícius Raposo da Câmara
Mariana Beatriz Arcuri
Paulo Cesar de Oliviera
Sávio Silva Santos
Simone Rodrigues
Sonia Paredes de Oliveira
Walney Ramos de Sousa

COMITÊ ORGANIZADOR

Andrea de Paiva Doczy
Carlos Pereira Nunes
Claudia Aparecida de Oliveira Vicente
Getúlio Menegat
Jacqueline Dias da Silva
Juliana Barcellos Dias Silva
Luis Filipe Da Silva Figueiredo
Manoel Antonio Gonçalves Pombo
Marcus Vinícius Raposo da Câmara
Mariana Beatriz Arcuri
Paula Ennes
Sávio Silva Santos
Simone Rodrigues
Sonia Paredes de Oliveira

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Consequências Fetais e Maternas do Uso De Crack/Cocaína na Gestação

Fetal And Maternal Consequences Of The Use Of Crack/Cocaine In Pregnancy

ALEXANDRA GAMA CARNEIRO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: a cocaína, droga psicotrópica que atua no sistema nervoso central, gerando uma série de alterações sistêmicas. Considerada hoje como uma epidemia mundial nos últimos anos, por sua alta disseminação, e pela parcela crescente de gestantes usuárias de drogas, sendo responsável assim por alterações maternas e fetais como descolamento prematuro de placenta, abortamento, alterações neurológicas e comportamentais nos fetos.
Objetivo: é mostrar a disseminação da cocaína/crack no período da gestação e as principais consequências fetais e maternas com o uso crônico da mesma.
Método: foi feita uma revisão bibliográfica com 17 fontes nacionais e internacionais, com o enfoque no uso de drogas durante a gestação e suas consequências fetais e maternas.
Conclusão: o aumento do número de casos de gestantes usuárias de cocaína/crack e das consequências fetais como microcefalia, distúrbios cognitivos, morte súbita, dificuldades de aprendizado por exemplo, tornou-se uma epidemia em todo mundo, sendo necessárias políticas de inclusão dessas mulheres.
Descritores: Gravidez, Cocaína Crack, Cocaína.

ABSTRACT

Introduction: cocaine, a psychotropic drug that acts on the central nervous system, generating a series of systemic alterations. Considered today as a worldwide epidemic in recent years, due to its high dissemination, and by the growing number of pregnant drug users, it is responsible for maternal and fetal alterations such as placental abruption, abortion, neurological and behavioral changes in fetuses.
Aims: The objective of this article is to show the dissemination of cocaine / crack in the gestation period and the main fetal and maternal consequences with the chronic use of it.
Methods: A bibliographic review was done with 17 national and international sources, focusing on the use of drugs during pregnancy and its fetal and maternal consequences.
Conclusions: The increase in the number of cases of pregnant women using cocaine / crack and the fetal consequences such as microcephaly, cognitive disorders, sudden death, learning difficulties for example, became an epidemic worldwide and women's inclusion policies were necessary
Keywords: Pregnancy, Crack Cocaine, Cocaine.

1 INTRODUÇÃO

A Cocaína é uma droga psicotrópica que atua no sistema nervoso central, gerando alteração no sistema nervoso central, comportamentais, cognitivas e de humor. A cocaína é derivada da folha da planta *Erythroxylum coca*, nativo da América do Sul, Seu uso se difundiu pelo mundo a partir dos anos 70, sendo tratada atualmente como uma epidemia, principalmente por seu uso difundido no período da gestação, causando assim uma série de alterações, que se dividem em maternas, como abortamento, rotura prematura de membranas, hipertensão e maior risco de intoxicação peri-parto. Já as repercussões fetais, temos prematuridade, microcefalia, alterações eletroencefalográficas, depressão, dificuldade de aprendizado e agressividade. [1,2]

2 OBJETIVOS

Mostrar a disseminação da cocaína/crack no período da gestação e as principais consequências fetais e maternas com o uso crônico da mesma.

2.1 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica com 17 fontes nacionais e internacionais no período de 2007 a 2015, com o enfoque no uso de drogas durante a gestação e suas consequências fetais e maternas. Foram feitas pesquisas no Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, BVS e reportagens por meio dos descritores: Gravidez, Cocaína, Crack, gestação, repercussões fetais.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 História da Cocaína/Crack

A cocaína, Benzoimetilegnimia, é um alcaloide derivado da folha da planta *Erythroxylum coca*, nativo da América do Sul, sendo usada pelos Incas para reduzir a sede, cansaço e fome devido sua ação anorexiante [1,2]. No século XIX, cientistas europeus conseguiram isolar o Hidrocloreto de cocaína das folhas de coca, substância ativa responsável pelos efeitos psicotrópicos, utilizadas dessa forma em maiores concentrações, tendo maior ação e poder de adição. Em 1884 passou a ser usada pelos espanhóis para tratar feridas, fraturas de ossos, constipação e resfriado, afrodisíaco, depressão, alcoolismo e dependência a morfina [3]. Em 1887 Freud publicou um artigo em que relatou a dependência com o uso da planta.

Em 1914 o seu uso, até então descontrolado, passou a ser proibido, controlando a sua fabricação, venda e distribuição por meio do Harrison Narcotic Act, aprovada pelo congresso americano, lei que regulava e tributava a importação e distribuição de opiáceos, após a constatação de seus efeitos deletérios ao organismo, como Acidente Vascular Encefálico e morte súbita, sendo vendida somente com prescrição medica [(1)]. Até 1960, ainda possuía baixa popularidade, ressurgindo na década de 70, sendo a forma mais encontrada a de Hidrocloreto de cocaína. Nos anos 80, o consumo da droga se expandiu, devido os baixos preços e grande poder de adição difundindo-se por todos os níveis sociais e ainda não era reconhecida como nociva para o feto quando consumida na gestação. Em 1984, surgiu nos EUA um derivado álcali extraído da pasta de coca, uma pedra insolúvel, mas que quando aquecida, tornava-se inalável, crepitando e estralando, sendo chamada assim como crack [(3)].

O crack se tornou popular devido seu baixo custo por ser seis vezes mais forte. No Brasil, o seu consumo tem seu início durante os anos 90, época na qual insumos químicos ficaram de difícil acesso devido ao controle do governo, desde então foi considerado pela mídia como uma epidemia. Ela é encontrada em duas formas: hidrocloreto de cocaína, que é um sal com aspecto de pó branco e cristalino, aspirado nasalmente ou injetado por via venosa, e na forma de cocaína alcaloide ou base livre, o crack, pedra porosa que é inalada pela adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio devido a sua ruim absorção no estômago. Durante as últimas décadas, o consumo de crack vem aumentando de forma significativa, tornando-se um dos principais problemas da sociedade.[(3)] Seu uso acentuado, se deu inicialmente nas populações de origem africana e de baixa renda, sendo difundido posteriormente em todas as classes sociais, fazendo com que essas pessoas tenham um estilo de vida caótico, com falta de moradia, de alimentação e segurança, vitimização de adultos e criminalização**.** Em 2008, foi realizado uma pesquisa sobre o perfil do usuário de cocaína/crack no Brasil, em que ficou demonstrado que a maior parte é jovem, baixa renda, sexo masculino e que é crescente a incidência do número de crianças intoxicadas[2]**.** Pesquisas recentes, demonstraram que nos EUA nascem cerca de 100.000 a 375.000 neonatos de mães viciadas em cocaína e 5% das crianças de 1 ano a seis meses de áreas urbanas possuíam exame de urina positivo para pesquisa da droga. Porém essa prevalência pode ser maior do que a apresentada. Somente em 24% dos testes para detecção dos metabolitos de cocaína são positivos, pois a positividade é acusada em pessoa que fizeram uso recente da droga, o que representa 40% do total de usuários. Os

testes de mecônio que revelam o uso de droga desde a vigésima semana e a pesquisa no cabelo da criança desde a sétima são mais caros e menos utilizados. [4]

3.2 Mecanismo de ação

As drogas psicotrópicas são drogas que atuam no Sistema Nervoso Central, gerando alteração de comportamento cognitivo e de humor devido à capacidade de gerar dependência com seu uso. A cocaína é um potente estimulante do sistema nervoso central e periférico que se liga a receptores monoaminérgicos e inibe a receptação de monoaminas extracelulares como noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina [5]. A ativação do sistema dopaminérgico, é a responsável pela ativação da sensação de prazer e euforia e envolve as vias mesolímbicas e mesocortical relacionadas ao sistema de recompensa. A cocaína age como um potente anestésico local pelo bloqueio dos íons de sódio nos nervos periféricos inibindo a propagação de impulso no nervo periférico [6]. Após ser eficientemente absorvido, o crack produz uma euforia em 10 segundos após sua inalação, com pico de concentração plasmática entre 5 a 10 minutos. Em outras vias de administração essa concentração só é atingida após uma hora da administração comparada com a via intra-nasal de uma dose equivalente. A alta vascularização pulmonar e sua entrada pelo lado esquerdo do coração, faz com que a droga atinja o cérebro sem diluição sistêmica [2,5].

No sistema gastrointestinal, a mucosa gástrica e as vilosidades do duodeno podem se tornar isquêmicas devido à redução do fluxo sanguíneo mesentérico e a hipomotilidade gástrica lentifica o esvaziamento gástrico, podendo evoluir para gastrite e ulceras. Além disso, devido ao bloqueio da recaptação de norepinefrina, leva a uma isquemia mesentérica e tecidual focal. [5]

O metabolismo do crack é feito pelo fígado e cerca de 70 a 90% da cocaína é excretado no aparelho urinário na forma de metil ester ecgonia com meia vida de 3 a 4 horas e benzoilegnina com meia vida e 4 a 7 horas, sendo detectado por até 72 horas após seu uso. Uma pequena porção é excretada na forma inalterada com meia vida de 0,5 a 1,5 horas. Em mulheres gravidas, a atividade da colinesterase plasmática, responsável pela metabolização da cocaína é reduzida, fazendo com que gestantes e recém-nascidos fiquem expostos a grandes concentrações de metabolitos ativos. [5]

A cocaína atinge a circulação fetal por meio de uma difusão simples na placenta devido seu baixo peso molecular e suas propriedades lipofílicas e pouca ionização. Histologicamente, evidenciou-se que há uma redução da vascularização, porém sem

diferença estatística das não usuárias. Além disso o líquido amniótico é outra forma de exposição, principalmente no primeiro e segundo trimestre gestacional, devido à falta da camada de queratina da pele do feto. A droga atravessa de maneira rápida a placenta e suas propriedades simpaticominergicas causam vasoconstricção, diminuindo o fluxo sanguíneo para o útero, placenta e feto o que pode causar abortamento espontâneo, trabalho de parto prematuro, deslocamento prematuro de placenta, crescimento intrauterino retardado, sistema nervoso central e sofrimento fetal crônico grave

A cocaína é uma das principais responsáveis pela internação de pacientes devido a alterações sistêmicas. Em pesquisas realizadas em 2004 e 2006 percebeu-se que nem todos os usuários de drogas tornam-se viciados, pois uma série de fatores como a genética, disponibilidade da droga, contexto familiar, social e econômico, atuam interferindo na dependência da droga. [2]

3.3 Quadro Clínico

O uso de drogas durante a gestação pode ser explicado por uma série de fatores socioeconômicos, psicossociais, biológicos e comportamentais explicando dessa forma a falta de cuidados pré-natais, doenças sexualmente transmissíveis pela redução do senso de julgamento, desnutrição, falta de parceiro fixo e menor escolaridade [2]. A maior desaprovação social quando o uso da droga é feito pela classe feminina dificulta a identificação dessas mulheres, por conta do fato de que elas buscarem ajuda somente durante o trabalho de parto devido ao medo de perderem a guarda de seus filhos, somado ao fato de serem solteiras, desempregadas e de baixo nível social e acharem que só devem procurar ajuda após a interrupção do uso da droga. Visando solucionar tais acontecimentos, o Ministério da Saúde, lançou os Consultórios na Rua, que visam dar atendimento médico para essas gestantes, buscando a realização de pré-natal. Como a cocaína tende a suprimir a fome, os filhos de usuárias tendem a nascer com baixo peso, desnutridos e com tendência a infecção. [5,8]

Os sintomas são divididos em quatro fases: a primeira fase caracterizada pela sensação de poder, autoconfiança, momentos de prazer, excitação, falta de apetite, redução do frio e do sono, reduzindo os sintomas de medo e pânico motivos pelos quais os usuários utilizam a droga. Esses efeitos duram em média de 20 a 45 minutos. Na segunda fase, após esses efeitos eufóricos surgem os efeitos negativos da droga, como angústia atroz, inapetência, insônia, indiferença sexual, apatia, tristeza, melancolia e agressividade. Já a terceira fase é caracterizada pela alucinações visuais, táteis, olfativas, excitação

psicomotora, indiferença sexual com dificuldade sexual ou dificuldade de orgasmo. A quarta e última fase é descrita com ilusões paranoides, mania de perseguição, insônia, depressão, tentativa de suicídio e homicídio. Dessa forma, gera-se a tolerância, ou seja, a necessidade de doses cada vez mais altas para atingir os efeitos esperados resultantes de adaptações neurofuncionais a ação prolongada da cocaína que causa depleção da dopamina extracelular e aumenta o limiar da estimulação. O uso crônico da droga promove a sensibilização, que é a exacerbação da atividade motora e dos comportamentos estereotipados após a exposição a doses repetidas e a tolerância, que é a necessidade de doses maiores para atingir os efeitos desejados. [2,6,7]

Em relação à via de administração da droga, os efeitos anestésicos da droga, podem levar a uma exposição prolongada do vapor quente de cocaína levando a inflamação aguda, necrose, epiglotite, laringotraqueobronquite e laringoespasmo. Após essa lesão, podemos encontrar sibilos, rouquidão, estridores, expectoração carbonácea. A inspiração prolongada de vapores da cocaína para aumentar seus efeitos, aumenta o risco de granulomas pulmonares, pneumoconiose, pneumotórax, pneumomediastino e outras complicações severas. Existe também o risco de exacerbação da asma, podendo evoluir para asma fatal. Outras complicações descritas ao uso continuo de crack/ cocaína são pneumonia, hemorragia pulmonar, lesões vasculares, edema pulmonar, hiperatividade brônquica e hipersecreção. A hemoptise pode ocorrer em 6 a 26% dos usuários de drogas, devido à associação de vasculite, hemorragia alveolar, lesão térmica e de brônquios. Danos pulmonares recorrentes e hipertrofia da musculatura lisa, podem evoluir em episódios de insuficiência cardíaca direita. [5]

Além desses efeitos, o uso de crack ativa o sistema simpático causando dilatação das pupilas, hipertensão, convulsões, sudorese, tremores intensos, taquicardia e coma.

A hemorragia intracraniana e o acidente vascular cerebral são relatados após o uso abusivo de crack/cocaína, devido ao aumento da pressão arterial e com a auto regulação cerebral deficiente levando à hemorragia. O derrame isquêmico ocorre mais comumente após o uso de cocaína fumada. As convulsões tônico-clônicas ocorrem com certa frequência, podendo evoluir para o mal epiléptico, levando dessa forma à morte, quando associada à hipertermia, arritmia cardíaca e hemorragia cerebral, sendo a forma venosa a mais associada. Estão descritas como efeitos do uso de cocaína a hipertermia animada, que consiste em uma progressão rápida dos sintomas de hipertermia, parada

cardiorrespiratória e morte. É uma síndrome incomum, mas prevalente quando associada ao consumo de cocaína. [1,4]

Os sintomas de disfunção sexual são comuns, podendo retardar a ejaculação e o orgasmo, aumentar a excitação, causar desinteresse, impotência, anorgasmia, masturbação compulsiva e ejaculação precoce em casos de uso crônico e contínuo de grandes quantidades. Já as manifestações renais, são descritos como sintomas mais raros, mas podem acontecer devido à isquemia da musculatura lisa levando a insuficiência renal aguda e infartos renais e devido seu efeito nefrotóxico, causando a rabdomiólise. O uso de cocaína está associado também a manifestações cutâneas incluindo vasculites, púrpuras, urticaria, delírios de parasitoses, como formigamento e ilusão de insetos estão rastejando sob a pele. [5]

Os sintomas de abstinência, mesmo que não sejam fatais, podem durar várias horas, sendo caracterizados como ansiedade, depressão, exaustão, sonolência. A fissura causada pela droga pode levar a quadros de violência, podendo levar a conduta antissociais para obtenção da mesma. [6]

A cocaína ainda pode causar má formações fetais, principalmente a de trato urinário, coração, vasos da base e face [9]. Outra forma de exposição se dá por meio do aleitamento materno, podendo gerar alterações clínicas como irritabilidade, tremores e distúrbios do sono, sendo desaconselhado em tais casos. Além do fato dessas mães não possuírem senso de julgamento o que leva a não adesão das orientações médicas. A conduta mais acertada nesses casos, sobre a interrupção da lactação, consiste no enfaixamento mamário associada à terapia medicamentosa, por meio dos agonistas dopaminérgicos [10,11]. Mais frequentemente essas crianças possuem hospitalizações prolongadas devido à síndrome de abstinência, dificuldade alimentar e problemas respiratórios. A formação do sistema nervoso central se inicia no vigésimo oitavo dia após concepção e continua durante a gestação e dá ao feto a vulnerabilidade biológica aos insultos tóxicos, podendo alterar o crescimento do cérebro e na arquitetura do córtex cerebral. [2]

O uso de cocaína aumenta a concentração de ocitocina, fazendo com que haja aumento da atividade uterina, explicando assim altas taxas de parto prematuro que acontecem cerca de 17 a 29% das gestações expostas a droga, sendo que na população normalmente, ela ocorre em 5 a 10%. Além disso, há um efeito hipertensivo e reforço da contração uterina, devido ao aumento da concentração de norepinefrina, causando assim o aumento de casos de descolamento prematuro de placenta, acarretando na morte materna e/ou perinatais.

Das complicações mais frequentes do uso de crack na gestação, encontra-se a falta de cuidados pessoais, mudança de hábitos alimentares e até mesmo a morte materna, entre as complicações fetais estão: prematuridade, baixo peso ao nascer e diminuição do perímetro cefálico. Diferente do uso crônico de álcool durante a gestação, o uso de cocaína na gestação, não causa uma síndrome característica. [12]

3.4 Efeitos da droga no feto

Os danos aos tecidos fetais, estão relacionados com a intermitente redução de fluxo sanguíneo, causada por vasoconstrição dos vasos sanguíneos uterinos normalmente dilatados. O que reduz o fluxo sanguíneo uteroplacentário prejudicando a transferência de oxigênio e nutrientes para feto. Ocorre também uma supressão do apetite e deprime os depósitos de gordura fetais e reduz a massa corporal do mesmo. O feto tem desenvolvido formas de se adaptar a essa situação deletéria, porém essa pode ser insuficiente quando exposto de forma contínua a droga. Outra possível causa de dano tecidual se dá pelo estresse oxidativo principalmente durante o primeiro trimestre, quando o feto e a placenta são mais susceptíveis à toxicidade do oxigênio. Além disso, a cocaína possui a capacidade de agir direto sobre o tecido cerebral fetal, bloqueando a recaptação de neurotransmissores, os quais apresentam funções tróficas no cérebro em desenvolvimento. [10,13]

Alguns estudos, realizados em 2003, começou-se a relacionar o seu consumo com efeitos teratogênicos, entre eles, microcefalia, defeitos no tubo neural, retardo no crescimento. Em 2004, alguns estudos sugeriram o uso de cocaína com descolamento prematuro de membranas, ruptura uterina, disritmias cardíacas, isquemia cerebral, IAM e morte, tais efeitos, são dependentes da dose, tempo de consumo, idade gestacional e consumo de outras substancias[12]. A isquemia e a anóxia, principalmente no terceiro trimestre quando os vasos fetais estão mais capacitados a se contrair podem causar redução dos membros, enterocolite necrotizante, atresia intestinal, enfartes intestinais, anomalias genitais e urinarias.[5]

A ocorrência de síndrome de abstinência neonatal aparece cerca de dois a três dias após o nascimento desaparecendo meses depois. Tal síndrome se apresenta com problemas como febre, redução do sono, tremores, convulsões, vômitos, diarreia, escoriações na pele, alterações no tempo de emissão do timbre do choro, dificuldade de sucção, de alimentação, irritabilidade, hipertonia, bocejos e espirros. Tais sintomas geralmente são leves e transitórios e mais evidentes no segundo dia de vida, devido à ação central dos

metabolitos do crack, serotonina e dopamina. Recém-nascidos expostos a drogas durante o período gestacional, podem apresentar alterações eletroencefalográficas, que são atividades de ponta e descarga de ondas agudas que desaparecem depois do primeiro ao sexto mês de vida. [11]

Algumas alterações estruturais do sistema nervoso central, estão relacionadas a frequência de consumo, via de administração e dose utilizada, sendo elas infartos e leucomalácia periventricular e algumas alterações mais discretas como pequenas lesões císticas no núcleo da base e na matriz germinativa subependimária e hemorragias, agenesia do corpo caloso, agenesia do septo pelúcido, displasia do septo óptico. As alterações do lóbulo frontal podem não ser percebidas até os 4 anos de idade, podendo ser rastreados por meio de instrumentos específicos comportamentais. Essas alterações tardias foram percebidas com a dificuldade de verbalização, redução das notas em testes cognitivos, verbais e não verbais. Percebeu-se que essas crianças são mais agressivas, deprimidas com capacidade de interação menor, fazendo menos perguntas. Além disso essas crianças possuem menos capacidade de fixação visual, mas não parece haver déficit cognitivo. Cerca de 14% desses recém-nascidos possuem alterações no eletroencefalograma. Não se conhece os mecanismos básicos de alteração do sistema nervoso central, porém, acredita-se que esteja relacionado com a hipoxemia, alteração na síntese do ácido desoxirribonucleico e alterações das monoaminas. Em alguns estudos realizados em ratos, percebeu-se que o uso de cocaína na gestação pode causar alterações como redução na produção do ácido homovalinico no líquor, principal metabolito da dopamina, reduzindo assim as fibras dopaminérgicas no SNC[3]. Quando associado a hipóxia, ocorre a redução da produção de ornitina descaboxilase em vários setores do cérebro que atua na síntese proteica e replicação celular, com a interrupção da mitose na fase rápida da dendritização. Tais alterações devem ser levadas em contas associadas a fatores genéticos, prematuridade e ambiental, como depressão, ansiedade, paranoia materna, uso de outras drogas associadas, história de abuso sexual materno, moléstias sexualmente transmissíveis.[2]

Uma pesquisa de estudo controle realizada em 2006, chegou-se à conclusão de que recém-nascidos expostos a droga, pesavam cerca de 230 gramas menos, mediam 1,1 cm menos de comprimento e tiveram 0,6 cm menos de circunferência cefálica dos não expostos[1]. O ecocardiograma pode mostrar alterações como hipertrofia do ventrículo esquerdo e septo intraventricular devido a hipertensão. Porém observou-se dificuldade de avaliar as

propriedades teratogênicas do crack de forma isolada, devido ao consumo associado com outros tipos de drogas, como o consumo associado ao álcool que prolonga os efeitos de euforia da droga[5]. Em 2007, uma pesquisa realizada, percebeu-se que o uso de tabaco associado ao crack, que ocorria em 100% dos casos, prejudicava a avaliação dos efeitos do crack, já que a nicotina é um dos grandes responsáveis pelo baixo peso, medições torácicas, abdominais e cefálicas ao nascimento. [14]

Em estudos realizados em Vitoria- ES (tabela 1) durante o ano de 2010, demonstrou-se que alterações significativas nos padrões antropométricos, perímetro cefálico e peso do nascimento, devido à baixa oferta de nutrientes. [1]

Tabela 1: Medidas do peso e perímetro cefálico [1]

Medidas antropométricas	**N**	**%**
Microcefalia	2	14,3
Macrocefalia	0	0
Sem alteração	12	85,7
Total	14	100
Pequeno para a idade gestacional	10	71,43
Adequado para idade gestacional	3	21,43
Grande para idade gestacional	0	0
Não referido	1	7,14
Total	14	100

Além disso, pode haver dificuldade de ganho de peso, aumento da incidência de apneia do sono e síndrome da morte súbita infantil. Em relação Apgar (Tabela 2), não se encontrou relação com os seus menores valores e o uso de crack durante a gestação, o que foi observado é nascimentos de bebes com extrema prematuridade menores valores de Apgar. [1]

Tabela 2: Comparação entre Apgars com 1 e 5 minutos[1]

Índice de Apgar	**1 minuto**		**5 minuto**	
	N	**%**	**N**	**%**
1 a 3	0	0	0	0
4 a 6	2	14,3	0	0
7 a 10	8	57,1	10	71,4
Não referido	4	28,6	4	28,6
Total	14	100	14	100

Crianças expostas ao crack/cocaína durante a gestação, podem apresentar dificuldades para iniciar a alimentação oral, devido a alteração do reflexo de sucção e pela incoordenação /inconsistência na manutenção do ritmo. Nesse contexto existe a ação do sistema sensório motor oral e global, que atuam coordenando um melhor desempenho do recém-nascido [11]. Estudos apresentados pela Children's Hospital of Filadélfia,

constatou-se que os efeitos da pobreza, como a falta de pré-natal, alimentação e falta de medicação, prejudicam mais o desenvolvimento infantil, do que o consumo de algumas substâncias, durante a gestação. Algumas crianças, podem se apresentar saudáveis inicialmente, apresentando problemas comportamentais com a avançar da idade. Estudos realizados pela Universidade de Miami, constatou que crianças que tiveram contato com as drogas durante e período gestacional, possuem cerca de 3 vezes mais chances de apresentar dificuldades de aprendizados que podem se apresentar no período escolar, sendo o déficit de atenção, aprendizado e controle emocional os efeitos mais comuns que se apresentam de modo tardio, sendo esse déficit mais relacionado as gestantes que fizeram uso de drogas associado ao de álcool. [3,16]

Em relação a morte súbita, cerca de 15% dos recém-nascidos com mães usuárias de drogas tiveram esse diagnóstico contra 0,9% das não usuárias, devido a problemas na regulação do centro cerebral. As altas hospitalares não devem acontecer com menos de 72 horas, devido ao risco de aparecimento de convulsões neonatais, que podem ser desencadeadas por diversos fatores precoce ou tardiamente. [16]

3.5 Cuidados perinatais:

Alguns estudos já mostram a cardiotoxicidade da cocaína que durante a gestação está aumentada, devido a maiores níveis de metabolitos ativos da droga na circulação materna. Gestantes usuárias de crack, quando desenvolvem hipertensão devem ser investigadas para pré-eclâmpsia e intoxicação aguda e o controle pressórico deve ser feito com hidralazina, devido a sua vasodilatação e redução da resistência vascular periférica e deve ser observada com muito cuidado devido a sua queda acentuada da pressão. Devem ser afastadas complicações obstétricas que cursam com tais alterações: sinais focais, episódios convulsivos, estado comatoso, sugestivos de pré-eclâmpsia. Caso tal hipótese seja descartada, o tratamento é feito de forma individualizada. Nos casos de crises convulsivas secundárias ao uso de drogas, o tratamento de escolha é feito com diazepam e a ácido valpróico. Todas a manifestações citadas, podem ocorrer no puerpério imediato, ou seja, de 48 a 72 horas após o seu consumo. O risco de transmissão vertical é aumentado em gestantes usuárias de drogas, sendo indicado a avaliação sorológica em intervalos menores, sendo a última sorologia cerca de 4 semanas antes do parto. [5,6]

Além disso, deve ser pesquisado sinais de intoxicação por meio de função hepática, renal, hemograma com contagem de plaquetas, sorologia, hemoglucoteste, oximetria de pulso

para afastar hipoxemia e hipoglicemia para se poder afastar tais alterações, possíveis causadores de alteração neuropsicomotora.

Durante o atendimento a gestantes usuárias de drogas, em trabalho de parto ou não, deve-se lembrar do risco aumentado dessas apresentarem intercorrências, levando-nos a concluir que essas pacientes devem ser classificadas em alto risco, sendo indicada a pesquisa eletrocardiográfica e pesquisa de enzimas cardíacas, devido à alta taxa de falso negativo que encontramos no eletrocardiograma, e pesquisa sobre o dano pulmonar crônico podendo ser indicado a antibioticoterapia profilática. A realização de raio x de tórax permitirá descartar problemas como dissecação aguda de aorta. Quando os sintomas respiratórios estão associados à queda no sensório, alteração na gasometria e oximetria de pulso, deve-se pensar na possibilidade de tromboembolismo pulmonar, isso se dá pelo estado de hipercoagulabilidade da própria gestação e a trombogênese do consumo de crack. Sendo indicado nas pacientes que mantidas internadas, a heparina profilática, durante e após a cesariana eletiva. [6]

Durante o período do peri-parto, devido ao estresse das contrações regulares, padrão de consumo pesado da droga, a chance de intoxicação aguda sofre um grande aumento, sendo indicado o parto vaginal com analgesia individualizada, levando em conta as possíveis complicações como hipotensão refrataria, trombocitopenia relacionada a cocaína, percepção inalterada da dor ou até mesmo dificuldades técnicas devido a agressividade da paciente durante a anestesia regional e avaliação clínica da paciente, levando em conta os sinais vitais, alteração neurológica, avaliação das pupilas e extremidades e ausculta pulmonar[6]. Já a anestesia geral fica restrita as urgências obstétricas, tendo como possíveis complicações a isquemia miocárdica, hipertensão e arritmias. Em casos de agitação sem outras complicações indica-se o uso de benzodiazepínicos, entre eles o diazepam 10 mg como dose de ataque, por meio da via endovenosa, e uma nova dose a cada 5 minutos de acordo com a necessidade da paciente. Outra opção em caso de dificuldade de se obter acesso venoso, consiste em no lorazepam 1 mg por via intramuscular podendo ser repetida a cada 30 minutos. [5]

As mães usuárias de drogas, possuem pouca interação com a criança, suporte social inadequado, baixa autoestima, hostilidade, agressividade, ansiedade, depressão. Os programas de saúde da mulher, devem buscar prevenir e detectar tais grupos de risco, além disso, há uma necessidade de uma educação continuada dos profissionais da saúde.

4 CONCLUSÃO

Diante a revisão bibliográfica apresentada, chega-se à conclusão de que gestantes que consomem crack/cocaína possuem um maior risco de efeitos desfavoráveis, devido seu grande efeito nocivo à saúde materna e fetal. Entre os riscos obstétricos estão descolamento prematuro de placenta, parto pré-termo, crescimento intrauterino restrito, hipertensão, risco aumentado de convulsões tônico-clônicas generalizadas e risco cardiovascular. No período peri-parto, há maiores chances de intoxicação aguda e maior risco anestésico, devendo ser levado em consideração pela equipe médica responsável. Já entre os riscos fetais, pode-se citar má formações microcefalia, morte súbita, má formações neurológicas, cognitivas e comportamentais da infância. Apesar das consequências do uso de drogas na gestação, a sua prevalência encontra-se aumentada em todo o mundo, sendo de grande importância políticas voltadas a essas mulheres e crianças.

5 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Reis FT. Loureiro RJ. Repercussões neonatais decorrentes da exposição de crack na gestação. Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. 2015;11(4):217-24.

2. Lucca J. Achados Ultrassonográficos no cérebro do recém-nascido exposto ao crack durante a gestação. Porto Alegre. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2012.

3. Alencar JCG. Alencar CAJ. Matos AMB. "Crack Babies": Uma Revisão Sistemática dos Efeitos Em Recém-Nascidos e em Crianças do Uso do Crack Durante a Gestação. 2011;12:16-24.

4. Abraham CF, Hessm ARB. Efeitos do uso do Crack Sobre o feto e o Recém-nascido: Um Estudo de Revisão. Revista de Psicologia da IMED. 2016;8(1):38-51.

5. Holztrattner JS. Crack, gestação, parto e puerpério: um estudo bibliográfico sobre atenção a usuária. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.

6. Costa SHM, Vettorazzi J, Cecin GKG, et.al. Crack: The New Obstetric Epidemic. HCPA. 2013;33(1):55-65.

7. Portela GLC, Barros LM, Frota NM, et.al. Perception of Pregnant on consumption of illicit drugs in Pregnancy. Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. 2013;9(2):58-63.

8. Silva MB, Kruno RB. Consequências do uso de crack para gestante e seu recém-nascido: Uma revisão integrativa de literatura. CIPPUS – UNILASALLE. 2014;3(1):2238-9032.

9. Maia JA, Pereira LA, Menezes FA. Consequências do uso de drogas durante a gravidez. Revista Enfermagem Contemporânea. 2015;4(2):121-128.

10. Nunes TR, Zimmermmann JB, Santos LG, et.al. O Abuso de cocaína na gravidez. Rev.Fac.Cienc. Méd. 2014;16(4):199-202.

11. Silva FM, Crack na gestação: consequências no crescimento e desenvolvimento para o feto e o recém-nascido. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014.

12. Camargo PO, Martins MFD. Os efeitos do crack na gestação e nos bebês nascidos de mães usuárias: Uma revisão bibliográfica. Cad. Ter. Ocup. 2014;22:161-169.

13. Silva TP, Tocci HA. Efeitos obstétricos, fetais, neonatais relacionados ao uso de drogas , álcool e tabaco durante a gestação. Ver Enferm UNISA. 2002;3;50-6.

14. Cembranelli E, Campos LRF, Portella M, et.al. Consequências do uso de cocaína e metanfetamina durante a gravidez. FEMINA. 2012;40(5):241-45.

15. Gasparin M, Larger JS, Garcez LW, et.al. Comportamento motor oral e global de recém-nascidos de mães usuárias de crack e/ou cocaína. Rev Soc Bras Fonoaudiol. 2012;17(4):459-63.

16. Utagawa CY, Souza RA, Silva COM, et.al.Tabagismo e Gravidez: repercussões no desenvolvimento fetal. Caderno UniFOA. 2007;2(4):97-103.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Correlação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono – A Síndrome de Sobreposição.

Correlation between chronic obstructive pulmonar disease and obstructive sleep apnea and hypopnea – The Overlap Syndrome.

ALICE HORA DE M. FONTES

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Paulo Cesar de Oliveira
Co-orientador: Francisco Hora de O. Fontes

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e a Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) estão entre as doenças pulmonares crônicas mais prevalentes na prática clínica. A coexistência entre essas duas condições, denominada de Síndrome de Sobreposição, implica em prejuízo mais severo das trocas gasosas e traz implicações prognósticas adicionais relacionadas a um pior desempenho respiratório e cardiovascular, associando-se a um aumento expressivo da morbidade e, em última análise, a uma menor sobrevida. Trata-se de uma síndrome complexa e com particularidades terapêuticas que divergem do manejo das doenças de base, representando um desafio diagnóstico e clínico, que ainda conta com um importante fator desfavorável: o desconhecimento pelos profissionais da área de saúde.

Objetivo: Revisar a correlação entre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e a Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono, caracterizando os aspectos clínicos, epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos da Síndrome de Sobreposição.

Método: Revisão bibliográfica utilizando dados obtidos das seguintes bases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico, totalizando 58 fontes bibliográficas.

Conclusão: Torna-se fundamental conscientizar os profissionais médicos sobre a necessidade de melhor compreensão da Síndrome de Sobreposição e os seus desdobramentos para melhor investigação e abordagem terapêutica. Embora mais estudos sejam necessários para esclarecimento dos aspectos fenotípicos da síndrome e o manejo adequado, a terapia com CPAP está associada a uma melhor sobrevida e redução do número de hospitalizações nesses pacientes.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono; Síndrome de Sobreposição.

ABSTRACT

Introduction: The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the Obstructive sleep apnea and hypopnea (OSAH) are among the most prevalent chronic lung disease in clinical practice. The coexistence of these two conditions, called Overlap syndrome,

implies more severe impairment of gas exchange and brings additional prognostics implications related to a worse respiratory and cardiovascular performance, joining a significant increase of morbidity and a lower survival rate. It is a complex syndrome and with therapeutic peculiarities that diverges from the handling of basic diseases, representing a diagnostic and clinical challenge, which also has a major unfavorable factor: disregard by health professionals.

Objective: Review the correlation between Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea and hypopnea, characterizing the clinical, epidemiological, pathophysiological aspects and therapy Overlap syndrome.

Method: systematic Review using data obtained from the following bases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS and Google Scholar, totaling 58 bibliographical sources.

Conclusion: It is essential to educate medical professionals about the needs of better understanding of Overlap syndrome and their developments for better research and therapeutic approach. Although more studies are needed to clarify the phenotypic aspects of the syndrome and proper management, CPAP therapy is associated with improved survival and reducing the number of hospitalizations in these patients.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Obstructive sleep apnea and hypopnea; Overlap syndrome;

1. INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e a Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) estão entre as doenças pulmonares crônicas mais prevalentes na prática clínica. A coexistência entre essas duas entidades foi descrita por Flenley em 1985, que a denominou como Síndrome de Sobreposição (1). Posteriormente, passou a ser reconhecida também a associação entre asma e SAHOS (Síndrome de Sobreposição alternativa) e, englobando ambas as combinações, criou-se o termo síndrome "OLDOSA" (do inglês *obstructive lung disease-obstructive sleep apnea*). (2)A prevalência da síndrome de Sobreposição foi relatada em cerca de 1% da população adulta, embora evidências mais recentes sugiram que esse número seja maior do que o previsto historicamente. O sono traz uma série de impactos na dinâmica respiratória que inclui efeitos negativos no controle da respiração, na função da musculatura ventilatória e na mecânica pulmonar. Fisiologicamente, dormir traduz um estado de hipoventilação transitória que, em indivíduos normais, traz consequências adversas desprezíveis, mas pode resultar em profundos distúrbios na troca gasosa, em pacientes com DPOC. (3) A dessaturação noturna de oxigênio, embora desenvolva-se na DPOC de forma independente da SAHOS, é na Síndrome de Sobreposição mais severa e traz implicações adicionais relacionadas a um pior desempenho respiratório e cardiovascular, associando-se a outras comorbidades e, em última análise, a uma menor sobrevida. (4)

JUSTIFICATIVA: Considerando o crescente impacto da Síndrome de Sobreposição na morbimortalidade da população adulta e nas demandas em Saúde Pública, torna-se relevante atualizar conceitualmente esta condição clínica, frequentemente desconhecida ou sub-diagnosticada pelos profissionais de Saúde.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Revisar a correlação entre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e a Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono.

Objetivos Específicos:

a) Compreender a fisiologia respiratória durante o sono

b) Identificar os impactos da DPOC no sono

c) Identificar os impactos da SAHOS no sono

d) Apresentar o conceito de Síndrome de Sobreposição e seus aspectos epidemiológicos

e) Compreender os desdobramentos fisiopatológicos da Síndrome de Sobreposição

f) Estabelecer as atuais considerações terapêuticas da Síndrome de Sobreposição

3. METODOLOGIA

Foi realizada ampla pesquisa na literatura médica buscando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional, através das bases de dados Medline (por meio do PubMed), SciElo, LILACS e Google Acadêmico. A pesquisa para identificação de publicações iniciou-se em 10/12/2016 utilizando os seguintes descritores: “Chronic obstructive pulmonar disease”, “Obstructive sleep apnea”, “Overlap Syndrome”, “OLDOSA syndrome”. A pesquisa foi concluída com o total de 58 fontes bibliográficas.

4. CONTEXTUALIZAÇÃO

4.1 O SONO E A FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA.

O padrão respiratório que ocorre no período da vigília não é o mesmo encontrado durante o sono. Durante a vigília, o controle da respiração é feito por mecanismos ventilatórios voluntários, relacionados à atividade do córtex cerebral, e por mecanismos involuntários ou metabólicos, cuja regulação se dá através do tronco cerebral e é responsiva a estímulos como hipoxemia, hipercapnia e acidose. Todavia, durante o sono, o controle metabólico

da respiração é reduzido, ao passo que o controle voluntário é cessado. A diminuição da resposta do centro respiratório a estímulos químicos, corticais e mecânicos é mais acentuada durante o sono com movimento rápido dos olhos (o sono REM, do inglês *rapid eye movement*), quando a dinâmica ventilatória torna-se irregular, oscilando entre períodos de hiperventilação, hipoventilação e, eventualmente, associando-se a presença de apneias centrais. (5) O sono REM também se caracteriza pela redução máxima do tônus muscular esquelético, afetando portanto toda a musculatura postural, incluindo a das vias aéreas superiores, e a musculatura acessória e intercostal da respiração. Nesse contexto, o sono representa um estado fisiológico de hipoventilação, marcado por uma pequena redução da capacidade residual funcional (CRF) bem como pela diminuição da ventilação por minuto, sobretudo devido a redução do volume corrente, mais evidente no sono REM. (6) A simples transição vigília-sono já traduz uma redução de 5-10% da ventilação por minuto, com adicional diminuição de até 40% no período do sono REM. (7) Embora sejam consideradas fisiológicas e não produzam consequências adversas relevantes em indivíduos normais, todas essas alterações podem levar a prejuízos clinicamente expressos na qualidade do sono e nas trocas gasosas em indivíduos portadores de patologia respiratória crônica, como a DPOC. (3)

4.2 SONO E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC é caracterizada pela limitação progressiva e não totalmente reversível ao fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória e a exposição a partículas ou gases tóxicos. O tabagismo é o principal e mais bem estudado fator de risco, embora a doença possa ser encontrada também em indivíduos não-fumantes. A DPOC é definida classicamente quando a razão entre o volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) e a capacidade vital forçada (CVF) – Índice de *Tiffeneau* – é menor do que 0.70 após uso de broncodilatador. (8) (9)

Entretanto, atualmente, reitera-se que essa definição apresenta severas limitações, além de não descrever adequadamente a complexidade da doença. À título de exemplo, sabe-se que o índice de *Tiffeneau* apresenta um decréscimo fisiológico com a idade, de modo

que o valor fixo de 0.70 tende a subestimar o diagnóstico em jovens e superestimá-lo em adultos. (2) Por outro lado, definições prévias de DPOC historicamente enfatizam os fenótipos de "enfisema" e "bronquite crônica", transmitindo a idéia de que a doença limitava-se a apenas dois tipos de pacientes: de um lado, o perfil enfisematoso ("*pink puffer*"), com destruição de superfície alveolar e de parênquima pulmonar, identificados radiograficamente pela hiperinsuflação pulmonar, aumento de diâmetro anteroposterior, retificação da cúpula diafragmática e oligoemia dos campos pulmonares e do outro lado, o tipo bronquítico ("*blue bloater*") apresentando tosse produtiva com expectoração, por pelo menos 3 meses , em 2 anos consecutivos. Novos estudos, no entanto, tentam desmistificar a DPOC enquanto doença bipolar, destacando a sua complexidade fisiopatológica, que abrange importantes repercussões sistêmicas, e a pluralidade de apresentações clínicas que necessitam muitas vezes de esforços terapêuticos distintos. (10) (9) Ademais, a ampla rede de repercussões pulmonares e extrapulmonares encontrada na DPOC, que tem como componente indispensável a resposta inflamatória local e sistêmica, vão desde manifestações cardiovasculares a frequentes associações com doenças como síndrome metabólica, osteoporose, perda e disfunção da musculatura esquelética, depressão e distúrbios do sono – que, em última análise, também podem ser encaradas como manifestações da DPOC. (11) (3)

A variação circadiana da respiração ocorre de forma mais acentuada em pacientes com DPOC, tornando o sono um período de vulnerabilidade para essa população. (12)A despeito de mais de 60% desses pacientes, vivenciarem algum tipo de perturbação noturna com impacto sobre a qualidade de vida, comumente essas queixas são subestimadas pelos médicos, ou até mesmo, deixam de ser relatadas pelos pacientes durante a consulta, perdendo-se a chance de investigação e abordagem adequadas. (13) Por outro lado, é comum a prática de prescrição de hipnóticos sedativos que, em pacientes com DPOC, pode comprometer negativamente o drive respiratório, determinando hipoxemia. (14) O espectro desses sintomas tende a ser variável conforme a gravidade da doença. Na DPOC leve coexiste ainda, uma relativa preservação da qualidade do sono, ao passo que na doença grave ocorre um sono de pior qualidade, com redução na duração e eficiência, associadas a uma maior fragmentação. (15)

A fisiopatologia das perturbações do sono relacionadas à DPOC é multifatorial e está ligada a elementos que, de um modo geral, promovem a redução da ventilação, prejudicando as trocas gasosas e alterando a arquitetura do sono. (16)

Pacientes com DPOC podem experimentar períodos de dessaturação relevantes durante o sono, especialmente durante o sono REM, por vezes chegando a ultrapassar níveis encontrados em exercícios físicos extremos. A hipoxemia nesses pacientes vem acompanhada pela hipercapnia e está associada a uma maior predisposição ao desenvolvimento de arritmias, cor pulmonale e morte noturna, sobretudo durante exacerbações. (3) São muitos os fatores responsáveis por essas dessaturações da oxihemoglobina, destacando-se sobretudo as alterações da relação ventilação perfusão, a mudança dos volumes pulmonares, o impacto na curva de dissociação da oxihemoglobina, a coexistência com a apneia do sono e a hipoventilação alveolar. Essa última é considerada atualmente o principal mecanismo. (16)

A hipoventilação noturna vivenciada por pacientes com DPOC manifesta-se através da diminuição da capacidade residual funcional durante todas as fases do sono, com consequente alteração da relação V/Q e hipoxemia. (16) As variações diárias no FEV1 e CVF podem chegar a uma média de 30%. Essas alterações ventilatórias estão relacionadas, dentre outros fatores, com o aumento do espaço morto comumente encontrado na DPOC. (12)Há também uma maior resistência ao fluxo aéreo nesses pacientes, especialmente nas vias aéreas superiores e nas três ou quatro primeiras porções da árvore traqueobrônquica. O problema agrava-se na expiração, quando o retorno elástico do parênquima e parede torácica impõe um aumento adicional na resistência, determinando a redução do calibre das vias aéreas e conseqüente broncoconstrição. (4)

Também contribui para a hipoventilação, a redução da contratilidade da musculatura esquelética, principalmente durante o sono REM, que atinge os músculos acessórios da respiração, e, em especial, os músculos intercostais. Há aumento relativo da dependência da musculatura diafragmática durante o sono. (12) Por seu turno, a existência de hiperinsuflação pulmonar encontrada no enfisema, ocasiona retificação das cúpulas diafragmáticas e prejudica a contração do diafragma, promovendo hipoventilação e hipoxemia. (7)

O reflexo da tosse, fisiologicamente suprimido durante o sono, facilita o acúmulo de muco e hipersecreção, contribuindo adicionalmente para o agravamento das alterações da ventilação-perfusão e das trocas gasosas. (16)

Na tentativa de restabelecer a relação V/Q, é instituído um padrão respiratório rápido e superficial, insuficiente para compensar a redução do volume corrente, o aumento da resistência das vias aéreas e a atonia da musculatura acessória respiratória, levando a um agravamento da dessaturação. (16)

A gravidade das dessaturações noturnas, reflete de forma proporcional a redução da saturação da oxihemoglobina, encontrada durante o dia. Isso decorre de que muitos desses doentes já apresentam algum grau de comprometimento da função pulmonar e consequente hipoxemia durante a vigília, quando a PAO2 está próxima a porção descendente da curva de dissociação da oxi-hemoglobina. Desse modo, mínimas alterações na ventilação alveolar resultariam em redução da Saturação de O2 de magnitudes mais expressivas. (17) (18)

A alteração da arquitetura do sono é frequente em pacientes com DPOC, manifestada por uma maior fragmentação do sono, despertares e períodos de insônia. Esses sintomas tem envolvimento com o grau de dessaturação noturna da oxihemoglobina e são mais frequentes durante o sono REM. Nesse contexto, há uma piora na qualidade do sono, com aumento da latência, diminuição da eficiência, duração do sono e diminuição da fase REM. (19)

4.3 SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é uma entidade clínica marcada por episódios intermitentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) das vias aéreas superiores durante o sono. (20) A ausência de ventilação alveolar adequada provoca queda na saturação da oxihemoglobina e, quando prolongada, hipercapnia. Estes eventos são usualmente interrompidos por despertares. Esses fatores associados, desencadeiam uma cascata de fenômenos patogênicos, tais quais: liberação de mediadores inflamatórios decorrentes do estresse oxidativo, ativação simpática aumentada, vasoconstrição e desequilíbrio entre hormônios e substâncias vasoativas,

lesão endotelial, alterações hormonais e de barorreflexos. Em última análise, esses efeitos vão contribuir para a instalação e progressão das doenças cardiovasculares. (21) (22)

O diagnóstico de SAHOS é realizado através da polissonografia, com base no índice de apneia-hipopneia (IAH)≥5 eventos/hora de sono. (2) Os principais fatores de risco são idade, sexo masculino e obesidade. (23)Em 1993, extenso estudo realizado por Young *et al* em indivíduos de 30 a 60 anos, demonstrou que 2% das mulheres e 4% dos homens apresentavam a queixa de sonolência excessiva diurna associada ao IAH>5. Quando considerada a presença isolada de IAH≥5, o mesmo estudo apontou para uma prevalência de 9% em mulheres e 24% em homens, com proporção de homens para mulheres de 3:1 e sendo predominante em obesos. (21) Estudos mais recentes, como o publicado por *Peppard PE et al,* apontam para um aumento significativo nos últimos anos da prevalência de SAHOS devido ao crescimento paralelo do seu principal fator de risco: a obesidade. No referido estudo, por exemplo, a prevalência identificada em indivíduos de 50 a 70 anos foi de 17,6% em homens e 7,5% em mulheres. (24)

O espectro clínico da SAHOS apresenta ampla variação. Evidências apontam para um padrão de evolução progressiva da doença, que vai da roncopatia primária à apneia obstrutiva clássica. Esse espectro perpassa por estágios diferentes de um processo fisiopatológico em comum, e não deve ser entendido apenas como uma síndrome única. (25)Entre os extremos, encontram-se aqueles pacientes com aumento do esforço respiratório durante o sono associado à sonolência diurna excessiva, nos quais as apneias e hipopneias estão ausentes à polissonografia, embora apresentem despertares precedidos por episódios crescentes de pressão negativa intratorácica (medidos através da pressão esofágica). Esse quadro foi denominado de síndrome da resistência das vias aéreas superiores. (26)

A obstrução nas vias aéreas superiores dos pacientes com SAHOS ocorre na faringe, particularmente nas suas 3 porções inferiores colapsáveis: orofaringe retropalatal, entre o palato duro e o palato mole; orofaringe, que se estende do palato mole até a epiglote; e a hipofaringe, que se estende da base da língua até a laringe. A luz desses segmentos se mantém pérvia devido a ação da musculatura local, já que são desprovidos de ossos ou cartilagens. (27) O colapso das VAS característico da SAHOS resulta de um desequilíbrio entre as pressões positivas das estruturas perifaríngeas e intrafaríngeas versus a pressão negativa inspiratória do interior das VAS e a complacência das paredes musculares da faringe. A complacência faríngea caracteristicamente se encontra aumentada em

portadores de SAOS, contribuindo para a colapsabilidade das paredes musculares durante o sono. (28)Para as VAS de indivíduos normais colabarem, é preciso que haja uma pressão intratorácica muito negativa, ao passo que em pacientes com SAHOS o colapso ocorre com pressões pouco negativas ou até mesmo positivas (29)

As alterações anatômicas mais descritas em portadores de SAOS incluem hipoplasia maxilar e/ou mandibular, alterações nasais, tonsilas palatinas hiperplásicas, inadequada relação entre base da língua e orofaringe (índice de *Mallampati* modificado classe III e IV) e alterações sobre o palato mole, úvula e pilares tonsilares. (30) As VAS normalmente possuem o diâmetro lateral maior do que o diâmetro antero-posterior, enquanto que em pacientes com SAHOS observa-se o contrário: o diâmetro lateral é geralmente reduzido em relação ao antero-posterior. Esse efeito está relacionado com a gordura lateral e as paredes laterais da faringe, que estão mais espessas em pacientes com SAHOS. Assim, muitos autores concluíram que o espessamento das paredes laterais da faringe, ao invés do tamanho da língua, do palato mole e das amígdalas, é o principal fator anatômico causador do estreitamento das VAS na SAHOS. Dessa forma, considera-se que o aumento da circunferência do pescoço seja um importante fator de risco para SAHOS e acredita-se que esse seja o principal mecanismo envolvido no desenvolvimento da síndrome em obesos. (29) (31)

A síndrome está relacionada a sintomas e comorbidades com repercussões sobremodo negativas, na qualidade de vida dos seus portadores, tais como: sonolência excessiva diurna, problemas cognitivos, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, exacerbação da DPOC, além de ser destacada como fator de risco independente para doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico isquêmico. (30) O ronco é um dos sinais clínicos mais comuns e preditivos da SAHOS, aumentando marcadamente com a idade: acima de 65 anos, 45% dos homens e cerca de 30% das mulheres roncam. (32)Devido a sonolência diurna excessiva e consequente aumento do risco de acidentes laborais e de trânsito, além das complicações cardiovasculares, a doença é também um problema de saúde pública. (21) (33)

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 A INTERSEÇÃO ENTRE A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E A APNEIA DO SONO: A SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO.

Em 1985, após observar o agravamento da hipercapnia pela suplementação de oxigênio em um subgrupo de pacientes com DPOC, *David Fenley* criou o termo 'Síndrome de Sobreposição' (do inglês: *overlap syndrome*) para a coexistência de duas já bem conhecidas condições patológicas: DPOC e SAHOS. (34) Pacientes com ambas as desordens apresentam a associação do componente inspiratório (SAHOS) e expiratório (DPOC) à limitação do fluxo de ar. (12) Sobrepostas, essas duas entidades representam para o paciente uma maior morbimortalidade, em relação a aqueles que apresentam apenas uma. (35) Com base nas prevalências individuais de DPOC e SAHOS na população em geral, estimou-se uma prevalência da Síndrome de Sobreposição em adultos acima de 40 anos de cerca de 0,5-1%. (36)

Acredita-se que pacientes com DPOC estão mais predispostos ao desenvolvimento de SAHOS, tendo em vista que ambos compartilham fatores de risco etiológicos. (12) Fatores relacionados a DPOC que podem contribuir para o desenvolvimento de SAHOS incluem: redistribuição cefálica dos fluidos corporais com o decúbito dorsal - o que é particularmente relevante em pacientes com *cor pulmonale*, onde o edema periférico é comum – resultando em acúmulo no pescoço e estreitamento faríngeo (37); tabagismo, que contribui para o processo inflamatório das vias aéreas; e alguns medicamentos, como corticosteroides, que contribuem para a distribuição centralizada de gordura. (38) A obesidade, encontrada principalmente no perfil fenotípico "*blue bloater*" da DPOC, é um importante fator contribuinte para os distúrbios respiratórios do sono, além de estar implicada com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar acelerada e síndrome da hipoventilação da obesidade, de forma independente do grau de obstrução das vias aéreas. (39)Por outro lado, alguns fatores associados a DPOC parecem proteger contra o desenvolvimento de SAHOS, incluindo baixo IMC, redução do sono REM, e algumas medicações utilizadas como teofilina. (40)

Os estudos epidemiológicos são controversos ao confirmar uma maior prevalência de DPOC em pacientes com SAHOS do que na população em geral. (4) Em 2003, um estudo epidemiológico realizado pela *Sleep Heart Health Study* sobre a coexistência entre DPOC

e SAHOS demonstrou taxas relativamente pequenas de SAHOS em pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores, fato atribuído principalmente ao baixo IMC tipicamente encontrado no perfil enfisematoso deste grupo. (41) Achados similares foram reportados pelo projeto *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) II: nesse estudo, AHI>5 com sonolência foi encontrado em 11,3% dos indivíduos e 10,7% tinham *índice de Tiffeneau*<0.70, mas obstrução baixa das vias aéreas não predispôs a SAHOS, ou vice versa. (42)

Estudos mais recentes, contudo, indicam que a prevalência de ambas condições, sobrepostas, pode ser maior do que o previsto para as suas ocorrências em separado. As pesquisas sugerem uma ampla variedade de prevalência a depender da gravidade da DPOC, dos métodos diagnósticos empregados e da associação com fatores de risco no grupo estudado. Assim, dados recentes não demonstraram um maior risco de SAHOS em pacientes com DPOC leve a moderada, mas apontaram para um risco potencialmente elevado na DPOC severa. (15) Em um estudo realizado utilizando-se o Questionário de Berlin (QB), o alto risco para SAHOS foi significativamente mais comum em pacientes com doença pulmonar obstrutiva (55,2%) do que no grupo controle (7,5%). (43) Em 2015, estudo realizado por Soler et al. demonstrou uma prevalência de 66% de SAHOS em pacientes com DPOC moderada a severa. (44)

Pacientes com Síndrome de Sobreposição apresentam mais comumente hipoxemia diurna, hipercapnia e hipertensão pulmonar em relação àqueles que apresentam DPOC ou SAHOS isoladamente. (45) A prevalência de *cor pulmonale* na Síndrome de Sobreposição é estimada em 80%, com uma sobrevida média em 5 anos de 30%. (46)

Esses pacientes também estão mais suscetíveis a uma maior hipoxemia noturna, principalmente durante o sono REM. Preditores de alterações na troca gasosa noturna incluem a oxigenação e hipercapnia durante a vigília. (2)

Muitos são os mecanismos fisiopatológicos que participam da Síndrome de Sobreposição – e que também ajudam a explicar a relação bidirecional entre DPOC e SAHOS, na qual uma condição tende a causar ou exacerbar a outra. Dentre os fatores relacionados a esse processo, destaca-se o papel da resposta inflamatória sistêmica, o desbalanço antiprotease-protease e o desequilíbrio redox nos pulmões; o aumento do tônus vagal; o refluxo gastroesofágico; a hipóxia; a hipertensão pulmonar; e a disfunção endotelial. (38)

DPOC e a SAHOS são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares e acredita-se que sobreposição dos dois aumente ainda mais esse risco. (12) Um estudo identificou um aumento do enrijecimento arterial e dos níveis plasmáticos de BNP em indivíduos com Síndrome de Sobreposição quando comparados aos indivíduos com SAHOS isoladamente. (47) Em pacientes idosos, a presença de Síndrome de Sobreposição também foi associada a um risco maior de desenvolvimento de fibrilação atrial. (48) Foi demonstrado em outro estudo, utilizando-se imagens de ressonância magnética, que a massa do ventrículo direito apresenta-se maior em pacientes com Síndrome de Sobreposição do que naqueles com apenas uma das condições. (49) Presume-se que isso seja reflexo da vasoconstrição pulmonar decorrente da hipóxia associada a destruição do parênquima pulmonar no enfisema. Embora ainda não muito bem estabelecida, a relevância clínica das anormalidades do ventrículo direito podem trazer uma idéia do risco cardiovascular ao qual estão submetidos os pacientes com a Síndrome de Sobreposição. (15)

Os mecanismos inflamatórios relacionados a Síndrome de Sobreposição desempenham um papel importante no desenvolvimento das doenças cardiovasculares associadas. Ambas as condições, DPOC e SAHOS, apresentam elevação dos níveis de Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), além de Fator de Necrose Tumoral-alpha (TNF-α) e Interleucina-8 (IL-8). A hipóxia é um fator-chave para o aumento da produção de TNF-α na SAHOS. Mecanismos adicionais compartilhados também contribuem para as comorbidades cardiovasculares, incluindo o estresse oxidativo. (38) Esse último está presente na patogênese da SAHOS e DPOC, com contribuição adicional de fatores como cigarro e obesidade, sendo marcado pela ativação e disfunção de leucócitos circulantes – o que apresenta especial relevância devido ao acúmulo e adesão leucocitária no endotélio. Todos esses componentes inflamatórios estão relacionados a aterogênese e doença cardiovascular subsequente. Ainda não foram completamente esclarecidos todos os mecanismos envolvidos nas manifestações cardiovasculares mas é provável que, além do componente inflamatório, participem do processo a disfunção endotelial e o aumento do tônus da atividade simpática nervosa. (12)

Pacientes com Síndrome de Sobreposição tendem a apresentar hipoxemia mais grave durante o sono do que pacientes com somente DPOC ou SAHOS, e esse fenômeno pode ser explicado por múltiplos mecanismos, que incluem: a perda do tônus muscular das vias

aéreas superiores resultando no seu colapso durante o sono, com episódios de apneia obstrutiva intermitente e hipopneia, principalmente durante o sono REM, aumentando a gravidade da SAHOS; a redução na capacidade residual funcional com o decúbito e durante o sono REM tornam os pacientes com DPOC e hiperinsuflação pulmonar mais vulneráveis, devido a redução da atividade da musculatura acessória compensatória; alterações na relação ventilação-perfusão podem provocar alterações nos níveis séricos de dióxido de carbono e prejudicar oxigenação em pacientes com enfisema; a hipercapnia pode reduzir globalmente a responsividade da musculatura acessória e conduzir a uma atenuação da resposta do centro respiratório, com consequente diminuição de oxigênio e elevação ainda maior dos níveis de dióxido de carbono. Normalmente, a limitação ao fluxo inspiratório é compensada pelo aumento do tempo inspiratório, mas pacientes com DPOC, por necessitarem de um maior tempo expiratório a despeito do estreitamento de vias aéreas distais, não conseguem utilizar esse recurso. (4)

Indivíduos com Síndrome de Sobreposição apresentam redução do tempo total e da eficiência do sono e estão associados a um *Epworth sleepiness scores* desfavorável. Este questionário objetiva avaliar a sonolência diurna excessiva avaliando a probabilidade de adormecer em oito situações relacionadas a atividades diárias (50) – e revela-se mais alto do que encontrado em pacientes com DPOC exclusivamente. (12) *Kwon et al* demonstraram que há uma relação direta entre a gravidade da hiperinsuflação pulmonar e a pior eficiência do sono na Síndrome de Sobreposição, independente da apneia e hipoxemia noturna. Essa associação pode ser explicada pelo aumento do trabalho respiratório decorrente da hiperinsuflação, que resulta na dificuldade em iniciar o sono e promove mais distúrbios do sono. (51)

Alguns poucos estudos avaliaram o controle da ventilação na Síndrome de Sobreposição. *Radwan et al*. evidenciou um menor volume corrente e uma maior frequência respiratória em pacientes com Síndrome de Sobreposição, quando comparados a pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono, identificando também uma atenuação do controle da resposta ventilatória e da resposta à pressão de oclusão da boca ao dióxido de carbono naqueles indivíduos com Síndrome de Sobreposição. Mecanismos pulmonares e de troca gasosa podem estar envolvidos nos distúrbios do controle ventilatório. Em vigência de hipercapnia crônica, há um aumento nas concentrações sanguíneas de bicarbonato sérico, que pode inibir a resposta ventilatória ao dióxido de carbono e diminuir a resposta à

pressão de oclusão da boca durante sono e vigília. (52) Quando em normocapnia, pacientes com Síndrome de Sobreposição tendem a apresentar uma melhor resposta ventilatória ao dióxido de carbono. (53) Nesse contexto, convém considerar que a síndrome de overlap apresenta-se em um ciclo vicioso, marcado sobretudo por hipoxemia e hipercapnia mais severa, em detrimento de uma diminuição da resposta ventilatória mediada pela menor sensibilidade de quimiorreceptores. (54)

5.2 CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO.

Importantes estudos já investigaram o uso do CPAP ou BiPAP com ou sem suplementação de oxigênio em pacientes com Síndrome de Sobreposição. De um modo geral, as taxas de mortalidade do pacientes com DPOC que requerem uso de terapia com oxigênio são elevadas. (4) *Machado MC et al*, demonstrou em amplo estudo que em pacientes hipoxêmicos com DPOC e distúrbios do sono moderados a severos, a sobrevida média em 5 anos foi de 71% naqueles tratados com oxigênio associado ao CPAP, em contraste com uma taxa de apenas 26% naqueles tratados somente com oxigênio, independente do VEF1 após prova broncrodilatadora de base. (55)

A terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, do inglês *Continuous Positive Airway Pressure*) está associada a uma melhor sobrevida e redução do número de hospitalizações em pacientes com a Síndrome de Sobreposição, (56) (55) sendo considerada o tratamento de primeira linha para a doença e, consequentemente, a sua adesão é considerada como um marcador de bom prognóstico. (15) (57) Tem sido demonstrado que o uso de CPAP nesses indivíduos relaciona-se com redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, que compõem importantes fatores de morbimortalidade na síndrome. Embora com mecanismos ainda não muito bem estabelecidos, a idade também é um importante fator de mortalidade. (58)

A terapia com suplementação de oxigênio, por outro lado, a despeito de ser benéfica para pacientes com DPOC, pode prolongar a duração dos episódios de apneia e agravar a hipercapnia na Síndrome de Sobreposição. (4) O uso de oxigênio é recomendado para pacientes portadores de DPOC com hipoxemia diurna, mas seus benefícios a longo-prazo para tratamento da hipoxemia noturna carecem de evidências. (15)

O benefício do uso da ventilação não-invasiva está bem estabelecido em casos selecionados, como a exacerbação aguda de DPOC associada a falha respiratória e a Síndrome de Sobreposição, ao passo que o uso noturno a longo-prazo na DPOC controlada e sem SAHOS é controverso. (15) (3) Em geral, são indicações de terapia com pressão positiva em vias aéreas a dois níveis (BiPAP, do inglês *Bilevel positive airway pressure*): a hipercapnia diurna e hipoxemia noturna apesar da terapia com oxigênio, independente da coexistência de SAHOS. (4)

6. CONCLUSÃO

Embora ainda desconhecida por grande parte dos profissionais de saúde na prática médica, a correlação entre DPOC e SAHOS apresenta especial relevância clínica, uma vez que ambas as entidades são altamente prevalentes e, associadas, representam um prejuízo mais severo às trocas gasosas, com repercussões cardiovasculares importantes, pior qualidade de vida e maior morbimortalidade. Assim, a observação de apneias, obesidade, roncopatia, sonolência diurna, hipoxemia ou hipercapnia desproporcionais no doente com DPOC devem levar à avaliação da coexistência de SAHOS. A polissonografia, padrão-ouro para investigação dos distúrbios respiratórios do sono, no entanto, não torna prática a investigação dado o amplo número de pacientes suscetíveis a Síndrome de Sobreposição. A relação bidirecional entre duas condições clínicas de notória complexidade fisiopatológica, faz da Síndrome de Sobreposição uma condição igualmente complexa e com múltiplas características fenotípicas, que ainda carecem de melhor compreensão. Estudos mais amplos ainda são necessários para melhor esclarecimento desses fenótipos e a abordagem terapêutica adequada, bem como para aprimorar as técnicas diagnósticas tornando-as mais acessíveis à prática clínica, com métodos mais sensíveis e práticos para a medida do fluxo aéreo.

7. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu professor e orientador, Paulo Cesar de Oliveira, pelo apoio, entusiasmo e incentivo em todas as etapas da elaboração deste trabalho. Ao meu pai, Francisco Hora, por ser a minha fonte de inspiração e pela sua participação ativa na orientação deste trabalho, tornando possível a sua conclusão. Este trabalho é dedicado aos meus pais, os grandes incentivadores e responsáveis pela minha formação.

8. Bibliografia

1. Huang H, Yao L. Analysis of airway resistance and hypoxemia in overlap syndrome. Saudi Med J. 2016: p. 758-761.

2. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. Respirology. 2013: p. 421-431.

3. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea - the overlap syndrome. 2016: p. 236-242.

4. Khatri SB, Ioachimescu OC. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. Clevelan Clinic Journal of Medicine. 2016 Fevereiro: p. 127-138.

5. Paiva T, Anderson ML, Tufik S. O Sono e a medicina do sono Barueri: Manole; 2014.

6. Douglas N, White D, Pickett C. Respiration during sleep in normal man. 1982: p. 840-4.

7. Cabral MM, Mueller PdT. Sono e doenças pulmonares crônicas: pneumopatias. 2010;36(supl.2): p. S1-S61.

8. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention in chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013: p. 347-65.

9. GOLD executive board. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention in chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. 2017.

10. Oliveira PC. Apresentações Clínicas da DPOC. Pulmão RJ. 2013: p. 15-18.

11. Meilan K H, Alvar A, Peter M C, Bartolome R C, Gerard C, Jeffrey L C, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2010: p. 598-604.

12. Verbraecken J, McNicholar WT. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hipoventilation. Respiratory Research. 2013: p. 132.

13. D.Price , M. Small , G. Milligan , V.Higgins , E. G. Gil , J. Estruch. Impact of night-time symptoms in COPD: a real world study in five European countries. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013: p. 595-603.

14. M. Kryger TRSWWJZ. The Effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Sleep and Breathing. 2009: p. 79-84.

15. Jen R, Li Y, Owens RL, Malhotra A. Sleep in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Gaps and Challenges. Canadian Respiratory Journal. 2016: p. 1-4.

16. Feliciano A. O sono nos doentes com patologia respiratória. In Coutinho WL, editor. O sono e a Medicina do Sono. Barueri, SP: Manole; 2014. p. 433-440.

17. Hanley & Belfus. Breathing and sleep in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA. Sleep Medicine.; 2002. p. 321-8.

18. Faria AC. DPOC - hipoxemia noturna e os distúrbios do sono. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas. 2009: p. 85-88.

19. Calverley P, Brezinova V, Catterall JR , Fenley D. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and enphysema. Am Rev Respir Dis. 1982: p. 206-10.

20. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep. 1999: p. 667-89.

21. Bittencourt LRA, Palombini L. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS): fisiopatologia. In Tufik S. Medicina e biologia do sono.: Manole; 2008. p. 240-245.

22. Carneiro G, Hora F, Togeiro SM. Consequências metabólicas na SAOS não tratada. J Bras Pneumol. 2010. 2010: p. S1-S61.

23. Daltro Cdc, Fontes FH, Gregorio PB, Araújo LMB. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono: Associação com obesidade, gênero e idade. Arq Bra Endocrinol Metab. 2006: p. 74-81.

24. Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased Prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013: p. 1006-1014.

25. Fontes FH. Sonolência e apnéia do sono: uma parceria desastrosa. J Bras Pneumol. 2008: p. 435-436.

26. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. A cause of daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1993: p. 781-7.

27. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharnyx. Sleep Med. 2003: p. 9-33.

28. Silva GA SHEAFRCENF. Conceitos básicoso sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono. Rev Bras Hipertens. 2009: p. 150-157.

29. Martins AB TSTS. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. J Bras Pneumol. 2007: p. 93-100.

30. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Academia Brasileira de Neurologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Apneia Obstrutiva do sono e ronco primário: diagnóstico. Projeto Diretrizes. 2012.

31. Hora F, Nápolis LM, Daltro C, Kodaira SK, Tufik S, Togeiro SM, et al. Clinical, Anthropometric and Upper Airway Anatomic Characteristics of Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Respiration. 2007: p. 517-524.

32. Bresnitz E, Goldberg R, Kosinski R. Epidemiology of obstructive sleep apnea. Epidemiol Rev. 1994: p. 210-27.

33. T W, Mc Nicholas , Rodenstein D. Sleep apnoea and driving risk: the need for regulation. Eur Respir Rev. 2015: p. 602-606.

34. Flenley D. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clin Chest Med. 1985: p. 651-661.

35. Chaouat A, Witzenbum E, Kriegger J, Sforza I, Hammad H, Oswald M, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. Eur Respir J. 1999: p. 1091-6.

36. Weitzenblum E CAKRCM. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008: p. 237-241.

37. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007: p. 273-282.

38. McNicholas W. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, sistemic inflammation and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009: p. 692-700.

39. Chaouat A, Bugnet A, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005: p. 189-194.

40. Mulloy E, McNicholas W. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. Chest. 1992: p. 753-7.

41. Sanders M, Newman A, Haggerty C, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003: p. 7-14.

42. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, et al. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. Respiration. 2005: p. 142-9.

43. Sharma B, Feinsilver S, Owens R, et al. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. Lung. 2011: p. 37-41.

44. Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High prevalence of obstuctive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Annals of the American Thoracic Society. 2015: p. 1219-1225.

45. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. Eur Respir J. 1997: p. 1730-5.

46. Rasche K, Orth M, Kutscha A, et al. Pulmonary diseases and heart function. Internitst (Berl). 2007: p. 276-82.

47. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Nishihata Y, et al. Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. Respir Med. 2012: p. 1335-1341.

48. Ganga H, Nair S, Puppala V, Miller W. Risk of new-onset atrial fibrilllation in elderly patients with the overlap syndrome: a restrospective cohort study. J Geriatr Cardiol. 2013: p. 129-134.

49. Sharma B, Neilan TG, Kwong RY, Mandry D, Owens RL, McSharry D, et al. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013: p. 4-10.

50. Bertolazi A, Fagondes S, Hoff L, Pedro V, Barreto S, Johns M. Portuguese-language version of the Espworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2009: p. 877-883.

51. Kwon JS, Wolf LF, Lu B, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. J Chron Obstr Pulm Dis. 2009: p. 441-445.

52. Radwan L, Maszczyk Z, Koziorowski A, Koziej M, Cieslicki J, Sliwinski P, et al. Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with the overlap syndrome. Eur Respir J. 1995: p. 542-545.

53. Verbraecken J, De Backer W, Willemen M, Cock W, Wittesaele W, Van de Heyning P. Chronic CO2 drive in patients with obstructive sleep apnea and effect of CPAP. Respir Physiol. 1995: p. 279-287.

54. Olson AL, Zwillich C. The Obesity hypoventilation syndrome. Am J Med. 2005: p. 948-956.

55. Machado M, Vollmer VM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitao FS. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea and hypoxaemic COPD. Eur Respir J. 2010: p. 102-137.

56. Marin J, Soriano J, Carrizo S, Boldova A, Celli B. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2010: p. 325-31.

57. Lacedonia D, Carpagnano GE, Aliani M, Sabato R, Barbaro MPF, Spanevello A, et al. Daytime PaO2 in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). Respiratory Medicine. 2013: p. 310-316.

58. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and Obstructive Sleep Apnea: The Overlap Syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2013: p. 767-772.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA INDUZIDA POR HIPERTIREOIDISMO

HEART FAILURE INDUCED BY HYPERTHYROIDISM

ALONSO R R CARNEIRO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientadora: Luciana Nogueira de Barros

TERESÓPOLIS – RJ
2017

RESUMO

Introdução: Os sinais e sintomas cardiovasculares do hipertireoidismo são aqueles de maior profundidade e relevância, considerando que as complicações cardiovasculares são a principal causa de óbito nestes pacientes. Neste trabalho, foi apresentado um caso de insuficiência cardíaca induzida por um quadro de hipertireoidismo e realizou-se uma revisão bibliográfica com o objetivo destacar a importância do reconhecimento precoce de tais achados cardiovasculares, visto que a restauração do estado eutireoideo leva também à restauração da hemodinâmica cardiovascular normal, na maioria dos casos.

Objetivos: Este trabalho tem por objetivo apontar a importância do rastreio de hipertireoidismo em pacientes com insuficiência cardíaca, o seu diagnóstico precoce e o tratamento adequado, devido à característica potencialmente reversível desta patologia.

Método: Para confecção deste trabalho foi realizado o relato de um caso através de pesquisa no prontuário do Hospital das Clínicas de Teresópolis, sobre insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo que ocorreu neste mesmo hospital no ano de 2011. Foi realizada também uma revisão de literatura que contou com fontes com enfoque na insuficiência cardíaca, na doença tireoidiana, e na miocardiopatia periparto, o que envolveu o uso de livros de cardiologia, endocrinologia e clínica médica, além de artigos pesquisados através das plataformas da SciELO, PubMed e BVS.

Conclusão: Através da revisão da literatura e do estudo do caso apresentado, conclui-se que, apesar da insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo ser uma condição de apresentação rara na prática clínica, esta deve ser rastreada sempre que houver suspeita, devido ao caráter curativo da mesma.

Descritores: Hipertireoidismo. Insuficiência cardíaca. Tireotoxicose. Cardiomiopatia. Taquicardiomiopatia. Cardiomiopatia periparto.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular signs and symptoms of hyperthyroidism are the ones of most deepness and relevance, considering that cardiovascular complications are the main cause of death in these patients. In this work, a case of heart failure induced by hyperthyroidism was presented and a literature review was made. The goal was to highlight the importance of early recognition of those cardiovascular finds, since the restoration of the euthyroid state leads also to the restoration of the normal cardiovascular hemodynamic, in most cases.

Aims: The goal of this work is to point the importance of hyperthyroidism tracking in patients with cardiac insufficiency, early diagnosis and adequate treatment, because of the potentially reversible characteristic of this pathology.

Methods: To do this work, a report of a cardiac insufficiency induced by hyperthyroidism that happened in Hospital das Clínicas de Teresópolis was made, and a literature review was realized. It included sources that focused on cardiac insufficiency, thyroid disease and peripartum cardiomyopathy, which involved the use of cardiology, endocrinology and medical clinic books and articles researched in SciELO, PubMed and BVS platforms.

Conclusions: Through literature review and the study of the presented case, it was concluded that although cardiac insufficiency induced by hyperthyroidism is a condition of rare appearance in clinical practice, it should be always tracked when there is a suspicion, since it is healabe.

Keywords: Hyperthyroidism. Cardiac Insufficiency. Thyrotoxicosis. Cardiomyopathy.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva é uma das complicações mais prevalentes do hipertireoidismo, sendo mais comum a insuficiência cardíaca de alto débito, porém pode haver casos de insuficiência cardíaca com falência ventricular esquerda. Os efeitos dos hormônios secretados pela glândula tireoide são os mais variados nos sistemas corporais. Dentre todos os

sistemas, o cardiovascular é, sem dúvida, um dos mais afetados pelo hormônio funcionalmente ativo no miócito – a triiodotironina (T3)[1,5,12]. A glândula tireoide secreta principalmente tiroxina (T4) que é convertido em T3 no fígado e rins, e triiodotironina. A tiroxina não exerce efeito sobre o músculo cardíaco, visto que não existe atividade miocitária de conversão de T4 em T3. Os efeitos da triiodotironina no miócito cardíaco estão baseados na regulação da expressão de genes estruturais e reguladores da função miocárdica. Esta resposta é responsável, em grande parte, pelo aumento da função contrátil e relaxamento diastólico do coração[3,12]. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso de insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo ocorrido no Hospital das Clínicas de Teresópolis, no ano de 2011, e discutir os mecanismos pelos quais os hormônios tireoidianos exercem suas influências no coração e as consequências destas, visto que as complicações cardíacas sãs as principais causas de óbito nestes pacientes e que o tratamento adequado, além de reverter o paciente para o estado eutireoideo, também reverte espontaneamente as complicações cardiovasculares, na maioria dos casos.

2. OBJETIVOS

Este artigo tem por objetivo apontar que a insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo é de diagnóstico simples, e que quando o mesmo é feito de forma precoce, é possível obter-se total reversão dos sintomas cardiovasculares.

3. METODOLOGIA

Foi realizado um relato de caso que ocorreu no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, o estudo desse caso se deu através da pesquisa no seu prontuário com coleta de dados na anamnese de internação hospitalar, exames físicos diários realizados durante toda a internação e exames complementares de imagem e laboratoriais realizados também na internação e durante a evolução do caso. Foi feito o relato seu seguimento hospitalar e ambulatorial através do acompanhamento ecocardiográfico realizado até um ano após a alta hospitalar.

Também foi realizada uma revisão bibliográfica que contou com 13 artigos nacionais e internacionais, além de 4 livros texto sobre cardiologia, endocrinologia e clínica médica, para que se chegasse à conclusão do trabalho. A bibliografia contou com fontes com enfoque na insuficiência cardíaca, na doença tireoidiana, na taquicardiomiopatia e na cardiomiopatia periparto, visto que a paciente do caso apresentado se tratava de uma mulher com insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo que estava gestante no momento de sua internação

hospitalar e diagnóstico. A revisão contou com pesquisas no SciElo, PubMEd e BVS, contanto com artigos publicados em revistas como a da Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro.

4. RELATO DO CASO

MCRS, feminino, 34 anos, parda, do lar, multípara, gestante com 25 semanas de gestação, foi admitida na enfermaria do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) com quadro de dispneia progressiva aos esforços, ortopneia e edema generalizado acompanhado de tosse seca de um mês de evolução. Queixava-se também de palpitações e cefaleia occipital. Ao exame físico, de positivo, apresentava mucosa conjuntival pálida, turgência jugular, pele quente e sudoreica, ritmo cardíaco regular em 3 tempos com presença de B3, frequência cardíaca de 126 bpm, PA de 130 x 80 mmHg, e ainda, aparelho respiratório com murmúrio vesicular reduzido nas bases e estertores em terço inferior de ambos os hemitóraces. A tireoide visível, aumentada de tamanho, superfície lisa e sem sopros. Abdome gravídico com presença de edema subcutâneo e doloroso à palpação em hipocôndrio direito. Os membros inferiores apresentavam edema +4/+4, em toda extensão dos membros. O exame ginecológico evidenciou BCF de 140 bpm, colo com 1/3/0 de dilatação ao toque, sem sangramento ou perda de líquidos.

A seguir, são apresentados os exames complementares de admissão:

-Hemograma:

Tabela 1: Hemograma de admissão.

	Resultado	**Referência**
Leucócitos	4.800 / mm^3	5.000 - 11.000 / mm^3
Hemácias	2,59	
Hemoglobina	8,9 g/Dl	12 – 17 g/dL
Hematócrito	27,5%	36 - 50%
VCM	76,7 fL	80 - 100 fL

VHS	80 mm/h	Até 20 mm/h

-Bioquímica:

Tabela 2: Bioquímica de admissão.

	Resultado	**Referência**
Uréia	127 mg/dL	10 - 50 mg/dL
Creatinina	1,8 mg/dL	0,6 - 1,2 mg/dL
DLH	690 U/L	240 a 480 U/L

Foi realizado um EAS na admissão, a fim de rastrear possíveis infecções e este exame evidenciou a presença de proteínas +++; 15 a 20 piócitos; 4 a 5 hemácias e várias células.

Foi realizada também dosagem de enzimas hepáticas que tiveram como resultado: TGO 124 U/L (n= 12 - 38 U/L); TGP 47 U/L (n= 7 - 41 U/L).

Devido aos sinais e sintomas apresentados pela paciente, foi realizada prova da função tireoidiana que evidenciou:

-Função tireoidiana:

Tabela 3: Função tireoidiana de admissão.

	Resultado	**Referência**
TSH	0.18 mg/dL	0.45 - 4.5 mg/dL
T4L	3.30 mg/dL	0.7 – 1.5 mg/dL

De acordo com os sinais e sintomas e os exames complementares realizados, foi feito o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Descompensada devido ao quadro etiológico de hipertireoidismo.

A partir do exame físico e da USG Tireoide, pudemos evidenciar: bócio visível. Glândula tireoide tópica, móvel à deglutição e assimétrica. Lobos direito e esquerdo com contornos tortuosos, textura levemente hiperecoica, ausência de nódulos císticos ou sólidos. Istmo com contornos bocelados. Conclusão: bócio com contornos bocelados.

O eletrocardiograma evidenciou uma taquicardia sinusal com frequência cardíaca de 128 batimentos por minuto.

Ecodopplercardiografia:

-Átrio Direito: Dimensões normais

-Átrio Esquerdo: Dimensões normais

- Septo Interatrial: Intacto;

- Ventrículo Direito: Dimensões normais. Pressão sistólica de 26 mmHg;

- Ventrículo Esquerdo: VE aumentado, globoso. Contratilidade do VE difusamente reduzida. Sinais de restrição diastólica do VE;

- Septo Interventricular: Intacto;

- Insuficiência de valva tricúspide mínima;

- Insuficiência de valva mitral moderada;

- Fração de Ejeção: 36%.

- Conclusão: **Miocardiopatia Dilatada. Sinais de restrição diastólica do VE. Insuficiência mitral moderada.**

Diagnóstico definitivo: Miocardiopatia Tireotóxica.

Para afastar a possibilidade de acometimento dos membros inferiores por trombose, foi realizado um Eco Doppler de membros inferiores que teve como resultado: ausência de sinais sugestivos de trombose venosa.

A partir do exame físico e dos exames complementares e, após a conclusão do diagnóstico, foi dado o seguinte seguimento:

- EVOLUÇÃO NO HOSPITAL

Foi iniciado tratamento para insuficiência cardíaca congestiva com terapêutica padrão. Doze dias após a sua internação, a paciente apresentou abortamento espontâneo com feto natimorto sem outras complicações, além de queda do estado geral, com piora da dispneia, passando a apresentar dispneia aos mínimos esforços.

Foi então iniciado tratamento com Propiltiouracil 200 mg por via oral, três vezes ao dia, visto que a paciente não era mais gestante, não havendo a contraindicação relativa ao uso da droga antitireoidiana. Também foi otimizada a terapêutica cardiovascular.

-Prescrição adotada:

Tabela 4: Prescrição adotada para tratamento da paciente.

	Via	**Dosagem**	**n^0 de vezes**
Dieta Oral com Restrição Hídrica			
Monocordil	Via Oral	20 mg	12/12 h
Hidralazina	Via Oral	50 mg	8/8 h
Carvedilol	Via Oral	3,125 mg (2 cp)	12/12 h
Hidroclorotiazida	Via Oral	25 mg (1/2 cp)	Em dias alternados
Espironolactona	Via Oral	25 mg	Pela manhã
Dimeticona	Via Oral	35 gts	8/8 h
Bromazepan	Via Oral	3 mg	Noite
Propiltouracil	Via Oral	200 mg	8/8 h
Digoxina	Via Oral	0,25 mg (1/2 cp)	1x/dia

Furosemida	Via Oral	40 mg	8/8 h
Heparina não Fracionada	Via Subcutânea	5.000 UI	12/12 h

Após a instituição desta terapia, a paciente apresentou considerável melhora clínica, estando em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e no espaço, normocorada, hidratada, eupneica em ar ambiente, acianótica, anictérica, afebril, sem queixas. Ao exame cardiovascular, apresentava ritmo regular em três tempos (B3), bulhas normofonéticas sem sopros, FC de 120 bpm. Exames do aparelho respiratório, do abdome e dos membros inferiores não apresentaram alterações. A paciente foi considerada apta para alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com uso de Metimazol.

- EVOLUÇÃO AMBULATORIAL

A paciente evoluiu com melhora progressiva tanto dos sintomas de IC, quanto do hipertireoidismo, e normalização da função ventricular esquerda.

Um ano após o diagnóstico de hipertireoidismo, a mesma paciente engravidou novamente, evoluindo durante toda a gestação de forma assintomática, tendo sua gravidez conclusão a termo (40 semanas) e parto cesáreo sem intercorrências.

-Ecocardiogramas realizados:

Tabela 5: Evolução ecocardiográfica ambulatorial da paciente do caso apresentado.

	2011 (HCTCO)	2011 Ambulatorial	2012 Ambulatorial	2016 Ambulatorial
Ao	2,64	2,6	2,6	2,5
AE	4,1	3,7	2,8	2,9
VEd	5,6	5,7	4,6	4,5

VEs	4,7		2,9	3,0
FE Tchz	36%	33%		62%
FE Simpson		22%	67%	56,06%
Conclusão	Miocardiopatia dilatada. Contratilidade do VE difusamente reduzida	Fluxo mitral restritivo	Contratilidade do VE normal em repouso	VE com função sistólica global e segmentar nos limites de normalidade. Valvas cardíacas normais

5. DESENVOLVIMENTO

Alterações na função tireoidiana são quadros altamente recorrentes na prática clínica, sendo as mulheres mais comumente afetadas (principalmente em casos de hipertireoidismo – Doença de Graves). Por ser o coração um dos órgãos mais responsivos à ação dos hormônios secretados por esta glândula, muitas vezes, são as alterações cardíacas as responsáveis pela procura por tratamento clínico[4,5].

5.1. Mecanismos Celulares Da Ação Hormonal Da Tireoide

Em resposta ao TSH, a glândula tireoide secreta os hormônios T3 e T4 (principalmente T4 – cerca de 85%). O hormônio metabolicamente ativo é a triiodotironina (T3), por isso, para que essa exerça sua função, é preciso que haja conversão de T3 em T4, que ocorre principalmente no fígado e nos rins. Devido ao fato de não haver conversão intracelular de conversão de T3 em T4 nos miócitos, estes têm sua função influenciada apenas pela triiodotironina, e não pela tiroxina[11,12].

Para que T3 exerça suas funções, é preciso que ele se ligue a receptores nucleares de hormônio tireoidiano (TR). Estes receptores pertencem à superfamília dos receptores de hormônios esteroides. Os TRs medeiam a indução da transcrição gênica através da sua ligação a elementos de resposta ao hormônio da tireoide (TRE). Os receptores nucleares de hormônios tireoidianos têm a particularidade de se ligarem aos TREs tanto quando se encontram ligados ao hormônio tireoidiano, quanto no estado livre. Enquanto estão ligados à T3, os receptores induzem a transcrição e, na ausência de T3, reprimem a transcrição[5,12].

Através da regulação da expressão de genes estruturais e reguladores da função miocárdica, os hormônios tireoidianos são responsáveis pelo aumento da função contrátil e relaxamento diastólico do coração. Além dos efeitos relacionados à transcrição genômica nuclear, o hormônio tireoidiano também tem efeitos no miócito cardíaco e na vasculatura sistêmica não dependentes de transcrição genômica. Por não depender de eventos de transcrição mediados por TREs, estes efeitos extra-nucleares de T3 podem ocorrer rapidamente. Dentre estes efeitos, incluem-se mudanças em vários canais de íons de membrana para o sódio, cálcio e potássio, efeitos na polimerização da actina e efeitos em uma variedade de vias de sinalização intracelular no coração e no músculo liso vascular (VSM). Estes efeitos (transcricionais ou não) atuam em conjunto, regulando a função cardíaca e a hemodinâmica cardiocascular[5,12].

5.2. Efeitos do Hormônio Da Tireoide na Hemodinâmica Cardiovascular

Os efeitos de T3 na vasculatura periférica e no miocárdio incluem diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS), aumento da frequência cardíaca (FC) em repouso, aumento da contratilidade cardíaca e aumento do volume sanguíneo. Através do efeito direto de T3 no músculo liso vascular, há uma diminuição da resistência nas arteríolas periféricas que é detectada pelos rins, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, por fim, provoca aumento da absorção renal de sódio. A triiodotironina também aumenta a síntese de eritropoietina, provocando aumento do volume sanguíneo. No hipertireoidismo franco, esses efeitos em conjunto podem aumentar o débito cardíaco em até 300%[1,3,5,12].

5.3. Efeitos Diretos Do Hormônio Tireoidiano No Coração

O hipertireoidismo leva à hipertrofia cardíaca. Esta hipertrofia está associada ao trabalho imposto ao coração devido ao aumento da carga hemodinâmica[5,12,13]. O marca-passo fisiológico do coração é o nódulo sinoatrial. Esta atividade de marca-passo reside em células

especializadas que geram um potencial de ação independente. Os genes que controlam este potencial de ação do marca-passo cardíaco são regulados por T3 afetando a duração do potencial de ação e as correntes de repolarização. A estimulação dos receptores β-adrenérgicos causa aumento no cAMP que, por sua vez, acelera a despolarização diastólica e aumenta a frequência cardíaca (FC)[2,4,5].

É plausível a comparação do hipertireoidismo com um estado hiperadrenérgico. Vários componentes do sistema β-adrenérgico de miócitos cardíacos são regulados por T3. O tratamento do hipertireoidismo com bloqueio β-adrenérgico melhora muitos dos sinais e sintomas cardiovasculares associados à esta doença. Apesar da FC aumentada ser retardada com este tratamento, o desempenho diastólico aumentado não é alterado, o que indica a ação direta de T3 no coração, aumentando o ciclo do cálcio[1,2,5,12].

5.4. Efeitos Da Tireotoxicose No Sistema Cardiovascular

A tireotoxicose é o estado relativo ao excesso de hormônio tireoidiano, portando, é a consequência primária do hipertireoidismo. Devido aos efeitos já citados promovidos por T3 no sistema cardiovascular, o estado tireotóxico está relacionado à taquicardia, palpitações e fibrilação atrial (FA). A contratilidade cardíaca é aumentada e a FC e o débito cardíaco em repouso aumentam.

Em doentes com hipertireoidismo em estado de tireotoxicose, a intolerância ao exercício pode estar relacionada a uma incapacidade de aumentar ainda mais a frequência e a contratilidade cardíaca, e de diminuir ainda mais a RVS[3,5,12,13].

Dentre os sintomas cardíacos referidos em estado de tireotoxicose, os mais comumente descritos pelos pacientes são palpitação, cansaço progressivo aos esforços e, ocasionalmente, precordialgia. Ao exame físico, além da taquicardia em repouso, notam-se bulhas hiperfonéticas, pulsos periféricos amplos e hipertensão arterial sistólica. A pressão arterial diastólica costuma estar normal ou diminuída devido à diminuição da resistência vascular periférica proposta pelo hormônio tireoidiano[1,2,4,5]. A tireotoxicose implica em diversas alterações hemodinâmicas, caracterizadas por alto débito cardíaco, consequente do aumento do volume circulante, da diminuição da resistência vascular sistêmica, do aumento da contratilidade miocárdica, da fração de ejeção e da frequência cardíaca. Estes achados são decorrentes das mudanças na expressão de genes reguladores de proteínas de contratilidade e reguladoras do cálcio, como já discutido anteriormente[4,5,6].

Por meio d ecocardiograma, pode ser demonstrado aumento da espessura do ventrículo esquerdo, fração de ejeção aumentada, aumento do relaxamento isovolumétrico e do enchimento ventricular esquerdo. Apesar da frequência cardíaca ser diminuída com a instituição de beta bloqueador como tratamento, esses achados ecocardiográficos não se alteram, confirmando a ação direta do hormônio tireoidiano sobre o miocárdio[1,2,4]. Distúrbios eletrocardiográficos também são comuns na tireotoxicose. São comumente encontradas: taquicardia sinusal (mais de 50% dos pacientes) e fibrilação atrial (mais de 10% dos pacientes), sendo causa importante de complicações tromboembólicas e insuficiência cardíaca congestiva[1,2,4]. A esse conjunto de alterações encontradas no coração e no sistema cardiovascular, observadas no exame clínico e através de exames complementares, provocadas pela tireotoxicose, damos o nome de cardiomiopatia tireotóxica, complicação comumente relacionada ao hipertireoidismo[4,5,6,12].

Embora a taquicardia sinusal seja a complicação mais esperada da tireotoxicose, a fibrilação atrial é a manifestação arrítmica de maior relevância. Esta FA caracteriza-se por ser de incomum resposta ventricular rápida, devido ao encurtamento do tempo de condução átrio-ventricular e do período refratário (repolarização acelerada). A FA, na tireotoxicose, tem sua incidência aumentada de forma diretamente proporcional à idade dos pacientes, devido à presença de outros fatores que facilitam o desencadeamento da arritmia[8,9].

5.5. Insuficiência Cardíaca Induzida Por Hipertireoidismo

Considerando que os pacientes com hipertireoidismo (tireotoxicose) apresentam aumento da contratilidade e do débito cardíaco, soa contraditório pensar na existência da conhecida miocardiopatia tireotóxica. Desse ponto de vista, tal conceito parece paradoxal. Porém, sintomas próprios da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) como cansaço, dispneia progressiva aos esforços e edema, fazem parte do elenco de queixas dos portadores de hipertireoidismo[4,5].

Em consequência da ativação da síntese proteica e do maior trabalho cardíaco visualizado no paciente hipertireoideo, devido à sua situação hipermetabólica e ao alto débito, observa-se hipertrofia ventricular. O aumento tanto do inotropismo, quanto do cronotropismo miocárdicos, resulta na observação de uma fração de ejeção supranormal em repouso, com diminuição desta mesma ao esforço. A resposta cardiovascular diminuída ao exercício, pode ser, facilmente explicada se levarmos em conta que o estado funcional básico já se encontra muito elevado. Dessa forma, não seria possível aumentar ainda mais a contratilidade cardíaca

e diminuir ainda mais a RVS em resposta ao exercício, fato esperado em indivíduos sadios. É compreensível então que a ICC induzida por hipertireoidismo seja mais incidente em faixas etárias mais avançadas e, sobretudo, quando houver cardiopatia prévia[4,5,6,14].

Além da congestão cardíaca associada à cardiomiopatia tireotóxica, a dispneia apresentada por esses pacientes pode ser explicada também pela fraqueza muscular esquelética decorrente do excesso de hormônios tireoidianos, que acaba dificultando os movimentos respiratórios nesses pacientes. O músculo esquelético é um dos principais alvos dos hormônios tireoidianos. No paciente com hipertireoidismo, a fadiga muscular deve-se, principalmente, à depleção dos substratos energéticos do músculo pela sua alta demanda metabólica. Conclui-se então que a intolerância ao esforço é resultado combinado das implicações de T3 sobre os sistemas cardiovascular e muscular[13].

Tendo se passado muito tempo em condição tireotóxica, é possível que alguns pacientes desenvolvam sinais de esgotamento ventricular com consequente congestão pulmonar. Estes pacientes normalmente têm FC muito elevada ou, mais comumente, fibrilação atrial de alta resposta ventricular; quadro conhecido por taquicardiomiopatia. Esta é uma doença caracterizada por disfunção ventricular sistólica e ICC causadas por taquicardias persistentes com frequência cardíaca elevada. Em pacientes sem doença estrutural estabelecida, as manifestações clínicas da taquicardiomiopatia são reversíveis com a normalização do ritmo cardíaco[7,8,9,15].

Diante de todas as considerações anteriormente citadas sobre a cardiomiopatia tireotóxica e sobre a taquicardiomiopatia, fica nítida a necessidade do controle da frequência cardíaca nessa população. Os bloqueadores β-adrenérgicos constituem a principal arma na abordagem da FC. Estes atuam somente na frequência, não atingindo efeito sobre a contratilidade cardíaca que, como visto anteriormente, permanece estimulada por ação direta do hormônio tireoidiano sobre o músculo cardíaco. Em pacientes com ICC manifesta envolvendo congestão pulmonar, o uso de digitálicos e diuréticos é apropriado. A terapia antitireoidiana é o tratamento definitivo da patologia, resolvendo o estado tireotóxico e, consequentemente, suas complicações[1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13].

5.6. Miocardiopatia Periparto

A miocardiopatia periparto é uma condição rara e de causa ainda indeterminada. Considerando que a paciente do caso clínico apresentado se encontrava gestante no momento da sua internação hospitalar, esta patologia consiste num importante diagnóstico diferencial.

Trata-se de uma patologia caracterizada pela presença de quatro critérios: (1) desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva no último mês de gestação ou até cinco meses depois do parto; (2) diminuição da função ventricular esquerda; (3) ausência de cardiopatia prévia; (4) exclusão de outras causas de cardiomiopatia[2,10].

Sobre a etiopatogenia da miocardiopatia periparto, alguns dados clínicos apontam para duas possíveis causas, apesar da etiologia desconhecida: (1) miocardiopatia infecciosa; (2) miocardiopatia autoimune. Estas estão embasadas devido à presença de infiltrado linfocitário em algumas biopsias endomiocárdicas e na presença de anticorpos antimiocárdio no cordão umbilical e resolução do quadro com o uso de imunossupressores, respectivamente[2,10].

Assim como na cardiomiopatia tireotóxica, as pacientes com cardiomiopatia periparto se apresentam com sinais e sintomas característicos de ICC, como dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, ortopneia, tosse seca ou produtiva, palpitações, taquicardia, B3, turgência jugular, edema periférico, entre outros. Porém, por tratar-se de um diagnóstico de exclusão, o diagnóstico de cardiomiopatia tireotóxica se sobrepõe ao de cardiomiopatia periparto, no caso exposto anteriormente[2,10].

5.7. TRATAMENTO

O tratamento da ICC induzida por hipertireoidismo consiste em tratar a insuficiência cardíaca até a sua compensação e, concomitantemente, tratar o hipertireoidismo, que consiste no tratamento definitivo para os casos de ICC induzida por hipertireoidismo[1,3].

(1) Inibidores da ECA

Ao inibirem a enzima conversora de angiotensina (inibindo, assim, a formação da angiotensina II), essas drogas levam a três importantes efeitos na insuficiência cardíaca: redução da pós-carga devido ao seu efeito arteriolodilatador; redução da pré-carga devido ao seu efeito venodilatador; e redução dos efeitos diretos da angiotensina II sobre o miocárdio. Todos os casos de insuficiência cardíaca sistólica devem ser tratados com inibidores da ECA, salvo contraindicações[1,2].

(2) Bloqueadores dos Receptores Beta-Adrenérgicos

O mecanismo de ação dos betabloqueadores tem seu principal fundamento no bloqueio do efeito tóxico da noradrenalina sobre o músculo cardíaco e na redução da liberação de noradrenalina nas sinapses cardíacas. Esses efeitos combinados levam à redução do consumo miocárdico de oxigênio, reduzindo a isquemia; redução da FC, favorecendo o enchimento ventricular e melhorando a mecânica diastólica. Todos os pacientes com insuficiência cardíaca

sistólica devem ser tratados com betabloqueadores, salvo contraindicações (asma, bradiarritimia)[1,2].

Além disso, o propranolol inibe a conversão periférica de T4 em T3. Em estado de excesso de hormônio tireoidiano, a droga é rapidamente metabolizada pelo fígado, necessitando de doses elevadas para que se obtenha o efeito desejado. Portanto, deve-se iniciar a terapia com baixas doses e ir aumentando paulatinamente até obter-se a dosagem plena[3].

(3) Antagonistas da Aldosterona

A espironolactona (diurético poupador de potássio antagonista da aldosterona) mostrou-se altamente eficaz no tratamento da ICC. Esta age através da inibição do efeito da aldosterona sobre o miocárdio. Outro mecanismo de ação que se mostrou benéfico foi a prevenção da hipocalemia pelos diuréticos tiazídicos ou de alça, reduzindo a chance de arritmias ventriculares. Os antagonistas da aldosterona estão indicados em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática (classe funcional NYHA II a IV) que não apresentem contraindicação formal ($K > 5.5$ mEq/L)[1,2].

(4) Hidralazina + Nitrato

O mecanismo de ação da hidralazina consiste na sua característica de ser um vasodilatador arteriolar direto, reduzindo, assim a pós-carga e melhorando a performance ventricular. O dinitrato de isossorbida possui efeito venodilatador importante, reduzindo então a pré-carga e facilitando o trabalho miocárdico. Estas drogas, através do seu efeito vasodilatador geral, mostraram importante redução da mortalidade, principalmente em pacientes da raça negra. Porém, estudos comparativos desta associação com o Enalapril demonstraram inequívoca superioridade deste último em relação à mortalidade; com exceção ao grupo de pacientes negros que apresentou tendência a ter maior benefício com a associação de hidralazina com nitrato. A associação Hidralazina + Nitrato está formalmente indicada para pacientes negros com IC, já em uso de IECA e betabloqueadores, nas fases II a IV; como alternativa para pacientes brancos com intolerância aos IECA e aos antagonistas da angiotensina II e para todo paciente que permaneça sintomático apesar da terapia padrão já estar instituída[1,2].

(5) Antagonistas da Angiotensina II

Estas drogas têm seu mecanismo através da inibição da ação da angiotensina II sobre seus receptores AT1. Os receptores AT1 da angiotensina II estão presentes na musculatura lisa vascular, explicando, assim o efeito vasodilatador da droga, na suprarrenal, explicando a redução dos níveis de aldosterona; e no miocárdio. Estudos revelaram que não há benefício na associação de antagonistas da angiotensina com IECA, visto que houve considerável

incremento na expressão de efeitos colaterais, como hipercalemia. Os IECA se mostraram superiores aos antagonistas da angiotensina II devido ao fato dessas drogas aumentarem os níveis de bradicinina e outras substâncias vasodilatadores, além da conhecida redução nos níveis de angiotensina II. Os Antagonistas da Angiotensina II estão, portanto, indicados para pacientes que possuem indicação para IECA, mas que não toleram o medicamento (geralmente devido à tosse seca)[1,2].

(6) Ivabradina

Esta droga é a representante dos Inibidores da corrente If, uma nova classe de drogas que atua inibindo a corrente If, responsável pelo mecanismo de despolarização automática do nódulo sinusal. Dessa forma, a Ivabradina consegue reduzir a FC no repouso e no exercício. A ivabradina está formalmente indicada para pacientes com insuficiência cardíaca com classe funcional NYHA II a IV com disfunção sistólica e terapia otimizada (IECA ou BRA + betabloqueador), desde que a FC seja maior que setenta batimentos por minuto e que o ritmo seja sinusal[2].

(7) Diuréticos

Os diuréticos (de alça e tiazídicos) têm importante papel na compensação de pacientes com insuficiência cardíaca e que se encontram hipervolêmicos. Eles agem aumentando a excreção renal de sódio e água, e reduzindo a volemia do paciente. A volemia excessiva pode aumentar a pré-carga e, assim, dificultar o trabalho ventricular e reduzir o débito cardíaco. Portanto, o uso dos diuréticos na ICC está indicado sempre que houver sinais e sintomas de congestão significativos de síndrome congestiva. A furosemida venosa é o melhor medicamento para compensação de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva[1,2].

(8) Digitálicos

Estas drogas têm três efeitos cardíacos: efeito inotrópico positivo, ação colinérgica e ação arritmogênica. Os digitais são as únicas drogas inotrópicas positivas que podem ser utilizadas a longo prazo na insuficiência cardíaca sistólica. Estas drogas estão indicadas para insuficiência cardíaca sintomática classe III a IV, em pacientes que não compensaram apesar do uso de IECA, betabloqueador e diurético e na insuficiência cardíaca com fibrilação atrial de alta resposta ventricular (não controlados com uso de betabloqueadores), devido à sua ação colinérgica[1,2].

(9) Amiodarona

A amiodarona consiste em uma droga antiarrítmica potente que possui em cada uma de suas moléculas dois átomos de iodo. A amiodarona também possui, além disso, grande similaridade estrutural ao hormônio tireoidiano (o que permite sua interação com o receptor

celular de T3). Pacientes em uso de amiodarona podem desenvolver hipotireoidismo (geralmente ocorre em pacientes com alguma doença tireoidiana pré-existente), devido à ação farmacológica da droga que inclui inibição da monodesiodinização do anel externo do T4, diminuindo a conversão periférica de T4 em T3. Pacientes em uso de amiodarona podem também desenvolver hipertireoidismo por duas formas: sobrecarga de iodo presente na molécula de amiodarona em portadores de bócio nodular de regiões com carência de iodo; e quadro inflamatório mediado pela interleucina 6, levando à liberação dos hormônios armazenados na glândula[1,2,5].

Estudos mostraram que a amiodarona não é útil na prevenção primária de eventos arrítmicos em pacientes com insuficiência cardíaca, independente da sua etiologia. A única droga antiarrítmica que se mostrou eficaz foram os betabloqueadores, drogas de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica[5].

(10) Antitireoidianos (Tionamidas)

As drogas antitireoidianas são representadas pelo metimazol (MMI) e pelo propiltiouracil (PTU). Ambos são acumulados na tireoide e podem ultrapassar a barreira placentária e inibir a tireoide fetal[3].

O Metimazol possui efeito imunossupressor, reduzindo os níveis de anticorpos. Este efeito ocorre no interior da tireoide, onde a droga se acumula. Esta ação reduz a expressão de antígenos e a liberação de mediadores inflamatórios pelas células foliculares. Além disso, inibe a peroxidase tireoidiana (TPO) e, portanto, a formação de T3 e T4[3].

O Propiltiouracil, além dos dois efeitos apresentados pelo metimazol, apresenta ainda mais um (em doses elevadas – acima de 600 mg/dia), que é a inibição da conversão periférica de T4 em T3[3].

O propiltiouracil passou a ser considerado droga de segunda linha no tratamento do hipertireoidismo devido a relados recentes de insuficiência hepática induzida por esta droga. Desta forma, seu uso rotineiro é contraindicado, devendo ser dada preferência ao metimazol. Assim, o propiltiouracil está indicado apenas para pacientes com crise tireotóxica (devido ao seu efeito inibidor da conversão periférica de T4 em T3), em gestantes no primeiro trimestre (onde o metimazol é contraindicado) e nos pacientes com efeitos colaterais ao metimazol e apresentam contraindicações formais ao tratamento cirúrgico e com radioiodo[3].

(11) Radioablação com Iodo-131

O radioiodo é considerado terapia de escolha pelos endocrinologistas americanos (70%), sendo menos popular no Japão, Europa e América do Sul. Ele está indicado para pacientes idosos com hipertireoidismo moderado e aumento da glândula, pacientes com reações

adversas às drogas antitireoidianas, quando o uso regular das tionamidas não é garantido e nos indivíduos que recidivam a doença mesmo após longo período de terapia medicamentosa antitireoidiana[3].

Após o tratamento com radioiodo, existe o risco de desenvolvimento de crise tireotóxica devido à lesão actínica da glândula. Por isso, é aconselhado que, em idosos e cardiopatas, o tratamento seja iniciado com tionamidas por pelo menos um mês antes da radioablação. Após o tratamento prévio com droga antitireoidiana, esta deve ser suspensa cerca de 3 a 7 dias antes da aplicação do radiofármaco, para facilitar a captação do iodo radioativo[3].

O radioiodo está formalmente contraindicado em gestantes e durante a amamentação. É recomendada a realização de teste de gravidez para todas as mulheres em idade fértil que passarão pelo tratamento e uma possível gestação deve ser evitada por pelo menos seis a doze meses após o término do tratamento[3].

O hipertireoidismo pode persistir por até oito a doze semanas após a terapia com radioiodo. Portanto, cinco dias após a aplicação do iodo-131, as tionamidas e os betabloqueadores devem ser reiniciados. A tireotoxicose melhora em cerca de quatro a cinco semanas, sendo que 80% dos indivíduos evoluem para cura com uma única dose do radiofármaco[3].

(12) Tratamento Cirúrgico

As indicações cirúrgicas para tratamento do hipertireoidismo incluem: grávidas com doença grave não controlada por tionamidas ou alérgicas a essas drogas (o procedimento deve ser realizado no segundo trimestre); suspeita de neoplasia; pacientes que se recusam ao tratamento com iodo radioativo e não controlam a doença com drogas antitireoidianas; paciente com bócio volumoso que traga desconforto estético ou que venha a comprimir a traqueia, causando complicações[3].

5.8. PROGNÓSTICO

A insuficiência cardíaca induzida por hipertireoidismo costuma ser uma causa totalmente reversível de falência cardíaca. Muitos fatores influenciam na evolução e, consequentemente, no prognóstico desta patologia, como: idade, cardiopatia de base pré-existente, intensidade da crise tireotóxica e duração da doença. Porém, em pacientes previamente saudáveis que têm sua doença rapidamente diagnosticada e tratada, a recuperação do estado eutireoideo também remete o paciente ao estado normocárdico.

Na tabela abaixo, listamos os casos estudados na confecção deste trabalho e os resultados obtidos após o tratamento.

Tabela 6: Resultados dos casos de miocardiopatia tireotóxica analisados.

Referência	Características	Comentário
Wildemberg e cols.[6]	Relato de 1 caso. Sexo masculino, 35 anos	Admissão hospitalar com IC descompensada. FE de 69,2% 1 ano após o tratamento.
Momesso e cols.[7]	Relato de 1 caso. Sexo feminino, 60 anos	Admissão hospitalar com IC descompensada. Melhoria significativa, 1 ano após o tratamento. Sem descrição da FE.
SV Dhadke, VN Dhadke[16]	Relato de 1 caso. Sexo masculino, 40 anos	Admissão hospitalar com IC descompensada. FE aumentou de 30 para 41%, 1 semana após início do tratamento
VA Londhey e cols.[17]	Relato de 1 caso. Sexo feminino, 36 anos	Admissão hospitalar com IC descompensada. Ecocardiogramas realizados até 1 ano após tratamento com melhora dos parâmetros tireoidianos, não evidenciaram melhora da FE.
Giovambattista[11]	Relato de 1 caso. Sexo feminino, 54 anos	Admissão hospitalar com IC descompensada.

		Normalização total dos parâmetros ecocardiográficos, 6 semanas após início do tratamento.

IC: Insuficiência cardíaca, FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

6. CONCLUSÃO

A descrição deste caso e a revisão da literatura permite concluir que a associação de hipertireoidismo e insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção reduzida não é frequente, porém, se diagnosticada precocemente e tratada adequadamente, é potencialmente reversível. Dessa forma, a avaliação da função tireoidiana deve ser incluída rotineiramente em pacientes que se apresentam ao serviço hospitalar com quadros de insuficiência cardíaca, visando sempre o diagnóstico precoce e a restauração completa da sanidade de ambos os sistemas, cardiovascular e endócrino.

7. REFERÊNCIAS

1. Longo DL. et al. Medicina Interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: Amgh Editora; 2013.
2. Bonow RO. et al. Tratado de Doenças Cardiovasculares de Braunwald. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
3. Wajchenberg BL. et al. Tratado de Endocrinologia Clínica. 1. ed. São Paulo: Ac Farmacêutica; 2014.
4. Babenko AY. et al. Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management, p. 553-573. 2012.
5. Silva Junior LFRF, Provenzano SSN, Abreu LM. As alterações cardiovasculares nas doenças tireoidianas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. 2002 jan-mar; 15 (1): 21-33.

6. Wildemberg LEA, Souza LL, Fonseca LPM. et al. Cardiomiopatia Dilatada Reversível Relacionada a Hipertireoidismo. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. 2007; 51(9): 1533-8.
7. Momesso DP, Puppin BA, Figueiredo WM. et al. Hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita secundária ao hipertireoidismo. Revista Brasileira de Clínica Médica. 2010 set-out; 8(5): p. 456-60.
8. Abouchedid IC, Costa FAA, Netto AEG. et al. A importância do Diagnóstico Precoce e Tratamento da Taquicardiomiopatia. Relato de Caso. Revista Brasileira de Cardiologia. 2011 mar-abr; 24(2): 125-7.
9. Araújo F, Ducla-Soares JL. Taquicardiomiopatias. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2002; 21 (5): 585-92.
10. Pinto CG, Colaço J, Maya M. et al. Miocardiopatia Periparto. Acta Med Port. 2007; 20: 447-52.
11. Di Giovambattista R. Hyperthyroidism as a reversible cause of right ventricular overload and congestive heart failure. Cardiovascular Ultrasound. 2008 jun; 6 (29): 1-4.
12. Barisic Júnior S, Barisic GFT, Markman Filho B. Cardiopatias e tireoide. Grupo Editorilal Moreira Jr [Internet]. 2006 mai [citado em 25 fev. 2017]: 127-33. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3320
13. Gonçalves A, Resende E S, Fernandes M L M P. et al. Influência dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular, sistema muscular e a tolerância ao esforço: uma breve revisão. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. 2006; 86 (3): 45-7.
14. Al-Ghamdi AS, Aljohani N. Thyrotoxicosis-Induced Reversible Cardiomyopathy: A case report.Clinical Medicine Insights: Case Reports. 2013; 6: 47-50.
15. Allencherril J, Birnbaum I. Heart Failure in Thyrotoxic Cardiomopathy: Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Graves' Disease. The Journal of ExtraCorporeal Technology. 2015; 47: 231-2.
16. Dhadke SV, Dhadke VN. Reversible Cardiomyopathy. Journal of The Association of Physicians of India. 2006 set; 54: 740-1.

Londhey V A, Kamble U S, Limaye C S. et al. Irreversible Dilated Cardiomyopathy Due to Thyrotoxicosis. Journal of The Association of Physicians of India. 2006 jul; 54: 575-6

Preparação para desastres de massa no município de Teresópolis

Preparation for mass disasters in the municipality of Teresópolis

Álvaro E. A. Batista

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Jorge André Marques Bravo

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A terapia intensiva é o maior nível de complexidade existente para o cuidado de disfunções orgânicas. Para previsões sobre as necessidades do sistema de saúde, é necessário

um mapeamento da capacidade instalada aliada a uma análise epidemiológica da população. Teresópolis é acometida, sazonalmente, por desastres de massa decorrentes de altos índices pluviométricos, associados às construções das moradias em áreas de risco. É importante que a estrutura do sistema de saúde do município esteja preparada para atender demandas súbitas, alterando consistentemente a morbimortalidade dos indivíduos afetados.

Objetivo: Mapear a capacidade instalada de terapia intensiva no município de Teresópolis e sua distribuição; verificar a capacidade de expansão para os planos de contingência e crise global e de cada unidade hospitalar individualmente; e apontar as possíveis fragilidades presentes no sistema de saúde.

Métodos: Estudo de corte transversal. Foram analisadas bases de dados do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES**;** Confirmação dos dados in loco e avaliação da estrutura física junto às equipes médicas, de enfermagem, de recursos humanos e de engenharia clínica por meio de formulário próprio e análise dos projetos arquitetônicos.

Resultados: A capacidade instalada de terapia intensiva do Município de Teresópolis engloba 32 leitos de UTI em duas unidades de internação. Para a capacidade de contingência podem ser alcançados 92% de expansão nas primeiras 24 horas após um evento de demanda súbita; 122% com funcionamento parcial de centros cirúrgicos e 136% com pleno fechamento destes.

Conclusões: Teresópolis está preparada para demandas súbitas com relação à capacidade de contingência (primeiras 24 horas após um desastre de massa). Contudo, o município não está preparado no que tange à capacidade de crise. Para que esta meta seja atingida, são necessárias ações do gestor de saúde.

Descritores: Terapia Intensiva, Pandemias, Planejamento em Desastres, Projetos de Infraestrutura, Recursos Humanos.

ABSTRACT

Introduction: Intensive care is the highest level of complexity in the care of organ dysfunctions. To make predictions about the needs of the health system, it is necessary to map the installed capacity together with an epidemiological analysis of the population. Teresópolis is affected, seasonally, by mass disasters due to high rainfall rates, associated with the construction of housing in risk areas. In view of this reality, it is important that the health system structure of the municipality be prepared to meet sudden demands, consistently altering the morbidity and mortality of the affected individuals.

Objective: To map the installed capacity of intensive therapy in the municipality of Teresópolis and its distribution; Verify the expansion capacity for contingency plans and global crisis and for each hospital unit individually; And point out the possible weaknesses present in the health system.

Methods: Cross-sectional study. Data were analyzed from the National Register of Health Institutions - CNES; Confirmation of the data in loco and evaluation of the physical structure together with the medical, nursing, human resources and clinical engineering teams through its own form and analysis of the architectural projects.

Results: The installed capacity of intensive care of the Municipality of Teresópolis includes 32 beds of ICUs in two hospitalization units. For contingency capacity, 92% of expansion can be achieved in the first 24 hours after a sudden demand event; 122% with partial operation of surgical centers and 136% with full closure.
Conclusions: Teresópolis is prepared for sudden demands regarding contingency capacity (the first 24 hours after a mass disaster). However, the municipality is not prepared for crisis capacity. In order for this goal to be achieved, actions of the health manager are necessary.

Keywords: Critical Care, Pandemics, Disaster Planning, Infrastructure Project, Human Resources.

1 INTRODUÇÃO

A terapia intensiva é considerada o nível mais elevado de complexidade existente para o cuidado de disfunções orgânicas. No entanto, existe uma grande variabilidade quanto à capacidade instalada de terapia intensiva entre países, inclusive aqueles com maior desenvolvimento socioeconômico. A questão é ainda mais complexa em países com elevada carga de doenças agudas. A crescente urbanização dos países em desenvolvimento, tende a aumentar a demanda por serviços de terapia intensiva, tornando o sistema de oferta em serviços de saúde ainda mais difícil de ser organizado. Este é o caso do Brasil, que apresenta uma distribuição populacional díspar em seu território, com formação de bolsões de pobreza na periferia das grandes cidades. Para que seja realizada qualquer previsão acerca das necessidades de terapia intensiva em casos de demanda aumentada, faz-se necessário um amplo mapeamento da capacidade instalada aliada a uma análise epidemiológica da população.

Em casos de desastres de massa ou epidemias, em que ocorrem estresse sobre os diferentes sistemas de saúde, é fundamental o conhecimento da capacidade instalada de terapia intensiva e das possibilidades de expansão da mesma.

Na pandemia de H1N1 em 2009, em áreas como México e regiões do Centro-Oeste da América, a capacidade de lidar com o aumento da procura foram insuficientes, o que determinou elevada mortalidade, especialmente por ausência de suporte ventilatório (1). **No Chile, durante esta mesma pandemia em 2009, leitos hospitalares de enfermaria – a maioria provenientes das especialidades cirúrgicas e ginecológicas – foram convertidos em leitos de cuidados respiratórios. Procedimentos eletivos foram cancelados. Estas medidas conseguiram aumentar a disponibilidade de leitos de UTI em 50%.**

O tipo de evento de vítimas em massa é um dos principais determinantes das demandas de um hospital. Vários outros fatores estão relacionados com a efetividade da resposta de qualquer sistema de saúde frente a essas situações, que incluem: planejamento prévio para traçar determinados objetivos de tratamento, taxa de letalidade da situação envolvida, bem como, população exposta ao risco. A maior parte destas variáveis, entretanto, mantém-se incertas até que de fato ocorra o evento, só então tornando possível a estimativa das proporções de gravidade e evolução do desastre (2).

O município de Teresópolis é acometido, sazonalmente, por desastres de massa decorrentes de altos índices pluviométricos, associados às características das construções das moradias, principalmente das populações mais carentes, instalada muitas vezes em áreas de risco de deslizamento. Em face dessa realidade, é de fundamental importância, que a estrutura do sistema de saúde do município, esteja preparada para atender possíveis demandas súbitas, especialmente englobando as práticas de cuidados intensivos, que alteram consistentemente a morbimortalidade dos indivíduos afetados. Nos maiores períodos de crise, como em 2011, as unidades de saúde do município de Teresópolis trabalharam em sobrecarga de suas atividades habituais, demandando recursos físicos e humanos. Foi necessário suporte estadual para o fornecimento de equipamentos e redistribuição das funções e carga horária de trabalho dos funcionários já designados, trabalhando em regime de plantões, sem horário fixo para rotatividade (3). Esses dados, reforçam a importância do conhecimento da capacidade instalada da região de interesse.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Mapear e determinar a capacidade instalada (capacidade convencional) de terapia intensiva, no Município de Teresópolis, Estado do Rio de Janeiro, considerando as Unidades de Saúde com capacidade para internação e cuidados em pacientes críticos.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar a distribuição de leitos de terapia intensiva no Município de Teresópolis;

Analisar a capacidade individual de cada unidade hospitalar de expansão de leitos de UTI nas unidades de saúde do Município de Teresópolis, com planejamento e possibilidades para os planos de contingência e crise;

Analisar a capacidade de expansão global de leitos de UTI do Município de Teresópolis;

Detectar possíveis fragilidades, que possam determinar uma dificuldade de resposta do sistema de saúde frente a uma demanda súbita.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do Estudo

Desenho de estudo de corte transversal.

3.2 Materiais e Métodos

A pesquisa em questão trata-se de um trabalho prospectivo, estritamente observacional. Foram utilizadas bases do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES (disponível em: *http://cnes.datasus.gov.br*/, acesso em dezembro de 2016) – para a construção dos indicadores de oferta de leitos de terapia intensiva no Município de Teresópolis. Estes dados foram atualizados com pesquisa in loco; as unidades de saúde do Município foram visitadas, anotando então os dados atualizados, relativos à quantidade de leitos e sua distribuição entre públicos e privados. Para atualização destes dados foram consultados profissionais de saúde inseridos nas unidades, incluindo médicos intensivistas, diretores médicos, diretores de enfermagem, departamentos de recursos humanos e engenharia clínica hospitalar.

Através de formulário próprio, foram coletados nestes mesmos setores, dados relativos à estrutura física de cada unidade, como pontos de saída de gases e equipamentos disponíveis. O espaço físico de cada ala dos Hospitais foram analisados pelas plantas baixas e realizada visita técnica, junto à engenharia clínica para confirmação das descrições dos projetos arquitetônicos.

Os resultados obtidos foram compilados em planilhas de excel para confecção de gráficos, análise dos dados e facilitação das discussões.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise da Capacidade Convencional no Município de Teresópolis

Atualmente, o município de Teresópolis possui duas unidades de internação com caracterização para Cuidados Intensivos, HCTCO com 10 leitos de terapia intensiva e HSJ com 22 leitos de terapia intensiva. A Unidade de Pronto Atendimento (UPA), que possui uma sala vermelha de estabilização dos pacientes, porém, foi considerada para o trabalho, como local de internação de Terapia Intensiva, pois, frequentemente seus leitos são utilizados com essa finalidade, contabilizando 04 leitos de terapia intensiva. Pode-se então com base nesses dados, considerando o total de leitos de UTI (36 unidades) e no quantitativo populacional estimado em 2016 (174.587 habitantes) (4), verificar a relação

total de 18,3 leitos por 100.000 habitantes. Este índice, equipara-se e até supera regiões de países considerados desenvolvidos e/ou com ótimos indicadores de saúde, como Estados Unidos, Canadá ou Reino Unido, sendo, portanto, a capacidade convencional em relação a leitos de UTI do município.

A capacidade de terapia intensiva frente a demandas súbitas é diferente da capacidade instalada de terapia intensiva em condições normais. Pode-se classificar a capacidade de terapia intensiva de qualquer unidade hospitalar em: capacidade convencional, capacidade de contingência e capacidade de crise (5).

A capacidade convencional é a capacidade normal de terapia intensiva, envolvendo uso habitual de espaços, recursos ou práticas previamente adotadas. É recomendada uma flexibilidade nessa capacidade, de forma que ela possa ser incrementada em até 20% em um período de duas horas (6).

Na capacidade de contingência, deve-se, em até 12 horas após o incidente gerador da demanda, elevar a capacidade em até 100% do valor da capacidade convencional. Devem-se utilizar outras áreas hospitalares que recebem pacientes, porém não caracterizadas como locais de terapia intensiva, transformando-as rapidamente em áreas de cuidados críticos. Recomenda-se que a expansão física ocorra na seguinte ordem: aumento do número de leitos nas UTIs existentes, unidades de recuperação pós-anestésicas e departamentos de emergência, passando então para as unidades intermediárias, como salas de grandes procedimentos, unidades de telemetria e finalmente, enfermarias hospitalares. (6) (7).

A capacidade de crise compreende a prestação de cuidados o mais eficientemente possível com mudanças significativas nas práticas de pessoal e uso de recursos padrão. Neste plano, a terapia intensiva deve ser ampliada de 200% a 300% nas primeiras 72 horas após o evento catastrófico mesmo em áreas que não são projetadas para cuidado de alta intensidade, por exemplo, usando camas no chão com monitor de saturação de oxigênio (com alarmes de alta/ baixa saturação) para um paciente em ventilação mecânica. Os recursos humanos também devem ser modificados de forma a transformar aqueles profissionais com experiência em cuidados intensivos (médicos intensivistas, enfermeiros, fisioterapeutas) em supervisores de outros profissionais, em suas respectivas áreas, com menor capacitação, de forma a aumentar a rede de

atendimento. Nos casos em que a procura exceder a capacidade de recursos para equipamentos específicos, sem previsão de entrega de novos recursos ou possíveis transferências, processos de triagem devem ser implementados a fim de estabelecer e selecionar os pacientes com maior probabilidade de terem benefícios otimizados pela terapia intensiva (6).

Como citado anteriormente, o tipo de tragédia é fundamental na decisão do plano de cuidados a ser adotado.

John L. Hick, define três possibilidades clássicas para eventos que demandam atenção especial da saúde de um local e intercalam com as capacidades hospitalares previamente descritas:

- Eventos com vítimas em massa: Costuma gerar um grande número de vítimas, entretanto, sem exceder recursos da instalação ou comunidade no suporte ao tratamento. Abordada pela capacidade convencional (8).
- Desastre: Evento que gera um grande número de vítimas, excedendo recursos habituais hospitalares ou comunitárias, exigindo mudanças nas práticas cotidianas para satisfazer a procura (geralmente de curto prazo). Normalmente abordada pelo plano de contingência. Neste caso, dependendo da unidade hospitalar envolvida, um evento com vítima em massa poderá ser diferenciado de um desastre pela capacidade de preparação prévia do local para esse tipo de situação (8).
- Crise: Neste caso, exige uma mudança substancial nas operações habituais. A mudança no nível dos cuidados prestados é justificada por circunstâncias específicas e é formalmente declarada por entidades governamentais. Essa declaração formal permite poderes legais/ regulamentares específicos e proteções para os prestadores de cuidados de saúde nas tarefas necessárias de repartição e utilização de recursos médicos escassos (8).

Para que respostas de contingência e respostas de crise sejam planejadas, é de fundamental importância o conhecimento detalhado da estrutura, hierarquia e complexidade da capacidade convencional. Visando estes aspectos, diversos países já tentaram catalogar e desenvolver metodologias no sentido de diagnosticar e rastrear as características loco-regionais específicas de terapia intensiva, fomentando as autoridades de saúde com informações sobre as necessidades em casos de estresse sobre o sistema,

bem como criar um padrão de referência para a capacidade instalada de terapia intensiva (8).

Em diferentes partes do mundo verificou-se importantes disparidades na distribuição de leitos de UTI per capita, como Canadá, variando de 2,1 leitos à 24; Estados Unidos, entre 10,1 a 59,5; Reino Unido, com média de 3 leitos por 100.000 habitantes (9). No Brasil estudos já foram realizados no sentido de mapear a situação, entretanto, a participação opcional das instituições pode ter gerado resultados frágeis. O que algumas pesquisas conseguiram mostrar é que, apesar da constante divulgação sobre a defasagem da saúde brasileira, no que tange à quantidade de leitos por habitante, algumas capitais possuem uma elevada capacidade de terapia intensiva, mesmo quando comparadas a metrópoles de países desenvolvidos (10) (11). Nestes casos, talvez o fator limitante seja a forma como são disponibilizadas as vagas, indicação para ocupação destas e limitação de equipamentos ou recursos humanos. Importante ressaltar que, embora não haja uma recomendação interna quanto à capacidade convencional de leitos de UTI, pode-se perceber que baixas taxas de leitos per capita estão relacionados a uma maior mortalidade hospitalar para pacientes críticos. Por outro lado, em países com maior capacidade instalada, parece haver um maior número de internações por pacientes mais idosos e menos graves, o que reitera a tese de que, se tratando de terapia intensiva, não necessariamente quantidade irá refletir em qualidade assistencial (12) (13).

As UTIs brasileiras estão sujeitas a regulamentação específica, determinados na resolução - RDC/Anvisa nº 7, de 24 de fevereiro de 2010, devendo cumprir exigências mínimas para sua operação, tanto no setor público quanto privado, como presença de um ventilador pulmonar mecânico microprocessado para cada dois leitos (com reserva de equipamento para cada cinco leitos), um capnógrafo para cada dez leitos, quatro bombas de infusão para cada três leitos, um médico coordenador para determinar eficácia na assistência, um médico diarista para cada dez leitos, um enfermeiro para cada dez leitos e dois técnicos de enfermagem para cada dois leitos. O espaço físico para um leito convencional deve ter no mínimo 03 metros de largura e a distância entre os leitos deve obedecer a ordem de 1,2 metro. A regulamentação abrange outros critérios bastante específicos no que tange aos recursos físicos e humanos (14).

A importância de estratificar a necessidade de implantação de terapia intensiva por autoridades de saúde, reflete em desperdício de recursos, principalmente em

um país com dimensões continentais e cobertura de saúde universal. Estimativas americanas trazem a terapia intensiva como responsável por algo entre 17,4% e 39,0% de todos os recursos hospitalares e também por 0,66% do produto interno bruto do país. Custos fixos com profissionais qualificados e equipamentos correspondem a aproximadamente 80% dos custos em terapia intensiva, que somados aos custos de internações de pacientes causam impacto significativo em todo o sistema de saúde. Uma gestão ineficaz sobre a oferta e demanda de leitos pode gerar internações desnecessárias, com muitos casos sendo admitidos puramente para propósito de monitorização (realidade frequentemente observada em muitos hospitais brasileiros), ou ainda, pacientes terminais que não se beneficiarão dos cuidados intensivos e sofrerão impacto negativo sobre a qualidade vida vinculada aos cuidados paliativos (15).

Voltando ao município de Teresópolis, quando considerados apenas os leitos do Sistema Único de Saúde, a capacidade convencional de terapia intensiva do Município de Teresópolis cai para 9,16 Leitos por 100.000 habitantes. Esta capacidade ainda se mostra relativamente elevada, se comparada à capacidade convencional de terapia intensiva de outros países desenvolvidos (figura 1). Entretanto, como o setor público pode lançar mão dos recursos do setor privado em casos de necessidade aumentada, optamos por fazer a análise global dos leitos de terapia intensiva, não importando a natureza dos mesmos (isto é, se pública ou privada).

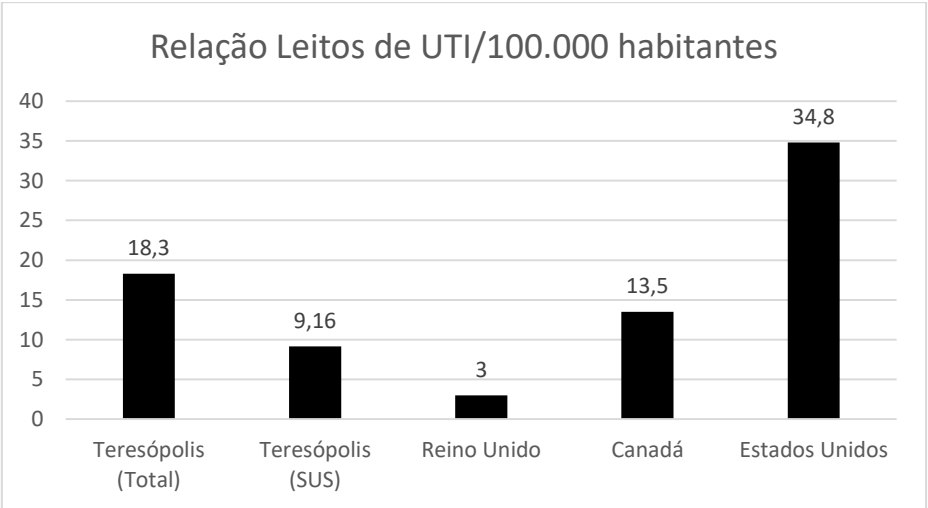


Figura 1 – Representação Gráfica da Relação total de leitos de UTI/100.000 habitantes em diferentes regiões e comparação com Teresópolis (SUS e Total). Fonte: CEBALLOS et al. Casualties treated at the closest hospital in the Madrid, March 11, terrorist bombings. Crit Care Med. 2005 Jan;33(1 Suppl):S107–112 + Dados colhidos pelo autor.

Além dos leitos de UTI já instalados e em utilização, a contagem de equipamentos básicos usados na operação desses leitos, também faz parte da análise para a capacidade convencional e para a preparação de capacidade de contingência ou crise, pontuando as possíveis fragilidades do sistema.

Os equipamentos listados, tidos como indispensáveis para o funcionamento adequado em terapia intensiva incluem respiradores/ventiladores mecânicos e monitores multiparamétricos.

Analisando separadamente as unidades de saúde do município, é possível determinar de forma mais objetiva a capacidade convencional de cada uma. A Unidade de Pronto Atendimento (UPA), possui uma sala vermelha de estabilização dos pacientes, porém, foi considerada para o trabalho, como local de internação de Terapia Intensiva, pois, frequentemente seus leitos são utilizados com essa finalidade, contabilizando 04 leitos de terapia intensiva. Vale ressaltar que os equipamentos podem ser alocados entre as alas para suprir demandas específicas. Por sua vez, recursos humanos são tão fundamentais quanto os físicos, no sentido de formação das equipes multiprofissionais que possam atuar na Terapia Intensiva. Como visto (referência), profissionais com experiência em cuidados intensivos, podem ser transformados em coordenadores de equipes, orientando profissionais menos capacitados de suas respectivas áreas, ampliando o espectro de atuação (6).

Tabela 1. Relação de Equipamentos por Unidades de Internação do Município de Teresópolis

Estabelecimento	HCTCO	HSJ	UPA	BENEFICÊNCIA PORTUGUESA	Total
Ventilador Mecânico	24	34	5	2	65
Monitor Multiparametrico	29	67	5	2	103
Aparelhos de Anestesia	9	8	0	2	19
Oxímetro	1	21	1	2	25

Fonte: Dados colhidos pelo autor.

Tabela 2. Relação de Recursos Humanos Divididos por Unidades de Saúde de Teresópolis

Estabelecimento	HCTCO	HSJ	UPA	BENEFICÊNCIA PORTUGUESA	Total
Médicos	158	247	66	32	503
Enfermagem	278	152	77	39	507
Fisioterapia	7	17	0	2	26

Fonte: Dados colhidos pelo autor.

4.2 Análise da Capacidade de Contingência

Sabe-se que para ampliar a capacidade convencional para a capacidade de contingência frente a uma demanda súbita é preciso fornecer serviços semelhantes aos verdadeiros leitos de UTI, com supervisão de profissionais habilitados para terapia intensiva. A recomendação é que essa ampliação ocorra na ordem de 100% da capacidade instalada, nas primeiras doze horas após o evento de massa. Para tal, deve-se fornecer monitorização cardíaca e oximétrica, medicamentos endovenosos e ventilação mecânica habituais (6). Utilização de novas áreas para instalação de leitos provisórios de UTI também fazem parte da readaptação, obedecendo a sequência lógica: aumento do número de leitos nas UTIs existentes, unidades de recuperação pós-anestésicas e departamentos de emergência, passando então para as unidades intermediárias, como salas de grandes procedimentos, unidades de telemetria e finalmente, enfermarias hospitalares (6). Observa-se que nesta sequência, não consta Centro Cirúrgico, pois este, deve ser utilizado como unidade alternativa em última instância, mantendo suas atividades para atender cirurgias de emergência, suspendendo, entretanto, procedimentos eletivos.

O plano de contingência deve prever aquisição de ventiladores junto a outras unidades ou provenientes de um governo central, além da adoção de critérios para redistribuição de equipamentos (uso de monitores de saturação de oxigênio apenas para os pacientes que estão em ventilação mecânica ou oxigênio de alto fluxo) ou restrição de alguns equipamentos, por exemplo, optar por alguns medicamentos que podem ser ofertados por ação da gravidade com equipos microgotas com bureta, poupando os que necessitam obrigatoriamente de bomba de infusão para casos específicos. Priorizações de serviços de apoio também devem ser feitos, como minimização do uso de laboratório e radiologia, restrito a diagnósticos essenciais e optando por métodos alternativos, como ultrassonografia em vez de tomografia computadorizada para imagens abdominais por exemplo

Para que essas novas áreas possam ser ampliadas, deve-se ter espaço adequado para instalação de novos leitos, bem como saídas de oxigênio e Ar Comprimido (sendo estes essenciais para a adaptação e fornecimento de gases contínuos para a ventilação mecânica) e Vácuo (que pode ser substituído por vácuo portátil, sendo então, na sua ausência, dispensável).

4.2.1 Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano

Seguindo tais recomendações, observa-se que as possibilidades de expansão de leitos de UTI, levando em consideração apenas espaço físico e pontos de saída de oxigênio, ar comprimido e vácuo seriam praticamente proporcionais, ou seja, para cada ponto de oxigênio e ar comprimido, um leito poderia ser criado.

Verificou-se que cada leito de UTI da unidade possuía dois pontos de saída de oxigênio, dois de ar comprimido e um de vácuo (figura 2). Desta forma dez novos leitos poderiam ser acrescidos na UTI, totalizando vinte unidades, atingindo os 100% preconizados pela capacidade de contingência.

Figura 2 - Representação fotográfica de um Leito de UTI do HCTCO com seus respectivos pontos de Saída de O2, Ar Comprimido e Vácuo e Equipamentos de Monitorização, Ventilação Mecânica e Bombas de Infusão.

O espaço de recuperação pós anestésico, por sua vez, possui oito pontos de saída de oxigênio, oito de ar comprimido e quatro de vácuo.

Outras alas com possibilidade de conversão em caso de sobrecarga imediata, são as enfermarias. A enfermaria de Cirurgia Pediátrica possui três pontos de acesso de oxigênio, três de ar comprimido e três de vácuo. A enfermaria de Clínica Pediátrica possui quinze pontos de oxigênio, quinze de ar comprimido e quinze de vácuo; A Clínica Cirúrgica contém quatro pontos de oxigênio, quatro de ar comprimido e dois de vácuo; As salas de Pré-Parto possuem seis pontos de oxigênio, seis de ar comprido e três de vácuo; As enfermarias da ala privada contabilizam treze pontos de oxigênio, treze de ar comprimido e dez de vácuo. As outras enfermarias do hospital, não possuem estrutura mínima capaz de convertê-las em leitos improvisados de CTI, seja por restrição de espaço ou por não ter saída de gases (tabela 3).

O Pronto Socorro (PS), subdividido em suas clínicas (Pediatria, Cirurgia, Clínica Médica e Trauma), possui dez pontos de oxigênio, dez de ar comprimido e nove pontos de vácuo (tabela 3).

O Centro Cirúrgico possui quatro pontos de saída de oxigênio, quatro de ar comprimido e dois de vácuo em cada uma de suas seis salas. Por restrição de espaço físico, apenas 18 de cada uma dessas saídas poderiam ser utilizadas em novos leitos.

Todavia, leitos de centro cirúrgico devem ser utilizados apenas em última instância, visto que esta prática anula a capacidade operatória de uma unidade hospitalar (tabela 3). Preconiza-se o cancelamento de cirurgias eletivas caso a gravidade do desastre de massa ou epidemia force o gestor a converter salas cirúrgicas em leitos de terapia intensiva (8).

Realizado o levantamento da disponibilidade da estrutura e espaço físico, é necessário avaliar a listagem de equipamentos disponíveis para relacionar sua distribuição entre os leitos em potencial. Verifica-se um total de 24 respiradores no HCTCO. Sendo este um pré-requisito indispensável para a utilização dos leitos de terapia intensiva (tabela 1); considerando os dez leitos de UTI já existentes e os dez que poderiam ser criados na própria UTI, restariam quatro ventiladores para utilização em unidades externas. Aparelhos de anestesia podem ser utilizados como recursos extras na ventilação mecânica, porém, como dito anteriormente, não devem ser contabilizados como opção inicial, por pertencerem ao centro cirúrgico. Entretanto, considerando as nove unidades destes equipamentos e apenas seis salas cirúrgicas para sua utilização, teríamos três

unidades sobressalentes, totalizando então uma disponibilidade de 17 ventiladores mecânicos, mantendo o funcionamento pleno do centro cirúrgico.

Tabela 3. Pontos Conjugados de Saída de O2, Ar Comprimido e Vácuo por Setor do Hospital - HCTCO

Pontos de Saída	Oxigênio	Ar Comprimido	Vácuo
UTI	20	20	10
PS (Trauma)	2	2	2
PS (Pediatria)	2	2	1
PS (Cirurgia)	2	2	2
PS (Clínica Médica)	4	4	4
Cirurgia Pediátrica	3	3	3
Enfermaria Pediátrica	15	15	15
Enfermaria Clínica Cirúrgica	4	4	2
Unidades de Pré-Parto	6	6	3
Enfermarias Privadas	13	13	10
Centro Cirúrgico	24	24	12
Sala de Recuperação Pós Anestésica	8	8	4
Total	103	103	68

Fonte: Dados colhidos pelo autor

Por sua vez, a monitorização contínua cardíaca e oximétrica para pacientes em cuidados intensivos também se mostra essencial. Levando em consideração as 29 unidades disponíveis, 19 em uso na UTI pré-existente e nos leitos que lá seriam criados, seis em uso no centro cirúrgico, restariam três unidades para utilização em setores externos (tabela 1).

Verifica-se então que a escassez de monitores multiparamétricos é o fator limitador para o aumento da capacidade de terapia intensiva. Dessa forma, pode se obter um incremento de 130% sobre a capacidade convencional para o plano de contingência;

30% acima do valor de recomendação esperado nas primeiras 12 horas após uma catástrofe (figura 3).

Na urgência de adoção de plano de crise, seria preciso a aquisição de nove ventiladores e treze monitores para atingir a capacidade considerada ideal de 30 novos leitos (300%) da capacidade convencional de UTIs instaladas, nas primeiras 48 horas após o evento de massa, mantendo o funcionamento de ao menos 02 salas de centro cirúrgico (figura 3).

Este plano de ação deve prever aquisição de ventiladores e outros equipamentos remanejando-os de setores sobressalentes ou adquirindo junto a outras unidades de saúde ou provenientes do gestor central. Uma forma de remanejar os equipamentos internos do hospital como plano emergencial, seria manter ao menos duas salas de operação em funcionamento. Desta forma, poderiam ser alcançados imediatamente 170% (17 leitos) de expansão mediante a utilização de quatro monitores, equiparando aos respiradores sobressalentes. Ao mesmo tempo, que quatro aparelhos de anestesia, seriam disponibilizados mediante restrição das salas do centro cirúrgico (figura 3).

Observa-se então, que o HCTCO possui estrutura física suficiente para atingir o plano de contingência frente ao número de possíveis leitos ampliados. Possui limitação para atingir o plano de crise, tendo como principal "gargalo", a quantidade de monitores multiparametricos e subsequentemente, de ventiladores mecânicos.

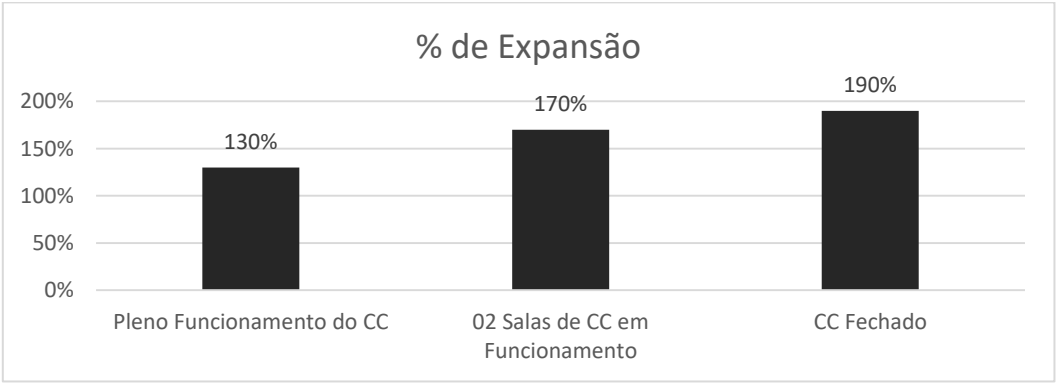


Figura 3 – Percentual das Possibilidades de Expansão de novos Leitos de UTI no HCTCO.

4.2.2 Hospital São José

O Hospital São José possui ao todo 22 leitos de UTI. Cada um destes, possui dois pontos de oxigênio, dois de ar comprimido e um de vácuo, possibilitando a expansão de um leito para cada outro existente (Figura 4).

Figura 4 - Representação fotográfica de um leito de UTI do HSJ com seus respectivos pontos de Saída de O2, Ar Comprimido e Vácuo e Equipamentos de Monitorização, Ventilação Mecânica e Bombas de Infusão.

A tabela abaixo, demonstra os pontos de oxigênio, ar comprimido e vácuo distribuídos pelos diferentes setores do Hospital

Tabela 4. Pontos Conjugados de Saída de Oxigênio, Ar Comprimido e Vácuo por Setor do Hospital - HSJ

Pontos de Saída	Oxigênio	Ar Comprimido	Vácuo
UTI	44	44	22
Enfermarias 1º andar	47	47	47
Enfermarias 2º andar	56	55	56
Nova ala do SUS	34	34	34
Procedimentos	28	26	24
Centro Cirúrgico	26	26	16
Sala de Recuperação Pós Anestésica	6	6	6
Total	241	238	199

Fonte: Dados colhidos pelo autor.

No HSJ observamos que virtualmente todas as alas possuem saídas de gases e vácuo para a instalação de novos leitos de UTI, preservando a distribuição espacial dos mesmos (Figura 4).

Figura 5 - Representação fotográfica de um leito de enfermaria do HSJ com seus respectivos pontos de Saída de oxigênio, ar comprimido e vácuo, demonstrando a relação espacial entre as camas.

Há em todo o Hospital 34 respiradores e oito aparelhos de anestesia, que podem ser considerados recursos extras para utilização em ventilação mecânica (tabela 1). Considerando que há oito salas de Cirurgia no Hospital, para que haja pleno funcionamento do Centro Cirúrgico, nenhum aparelho de anestesia poderia entrar no somatório resultante de ventiladores mecânicos. Sendo assim, excetuando os 22 respiradores utilizados nos leitos de UTI já existente, restam apenas doze ventiladores mecânicos que seriam utilizados na própria UTI, dessa maneira, o HSJ consegue aumentar em 55% sua capacidade de terapia intensiva, 45% abaixo do valor de recomendação esperado para as primeiras doze horas após uma catástrofe (6) (figura 6). A escassez de ventiladores mecânicos é o fator limitador para o aumento da capacidade de terapia intensiva.

Em relação à monitorização multiparametrica, o Hospital dispõe de 67 monitores, sendo oito destinados ao centro cirúrgico, 22 para os leitos de UTI existentes, restando 37 unidades para utilizações extras (tabela 1).

Restringindo para duas, a quantidade de salas de procedimentos cirúrgicos, utilizando os aparelhos de anestesia como respiradores, seria possível uma expansão para 18 novos leitos, totalizando 82% da capacidade convencional; por fim, fechando todas as salas de centro cirúrgico, 20 unidades poderiam ser alcançadas, totalizando 91% da capacidade convencional. Em todos as simulações, o "gargalo" para expansão foi a quantidade de ventiladores mecânicos, mesmo em utilização de todos os recursos disponíveis no Hospital.

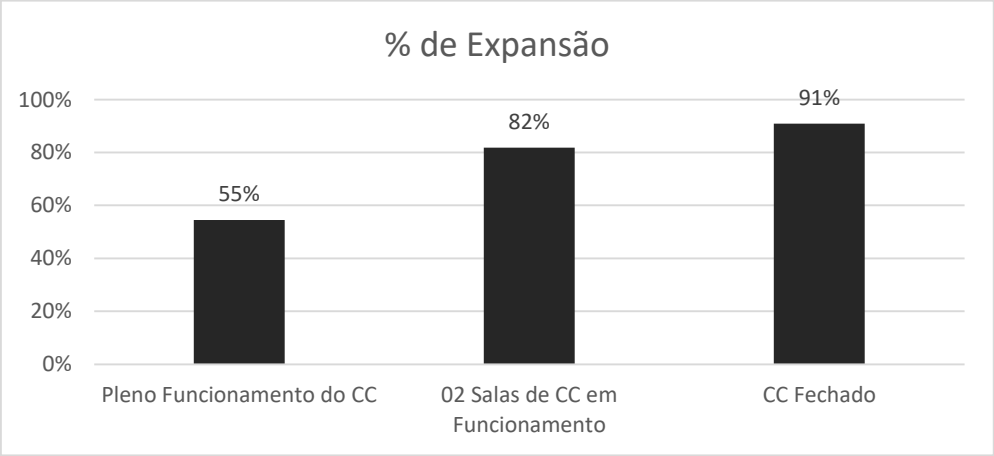


Figura 6 - Percentual das Possibilidades de Expansão de novos Leitos de UTI no HSJ.

4.2.3 Unidade de Pronto Atendimento

A Unidade de Pronto Atendimento possui ao todo 4 leitos de UTI. Cada um destes, possui um ponto de oxigênio, um de ar comprimido e um de vácuo (Figura 7).

Nesta unidade, a ala da Sala Vermelha não conseguiria ser expandida, por limitação de pontos de gases. As outras alas possuem saídas que possibilitariam instalações de novos leitos. Em relação à Sala de Medicação, apesar de possuir dez pontos de saída de oxigênio e ar comprimido, apenas sete possíveis unidades poderiam ser instaladas, pela indisponibilidade de espaço para colocação das camas/macas.

Figura 7 - Representação fotográfica de um leito de Sala Vermelha da UPA, com seus respectivos pontos de Saída de oxigênio, ar comprimido e vácuo, demonstrando a relação espacial entre as camas.

A tabela abaixo demonstra os pontos de oxigênio, ar comprimido e vácuo distribuídos pelos diferentes setores da Unidade.

Tabela 5. Pontos Conjugados de Saída de Oxigênio, Ar Comprimido e Vácuo por Setor da Unidade de Pronto Atendimento - UPA

Pontos de Saída	Oxigênio	Ar Comprimido	Vácuo
Sala Vermelha	4	4	4
Sala Amarela	9	9	9
Ala Pediátrica	3	3	3

Isolamento	2	2	2
Sala de Medicação	10	10	10
Total	28	28	28

Fonte: Dados colhidos pelo autor.

A UPA possui ao todo cinco ventiladores mecânicos e cinco monitores multiparametricos (tabela 1). Sendo reservados quatro unidades de cada para a utilização nos leitos pré-existentes da sala vermelha, sobra um ventilador e um monitor para uso em alas externas.

Desta forma, considerando a relação: possibilidade de expansão/equipamentos disponíveis, um novo leito poderia ser criado imediatamente. A escassez de ventiladores mecânicos e monitores multiparametricos são os fatores igualitariamente limitadores para o aumento da capacidade de terapia intensiva. Neste caso, pode-se obter um incremento de 25% sobre a capacidade convencional para o plano de contingência; 75% abaixo do valor de recomendação esperado para as primeiras doze horas após uma catástrofe (6) (Figura 8); não há possibilidade de expansão além desta utilizando apenas recursos da unidade, sendo assim, equipamentos precisariam ser adquiridos de fontes externas para atingir a meta da capacidade de contingência.

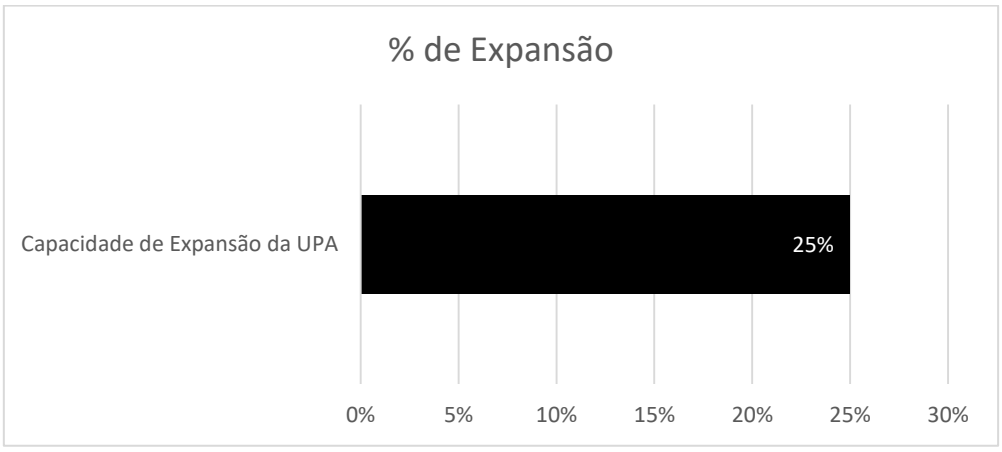


Figura 8 - Percentual das Possibilidades de Expansão de novos Leitos de UTI na UPA.

4.2.4 Hospital Beneficência Portuguesa

Esta Unidade não possui leitos instalados em capacidade convencional em terapia intensiva. A tabela 6 demonstra os pontos de saída de gases divididos por espaço físico.

Em cada uma das alas listadas com pontos de saída de gases poderiam ser criados leitos de UTI improvisados em caso de demanda súbita. A Beneficência Portuguesa possui ao todo dois ventiladores mecânicos, dois aparelhos de anestesia e dois monitores multiparametricos (tabela 1). Entretanto, a monitorização encontra-se no centro cirúrgico, de forma que, utilizando recursos exclusivos da própria unidade, as duas salas de operação existentes teriam que ser fechadas para que a geração de leitos fosse possível. Desta forma, fechando uma sala de centro cirúrgico seria possível instalar um leito e fechando as duas, consequentemente dois leitos. Considerando que não há capacidade instalada de UTI nessa unidade, haveria 100% e 200% de aumento respectivamente, todavia às custas de fechamento de centro cirúrgico. A escassez de monitores multiparamétricos é o fator limitador para o aumento da capacidade de terapia intensiva. Vale ressaltar que sobrariam dois ventiladores mecânicos, com fechamento total do centro cirúrgico para possível utilização em outra unidade de internação.

Tabela 6. Pontos Conjugados de Saída de Oxigênio, Ar Comprimido e Vácuo por Setor do Hospital Beneficência Portuguesa - HBP

Pontos de Saída	Oxigênio	Ar Comprimido	Vácuo
Enfermarias Primeiro Andar	8	8	4
Enfermarias Terceiro Andar	13	13	3
Berçário	2	2	0
Salas de Parto	1	1	1
Maternidade	14	14	2
Sala de Recuperação Pós Anestésica	1	1	0
Centro Cirúrgico	4	4	2
Total	43	43	12

Fonte: Dados colhidos pelo autor.

4.2.5 Análise da Capacidade de Contingência do Município de Teresópolis

Para analisar a capacidade de contingência do Município de Teresópolis, é necessário contabilizar as quatro unidades de internação com possibilidade de instalação de leitos de UTI. Conforme visto previamente, todas as unidades de saúde possuem capacidade para instalação de leitos em caráter emergencial recomendados para os planos de contingência, tendo em vista apenas estrutura física. Quando associado à relação total de equipamentos podemos estimar a capacidade total do Município, simulando atividades com pleno funcionamento dos centros cirúrgicos, redução considerável de suas atividades ou em caso extremo, total fechamento de procedimentos operatórios.

Em vigência de pleno funcionamento dos centros cirúrgicos teríamos um aumento de treze leitos no HCTCO, doze leitos no HSJ, um leito na UPA e nenhum leito na Beneficência Portuguesa, totalizando 26 leitos.

Com redução considerável das atividades cirúrgicas, mantendo duas salas em funcionamento no HCTCO, duas no HSJ e um sala na Beneficência, conseguiríamos uma

expansão de 17 leitos no HCTCO, 18 leitos no HSJ, 01 leito na UPA e 01 leito na Beneficência Portuguesa, totalizando 37 leitos.

Na necessidade extrema de fechamento dos Centros Cirúrgicos, conseguiríamos então 19 novos leitos no HCTCO, 20 leitos no HSJ, 01 leito na UPA e 02 leitos na Beneficência Portuguesa, totalizando 42 novos leitos.

Vale ressaltar que, cada unidade possui um fator limitador próprio para expansão, de forma que, atingindo a capacidade máxima de geração de novos leitos pela restrição de um equipamento específico, recursos físicos sobressalentes, poderiam ser remanejados para outra unidade de internação cujo fator limitador fosse estes mesmos equipamentos remanescentes. Sendo assim, sobrariam cinco ventiladores mecânicos (considerando aparelhos de anestesia) no HCTCO, pois seu fator limitante são monitores multiparametricos. No HSJ restariam 25 monitores, já que sua limitação se encontra na ventilação mecânica. Na Beneficência Portuguesa, restariam dois ventiladores, já que sua restrição são monitores. Na UPA a restrição é igualitária, não sobrando nenhum equipamento. Sete novos leitos poderiam ser instalados em alguma das unidades de internação, remanejando o total de ventiladores mecânicos sobressalentes, sendo este, novamente o fator limitador total, considerando que ainda restariam 18 unidades de monitores.

Por fim, tendo por base os 36 leitos da capacidade convencional de terapia intensiva do município, considerando os leitos da UPA, e remanejando os equipamentos sobressalentes entre as unidades de internação, temos uma simulação para três situações; pleno funcionamento dos centros cirúrgicos (expansão de 33 leitos); funcionamento parcial das salas de cirurgia (expansão de 44 leitos); fechamento total dos centros cirúrgicos (49 leitos) (figura 9).

Para que fosse possível atingir a capacidade de crise, considerando as recomendações de 300% nas primeiras 48 horas (6), seria necessário a importação de 59 ventiladores mecânicos e 41 monitores multiparametricos do gestor central. Com estes equipamentos, seriam expandidos para 108 o número de novos leitos de UTI, atingindo uma totalidade de 144 unidades.

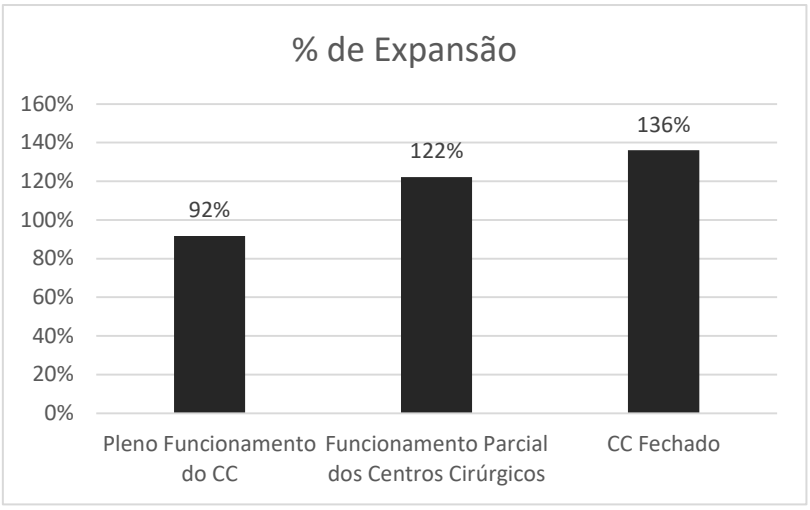


Figura 9 - Percentual das Possibilidades de Expansão de novos Leitos de UTI no Município de Teresópolis: Simulações para planos de Contingência.

5 CONCLUSÃO

As orientações para expansão de leitos de UTI em caso de demanda giram em torno das necessidades do evento. Sabe-se que a capacidade convencional, engloba o número de leitos de UTI existentes em um determinado local e sua possibilidade de expansão de 20% no período de duas horas após um evento que incremente a necessidade de terapia intensiva. O plano de contingência, envolve a capacidade de expansão de 100% sobre a capacidade instalada, no período de doze horas após um evento de massa.

Com base nos resultados apresentados e discutidos, podemos perceber que o município de Teresópolis possui uma capacidade convencional de 32 leitos de UTI, tendo uma relação de 18,3 leitos totais para cada 100.000 habitantes e 9,16 leitos do SUS para 100.000 habitantes (figura 1). Para análise virtual de terapia intensiva deve-se contabilizar os leitos da sala vermelha da UPA, por serem frequentemente utilizados com esta finalidade, totalizando 36 leitos. Todas as unidades de internação conseguem expandir acima de 20% com recursos próprios no período recomendado de duas horas.

Em relação à capacidade de contingência, foram idealizadas três situações para o Município de Teresópolis que envolvem a plena manutenção dos centros cirúrgicos ou sua redução e fechamento conforme recomendações para esse tipo de plano. Com pleno funcionamento das alas de cirurgia, a expansão atinge a marca de 92% sobre a capacidade instalada; 8% menor que a recomendação, tendo como fator limitador o número de ventiladores mecânicos. Bastaria então, que três salas de cirurgia de qualquer

unidade de internação fossem fechadas para que atingisse 100% de expansão com a liberação de três aparelhos de anestesia que serviriam como ventiladores mecânicos. Tendo como base, entretanto, uma simulação com redução mais efetiva dos centros cirúrgicos, com duas salas em funcionamento no HCTCO, duas no HSJ e uma na beneficência seria possível atingir 122%, 22% acima do recomendado. Por fim, em caso de necessidade ainda mais extrema, resultando no fechamento total das salas de cirurgia, seria possível uma expansão de 136% (figura 9).

Verifica-se então, que o fator limitador para expansão imediata da capacidade de contingência do município é o número de ventiladores mecânicos. Para a capacidade de crise, o fator limitador imediato, continua sendo a quantidade de respiradores, entretanto, também atinge a monitorização multiparametrica, que apesar de ter um número maior de unidades, também não consegue atingir a quantidade total de leitos, para uma expansão de 300% sobre a capacidade instalada. Os recursos humanos disponíveis no município são suficientes para operar os leitos em potencial, não sendo portanto, um fator limitante.

Portanto, tendo como base as orientações para a adoção de um plano de contingência, o Município está preparado para possíveis demandas súbitas frente à uma epidemia ou desastre de massa. Precisam apenas ser realizadas algumas alterações, já previstas nos protocolos de recomendação, como remanejamento de equipamentos sobressalentes entre as unidades de saúde ou fechamento de algumas salas de cirurgia. Conforme discutido, o tipo de evento também auxilia na determinação do plano de cuidado a ser adotado. Um evento de massa, provavelmente utilizaria mais salas de centro cirúrgico que uma epidemia de influenza, influenciando por exemplo na relação entre salas de cirurgia mantidas em funcionamento versus disponibilização do espaço e equipamentos para leitos de UTI.

6 BIBLIOGRAFIA

1. Volkow Patricia, Bautista Edgar, de la Rosa Margarita, Manzano Graciela, Muñoz-Torrico Marcela Verónica, Pérez-Padilla Rogelio. La respuesta de la unidades de terapia intensiva frente a la pandemia de influenza AH1N1 2009: la experiencia en Chiapas, México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2011. Ago [citado 2017 Ene 11] ; 53(4): 345-353. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000400010&lng=es.

2. Ajao A, Nystrom SV, Koonin LM, Patel A, Howell DR, Baccam P, et al. Assessing the Capacity of the US Health Care System to Use Additional Mechanical Ventilators During a Large-Scale Public Health Emergency. Disaster Med Public Health Prep. 2015 Dec;9(6):634–41.

3. Memória Globo. Chuvas na Região Serrana (RJ). Reportagem de internet. Disponível em: http://memoriaglobo.globo.com/programas/jornalismo/coberturas/chuvas-na-regiao-serrana-rj-/a-historia.htm. Acesso em 10/12/15.

4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (1 de julho de 2016). «Teresópolis » Estimativa da População 2016». Cidades@. Consultado em 18 de janeiro de 2017. Disponível em: http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=330580

5. Einav S, Hick JL, Hanfling D, Erstad BL, Toner ES, Branson RD, et al. Surge capacity logistics: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: chest consensus statement. Chest. 2014 Oct 1;146(4_suppl):e17S–e43S.

6. Hick JL, Einav S, Hanfling D, Kissoon N, Dichter JR, Devereaux AV, et al. Surge capacity principles: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: chest consensus statement. Chest. 2014 Oct 1;146(4_suppl):e1S–e16S.

7. Hawryluck L, Lapinsky SE, Stewart TE. Clinical review: SARS – lessons in disaster management. Crit Care. 2005;9(4):384–9.

8. Hick JL, Christian MD, Sprung CL, European Society of Intensive Care Medicine's Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mass disaster. Chapter 2. Surge capacity and infrastructure considerations for mass critical care. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. Intensive Care Med. 2010 Apr;36 Suppl 1:S11–20.

9. Gutierrez de Ceballos JP, Turégano Fuentes F, Perez Diaz D, Sanz Sanchez M, Martin Llorente C, Guerrero Sanz JE. Casualties treated at the closest hospital in the Madrid, March 11, terrorist bombings. Crit Care Med. 2005 Jan;33(1 Suppl):S107–112.

10. Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics: Clinical and organizational aspects: The experience in Chile: Crit Care Med. 2010 Apr;38:e133–e137.

11. Manuell M-E, Co MDT, Ellison RT. Pandemic Influenza: Implications for Preparation and Delivery of Critical Care Services. J Intensive Care Med. 2011;26(6):347–67.

12. Bravo JAM. Análise da capacidade instalada de terapia intensiva no Município do Rio de Janeiro frente à Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI): preparação para o enfrentamento de pandemias. Dissertação (mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) – Instituto Oswaldo Cruz; 2015

13. Fowler RA, Abdelmalik P, Wood G, Foster D, Gibney N, Bandrauk N, et al. Critical care capacity in Canada: results of a national cross-sectional study. Crit Care [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 16];19(1). Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426537/

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução ANVISA/DC no 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, Seção I, 25 fev. 2010.

15. Carr BG, Addyson DK, Kahn JM. Variation in critical care beds per capita in the United States: implications for pandemic and disaster planning. JAMA. 2010 Apr 14;303(14):1371–2.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Influência de Fatores Ambientais no Desenvolvimento da Doença Inflamatória Intestinal

Influence of Environmental Factors in the Development of Inflammatory Bowel Disease

Ana Carolina Loureiro Salgado

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof º Carlos Pereira Nunes

Co-orientadora: Váleria Cristina L. Salgado

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A doença inflamatória intestinal, engloba principalmente a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, que são recorrentes, caracterizadas por um processo inflamatório crônico cujo órgão alvo é o intestino[1,11]. Têm etiologia desconhecida, multifatorial e com teorias etiopatogênicas que englobam a interação da susceptibilidade genética, fatores imunológicos e ambientais, prováveis gatilhos da doença. Nos países em desenvolvimento, os efeitos da industrialização e as mudanças no estilo de vida têm sido implicados na ascensão das doenças inflamatórias intestinais (DII), sendo fundamental a atuação dos fatores ambientais[1,2,9].

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi realizar uma ampla revisão da literatura sobre os fatores de risco ambientais envolvidos na epidemiologia da doença inflamatória intestinal.

Metodologia: Revisão da literatura nacional e internacional nas bases de dados com busca de artigos publicados em revistas indexadas a partir do ano de 2007 até 2016 utilizando bases de dados como OvidMedline, Cochrane library e Pubmed.

Conclusão: a doença inflamatória intestinal (DII) engloba a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). São doenças de etiologia desconhecida, porém sabe-se que fatores imunológicos, genéticos e ambientais contribuem para desenvolvimento da doença. Apesar de elevada morbimortalidade, o conhecimento acerca desta doença e seus fatores predisponentes permitem um aprimoramento na evolução da doença concedendo ao paciente uma melhoria na qualidade de vida.

Descritores: Doença inflamatória intestinal, Doença de Crohn, Retocolite ulcerativa, fatores de risco e epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel disease mainly comprises Crohn's disease and ulcerative colitis, which are recurrent, characterized by a chronic inflammatory process whose target organ is the intestine. They have unknown etiology, multifactorial and with etiopathogenic theories that include the interaction of the genetic susceptibility, immunological and environmental factors, probable triggers of the disease. In developing countries, the effects of industrialization and lifestyle changes have been implicated in the rise of inflammatory bowel diseases (IBD).
Objective: The objective of this study was to carry out a comprehensive bibliographic review of the environmental risk factors involved in the epidemiology of inflammatory bowel disease.
Methodology: National and international bibliographic review in the databases with search of articles published in journals indexed from the year 2007 to 2016 using databases such as Ovid Medline, Cochrane library and Pubmed.
Conclusion: Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses ulcerative colitis (RCU) and Crohn's disease (CD). They are diseases of unknown etiology, but it is known that immunological, genetic and environmental factors contribute to the development of the disease. Despite high morbidity and mortality, the knowledge about this pathology and its predisposing factors allows an improvement in the evolution of the disease, giving the patient an improvement in the quality of life

Medical Subject Headings: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, risk factors and epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) engloba a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC), que se caracterizam por serem recorrentes e imunologicamente mediadas, cujo órgão alvo é o intestino e o evento principal é o processo inflamatório crônico[1].

Essas doenças diferem quanto à localização e ao comprometimento das camadas intestinais, sendo sua fisiopatogenia ainda não completamente esclarecida; provavelmente multifatorial com inúmeras teorias etiopatogênicas já propostas. O consenso atual é favorável à interação de três elementos: susceptibilidade genética, microbiota intestinal e a injúria tecidual mediada pelo sistema imunológico, sendo os fatores ambientais responsáveis pela modulação e aparecimento da doença[2].

A DII foi reconhecida inicialmente na Europa durante a revolução industrial. Sua incidência e prevalência aumentaram significativamente no século XX. Enquanto alguns países apresentam pequeno número de casos, em outros se tornou um problema de saúde pública[3].

As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil são desconhecidas, porém estudo brasileiro no Sudeste mostrou aumento da incidência das doenças nas últimas décadas[4].

Acomete preferencialmente indivíduos na 2ª a 3ª décadas de vida e apresenta espectro variável de sintomas, gravidade e manifestações extra intestinais. O quadro clínico mais comum inclui diarreia crônica, dor abdominal e sangramento retal, que também ocorrem em doenças infecciosas e parasitárias, prevalentes no Brasil[5].

Dificuldades diagnósticas são evidentes e a inexistência de um exame padrão ouro torna necessária à associação de dados clínicos, exames sorológicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos para a realização do diagnóstico[6].

A cura é ainda inexistente, mas o surgimento de novas drogas biológicas acena para a redução da morbidade da DII através do controle de células e de mediadores imunológicos envolvidos na inflamação impedindo a sua perpetuação[5].

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma ampla revisão da literatura sobre os fatores de risco ambientais envolvidos na epidemiologia da doença inflamatória intestinal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre a epidemiologia da doença inflamatória intestinal.
- Conhecer e discutir os possíveis fatores de risco ambientais na etiopatogenia da doença inflamatória intestinal.
- Publicação em revista indexada de artigo de revisão.

3. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão da literatura nacional e internacional com bases de dados na busca de artigos publicados em revistas indexadas a partir do ano de 2007 até 2016 utilizando como dados *Ovid Medline, Cochrane library* e *Pubmed*. Foram utilizados os seguintes descritores: doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, epidemiologia e fatores de risco e selecionados os artigos referentes.

4. DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A DII foi reconhecida pela primeira vez em países europeus, mais precisamente em países ocidentais e sua incidência vem aumentando em todo o mundo, especialmente na DC. Entretanto sua distribuição não homogênea, justificaria que, apesar do melhor conhecimento da doença, possíveis fatores ambientais estariam implicados na gênese e no aumento da incidência[7].

A incidência e prevalência aumentaram significativamente nos últimos anos com maiores taxas de prevalência em nações desenvolvidas como Canadá, EUA e Europa Ocidental (figura 1). Estima-se que a DII afete 1,4 a 2,2 milhões de indivíduos nos EUA e Europa. A incidência em países industrializados é maior que 20 e 24 casos por 100.00

habitantes/ano para DC e RCU, respectivamente. Apesar de ser considerada uma doença do Ocidente, em países asiáticos, como Índia, China e Japão, essa incidência vem aumentando progressivamente[1,8,9].

Houve também crescimento em países da América do Sul, sobretudo Argentina, Chile e Uruguai. A real incidência da DII no Brasil ainda é desconhecida, mas ela é maior nas regiões urbanizadas do Sul e Sudeste. Dois estudos realizados em São Paulo mostraram o aumento da incidência nas últimas décadas e alteração da proporção entre casos de RCU e DC semelhante ao que está ocorrendo em outros países em desenvolvimento[4,10].

Além disso, a DII tem uma incidência bimodal sendo primariamente uma doença da população mais jovem, com primeiro pico de incidência entre 15-25 anos. A prevalência da DC é observada entre 16-25 anos enquanto a RCU aparece mais tarde, entre 30-40 anos. A incidência gradualmente diminui com a idade em ambas as doenças e apresenta um segundo e menor pico entre 76-85 anos[2].

A população pediátrica com a doença vem aumentando em todo o mundo e varia entre diferentes sexos e nacionalidades. Adolescentes e crianças contabilizam aproximadamente 30% do total das DII, com predomínio de DC. Há evidências de que os pacientes com DC estão sendo diagnosticados mais jovens, especialmente na população pediátrica. Não está claro se é consequência da mudança da prática clínica ou se está ocorrendo efetivamente uma mudança na incidência da doença[1,2].

A distribuição epidemiológica por gênero da DII varia de acordo com o subtipo da doença e é controversa na literatura. A DC é ligeiramente mais prevalente entre as mulheres, com uma incidência de 20 a 30% da doença no gênero feminino, enquanto que na RCU há um ligeiro predomínio do gênero masculino[2].

PONDER e LONG (2013)[11] descreveram predomínio do gênero masculino em jovens com DC em diferentes faixas etárias (5-9 anos e 10-14 anos), com incidência semelhante entre homens e mulheres nas idades entre 15-17 anos[11].

Em áreas emergentes da doença, como a Ásia, existe um predomínio de homens com DC, porém com igual distribuição de gêneros na RCU. A idade de diagnóstico da doença é ligeiramente maior quando comparada aos países da Europa e raramente observa-se um segundo pico de incidência da doença[11].

A incidência geográfica é variável, embora seja de ocorrência universal, com importante papel no desenvolvimento das DII. A migração de áreas de baixa para alta prevalência aumenta o risco para a doença. Um estudo realizado em crianças que

migraram do Sul da Ásia para Colúmbia Britânica (CB)[9,11] mostrou maior incidência de DII que o restante da população pediátrica. Isto sugere que o efeito da migração, meio ambiente e estilo de vida não somente modificam o desenvolvimento das DII, mas também potencializam o fenótipo e curso da doença. Entre emigrantes de países com baixa prevalência, a primeira geração de crianças tem apresentado um alto risco para DII[9,11].

Estudos demonstram um agrupamento da DII em subgrupos raciais e étnicos, sendo mais comum em caucasianos do que negros e orientais[3]. Em judeus a literatura descreve resultados conflitantes, provavelmente devidos sua ancestralidade, já que de acordo com sua origem, podem ser divididos em Ashkenazi, originários da Europa e América do Norte e Sephardi, provenientes do Oriente Médio[3]. O risco de judeus Askenazi desenvolverem DC é 5-8 vezes maior que os nãos judeus[3].

A DII é mais incidente em regiões mais urbanizadas do que em áreas rurais[2,9]. A urbanização e industrialização são associadas a mudanças no estilo de vida da população. A alteração na prevalência e riscos da doença pode ser explicada por mudanças no meio ambiente, adicionado à predisposição genética, contribuindo assim para o desenvolvimento da doença[2,9].

4.2 FATORES GENÉTICOS

A susceptibilidade genética foi evidenciada através de estudos de maior prevalência das DII em judeus Askenazi, em gêmeos monozigóticos e familiares de primeiro grau de pacientes, motivando estudos de mapeamento genético[12].

Em 1996, a descoberta de um gene mutante, denominado NOD2/CARD15, que é uma proteína localizada no cromossoma 16 (IBD1), codificadora da resposta inicial do sistema imunológico à presença de uma infecção bacteriana intestinal tornou mais sólida a hipótese do tripé microbiota, fatores genéticos e ambientais[12].

Atualmente, aproximadamente duzentas variantes de genes estão associadas com a doença. Esses *loci* são particularmente importantes para genes envolvidos em imunodeficiências, função de linfócitos T, produção de citocinas, função de barreira e doenças micobacterianas, o que sugere que uma multiplicidade de mecanismos imunopatogênicos estejam implicados nas DII[13].

Existem muitas outras associações genéticas importantes, como o ATG16L1 e o IRGM1, envolvidos com o mecanismo de autofagia entre outros genes[14,15].

4.3 FATORES IMUNOLÓGICOS

4.3.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Nos indivíduos saudáveis, a mucosa intestinal se mantém em estado de inflamação controlada (fisiológica). O sistema imunológico da mucosa atua como um órgão de alerta sensorial, desenhando e interpretando o microambiente. A manutenção desta homeostase depende de fatores alimentares e da microbiota intestinal, enquanto que a cascata de efeitos imunológicos está relacionada à presença de patógenos[14]. Assim, falhas de interpretação e regulação da resposta imunológica, induziriam a interrupção da homeostase local predispondo o indivíduo a um processo inflamatório descontrolado e anormal. Postula-se que a inflamação nas DII seja resultante da hiperreatividade imunológica à microbiota bacteriana intestinal em indivíduos geneticamente susceptíveis e que agentes infecciosos promoveriam o início da cascata inflamatória, atuando como gatilho da doença[14]. Entretanto, a falha no reconhecimento de patógenos invasivos e a mobilização de uma resposta coordenada por citocinas pode resultar na falência do clareamento desses patógenos, com consequente inflamação crônica[14].

Ainda não está claro se o desequilíbrio da microbiota (disbiose) associada às DII seria um fenômeno primário ou secundário, já que o papel de fungos e vírus intestinais na predisposição, mediação ou agravamento da doença ainda é incipiente[16].

4.3.2 IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

Uma única camada de células epiteliais separa todo este extenso volume de bactérias do maior aparato imunológico do nosso organismo, formado por uma grande massa de tecido linfático, descrita como GALT (gut associated lymphoid tissue), permitindo assim uma tolerância da mucosa ao grande volume de bactérias comensais[16].

Este equilíbrio, mantido através das imunidades inatas ou adquiridas, impede a ocorrência de uma resposta inflamatória mediada pela liberação de proteínas classificadas como citocinas, cuja produção é estimulada a partir da presença de microrganismos ou outros antígenos. As citocinas atuam na ativação dos diversos tipos de leucócitos, apoptose, síntese hepática de proteínas de fase aguda, etc. Embora algumas destas citocinas apresentem nomes específicos como fator de necrose tumoral (TNF), interferon

(IFN) ou fator-b de transformação do crescimento (TGF-b), a grande maioria é também denominada como interleucinas (IL), sendo então numeradas sucessivamente a partir de suas descobertas[1]. A presença da doença inflamatória crônica representa a perda do equilíbrio acima citado, com elevação de citocinas pró-inflamatórias e redução das anti-inflamatórias. Na doença de Crohn há elevação da concentração das citocinas TNF-α, IFN- γ, IL-12 , IL-17 e IL-23, enquanto que na retocolite ulcerativa idiopática há aumento de IL- 5 e IL-13, entre outras[1].

Além dos receptores NOD, outra família importante de receptores de membrana presentes nas células de defesa existentes no epitélio intestinal, denominada de TLR (*Toll-like receptor*) é responsável pelo reconhecimento de componentes microbianos, em sua maioria são comensais Gram negativas[14]. Possivelmente também são responsáveis pela diferenciação entre as bactérias comensais das patogênicas, induzindo a maturação das células dendríticas e a produção de citocinas que estão envolvidas na imunidade adaptativa. A expressão destes receptores é variável nos indivíduos normais e pacientes com DII[14].

O reconhecimento de antígenos comensais pela imunidade adaptativa e/ ou a estimulação pela imunidade inata são considerados como a base etiopatogênica da DII. Os linfócitos Th1 e Th2 têm uma participação importante no processo inflamatório crônico intestinal com um predomínio da resposta Th1 na DC e da Th2 na RCU[14,17].

Outro fator considerado na etiopatogênese das DII é o comprometimento da barreira mucosa que é mediadora entre as bactérias do lúmen intestinal e o tecido linfóide[14]. A integridade desta barreira impede seletivamente a penetração de antígenos e permite de forma semelhante à passagem de líquidos, nutrientes e alguns microrganismos. Inúmeras proteínas são necessárias para manutenção da barreira. As alterações em algumas destas proteínas podem estar relacionadas com o desenvolvimento das DII[14].

A figura 2 representa a falha na regulação da resposta imunológica, levando a uma interrupção da homeostase local pela ação anormal das bactérias ali presentes predispondo o indivíduo a um processo inflamatório descontrolado.

4.4 FATORES AMBIENTAIS

Fatores ambientais têm sido implicados nos últimos anos como grande contribuinte para o desenvolvimento das DII. Esta afirmação tem sido sustentada em

decorrência do aumento na frequência das DII nos últimos 50 anos nos países desenvolvidos, mas principalmente nos países em desenvolvimento a partir da industrialização e mudanças no estilo de vida[1,11,18].

4.4.1 HIPÓTESE HIGIÊNICA

Essa hipótese sugere que a falta da devida exposição a infecções comuns na infância afetam negativamente o desenvolvimento do sistema imunológico, que se torna menos “treinado" e menos preparado, contribuindo para o desenvolvimento de doenças como asma, doenças reumatológicas e DII[1].

Os potenciais mecanismos subjacentes à hipótese de higiene ainda não foram completamente esclarecidos, mas sabe-se que a falha na imunidade inata e os desequilíbrios nas funções ejetoras e regulatórias das células T, envolvidos na imunidade adquirida, estão provavelmente relacionados[11,18].

Essa hipótese apoia-se em evidências do surgimento da DII em países em desenvolvimento a partir de melhorias nas condições sanitárias, com menos doenças infecciosas e parasitárias, mudanças de hábitos dietéticos e de outra natureza, assemelhando-se aos países ocidentais, aonde já existia maior prevalência da DII[19].

Assim, condições precárias de higiene, de saneamento básico, baixo grau de desenvolvimento industrial e aglomerados populacionais têm sido considerados como fatores de proteção para o desenvolvimento de DII[11]. Em países com alta taxa de mortalidade infantil e de prevalência de doenças infecciosas e parasitarias tendem a ter uma relação inversa com a prevalência das DII[11].

Diferentes marcadores diretos e indiretos têm sido utilizados em estudos para confirmar esta hipótese, entre estes: a qualidade da água ingerida, número de co-habitantes domiciliar, infecções perinatais e precoces na infância, ingestão de alimentos não estéreis, contato com animais domésticos, vacinação, alimentação, parasitoses, exposição ao *H. pylori* e uso de refrigeração. Tais fatores reduziriam o risco de desenvolver DII mais futuramente[9,18]. Esta hipótese contempla de forma global os diversos aspectos relacionados direta ou indiretamente ao ambiente, sendo interface na interação com fatores imunológicos e genéticos envolvidos no desenvolvimento das DII[9,18].

4.4.2 HIPÓTESE MICROBIANA

A possibilidade das DII representarem uma inflamação crônica direcionada contra agentes microbianos tem sido considerada desde os relatos iniciais das doenças. Porém, a não transmissibilidade, a não resposta ao uso de antibióticos e a resposta ao tratamento com imunossupressores são contrários a esta associação[17].

Entretanto, a importância da resposta imune inata e adaptativa, a manutenção da integridade da barreira mucosa, o reconhecimento do hospedeiro e a resposta ao patógeno, sugere uma interação da susceptibilidade genética, com potencial gatilho infeccioso na etiopatogenia da doença[17].

4.4.3 DISBIOSE

As bactérias intestinais têm sido descritas como possíveis desencadeadoras ou amplificadoras do processo inflamatório associado as DII através do estímulo persistente de patógenos, da translocação bacteriana excessiva, secundária ao aumento da permeabilidade mucosa, da exacerbada reatividade do sistema imunológico intestinal e do desequilíbrio entre as bactérias protetoras e agressoras presentes na microbiota intestinal. Esta condição é chamada disbiose[9].

A microbiota entérica é hoje aceita como fator etiológico central na patogênese das DII. É no primeiro ano de vida que ocorre o desenvolvimento da microbiota intestinal individual e potencial estabelecimento entre manutenção da homeostasia versos ocorrência futura de inflamação[11].

A diversidade da microbiota é um fator importante no desenvolvimento de DII. A dieta ocidental e grande exposição a drogas como antibióticos, principalmente durante a infância, podem alterar a composição da microbiota intestinal e afetar a proporção entre bactérias comensais e patógenas[2].

Pacientes com DII apresentam uma redução da diversidade da microbiota, especificamente redução de bactérias dominantes da microbiota intestinal, como o *Firmicutesphlya, Bacteroides, Escherichia, Eubacterium, Lactobacillus e Ruminococcus.* Por outro lado, como resultado da disbiose, microorganismos patogênicos estão aumentados em pacientes com DII, mostrado preferência pelo meio ambiente inflamatório. Altos níveis de *E. coli aderente invasiva, Klebiesiella pneumoniae e Proteus mirabilis* têm sido detectados em pacientes, indicando o papel provocativo na inflamação

entérica. Assim como, aumento de Fusobacteria que tem sido reportado em pacientes com RC comparados aos indivíduos saudáveis[2].

Inúmeros microorganismos têm sido implicados como causa possível das DII, são eles *Helicobacter pylori, Escherichia coli aderente-invasiva (AEIC), Mycobacterium Avium Paratuberculosis (MAP),* vírus do sarampo, helmintos e outros[16,18].

4.4.4 *HELICOBACTER PYLORI*

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa causadora de uma infecção bacteriana crônica em humanos, adquirida na infância em países pouco desenvolvidos associada com a classe social mais baixa, aglomerações familiares e condições sanitárias precárias[7,9].Usualmente localizada no epitélio superficial do estômago, mas também tem sido identificada na mucosa colônica normal, em neoplasias colorretais e na mucosa intestinal de pacientes com DII[7,9,11,18].

Sua prevalência varia notoriamente em diferentes países e regiões, sendo mais alta em países asiáticos em desenvolvimento[7].

Uma meta-análise realizada no leste asiático (China, Japão e Coréia do Sul) identificou 10 estudos envolvendo 1299 pacientes com DII e 1817 controles, sendo identificada a presença da bactéria em 24.9% dos casos e 48.3% dos controles, sugerindo que a infecção do *H. pylori* pode ter efeito protetor no desenvolvimento da DII[7.]

O papel protetor do *H. pylori* na DII ocorre por dois mecanismos: aumentando o nível de citocinas, ativando as células dendríticas e células T, diminuindo a regulação Th1/Th17 e induzindo a geração de anticorpos contra *H. pylori.* Sendo esse efeito mais visto na DC do que na RCU[7].

Outra meta-análise citada por PONDER e LONGER[11], envolvendo 23 estudos também descrevem uma relação inversa entre a associação da infecção pelo *H. pylori* com a DII. Entretanto não existem dados na literatura que comprovem a remissão ou exacerbação da atividade da doença a partir da infecção pelo *H.pylori*[11].

4.4.5 HELMINTOS

Dados epidemiológicos sobre a prevalência de helmintíase no mundo são limitados, entretanto são comuns em países tropicais, na presença de aglomerações populacionais,

com condições sanitárias desfavoráveis. Portanto a presença de urbanização e a melhoria das condições sanitárias ocorridas ao longo dos últimos séculos favoreceram ao declínio de infecções parasitárias[20].

Os parasitas intestinais modulam a resposta imunológica do hospedeiro, descrito como "tolerância anti-inflamatória". Os helmintos são organismos multicelulares complexos, que atuam na imunidade inata e adaptativa, capazes de promover a estimulação da via inflamatória Th2 na mucosa intestinal, com produção de citocinas anti-inflamatórias (IL10 e IL4) e modulam a resposta do tipo Th1 predominante na DC[9,18]. Outra característica da helmintíase é o estímulo à produção de muco e a secreção de água no lúmen intestinal danificada e o aumento da motilidade intestinal[9,18].

A colonização helmíntica parece estar associada com a redução da prevalência das DII, visto que os helmintos têm importante papel na imunorregulação da microbiota intestinal, podendo ser considerado fator protetor ao desenvolvimento da doença[9,11].

4.4.6 *MYCOBACTERIUM AVIUM PARATUBERCULOSIS*

A infecção pelo *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* (MAP) tem sido postulado como potencial causa de DC devido à similaridade com a doença de Johne´s, manifestada por ileíte crônica granulomatosa em ruminantes. A transmissão do MAP ocorre através do consumo de carne crua e leite não pasteurizado contaminados[18].

O MAP foi isolado em amostras de tecido intestinal e sangue de pacientes com DC. Meta-análise citada por FROLKIS e col.[9] reportam uma associação positiva entre o MAP e a DC tanto por reação de polimerase em cadeia (PCR) quanto por técnica de ELISA[9].

Entretanto a exata relação entre MAP e DC permanece inconclusiva até o momento[9,18].

4.4.7 ESCHERICHIA COLI ADERENTE-INVASIVA (AEIC)

Outro microorganismo ainda ativamente investigado é a *Escherichia coli* aderente invasiva (AIEC). Esta bactéria é capaz de sobreviver e replicar-se em macrófagos sem induzir resposta das células hospedeiras, estimulando as células infectadas a liberarem fator de necrose tumoral (TNF-alfa), sendo encontrada em pacientes com DC ileal[1].

4.4.8 VÍRUS DO SARAMPO

O vírus do sarampo pode persistir no endotélio microvascular mesentérico, conduzindo a uma vasculite granulomatosa crônica consistente em pacientes com DC[1,18]. No entanto, outros estudos têm falhado na confirmação desses achados usando a técnica de PCR. Embora, outro estudo tenha demonstrado relação entre a vacina do sarampo e DII, essa associação não tem sido reproduzida em estudos subsequentes[18]. Consequentemente, a evidência avaliada não suporta associação entre DII, vacinação e infecção pelo vírus do sarampo[1,18]

4.4.9 OUTROS AGENTES INFECCIOSOS

Indivíduos diagnosticados com gastroenterite aguda têm demonstrado subsequente aumento do risco de desenvolver DII. Bactérias patógenas como *Salmonella* e *Campylobacter* podem ter papel na etiologia, aumentando em até três vezes o risco de desenvolver a doença. Sendo esse risco menor depois do primeiro ano após a infecção por esses microorganismos[17,18].

A evolução do uso de refrigeradores tem permitido o aumento na contaminação por bactérias psicotrópicas, que sobrevivem a baixas temperaturas, como *Listeria monocytogenes* e *Yersinia enterocolitica* na sociedade moderna. A exposição destes microorganismos tem sido teoria que implica no aumento do risco de desenvolvimento DII[16,18].

A DII pode predispor pacientes à infecções entéricas em particular por *Clostridium difficile* (CDI). Essa ocorrência vem aumentando de forma gradual com o passar dos anos, sendo associada à significativa morbidade. Pacientes hospitalizados com CDI e DII apresentam quatro vezes maiores riscos de mortalidade que pacientes sem a infecção[17]. Em um estudo, cerca de 40% dos pacientes com RCU em atividade acentuada necessitaram hospitalização com associação pelo CDI[17].

Outros agentes infecciosos como *Cândida albicans, Giárdia lamblia, Entamoeba histolytica, Citomegalovírus* e vírus *Epstein Barr, t*ambém já foram citados sem evidências que confirmem a associação na etiopatogenia para o desenvolvimento da DII[1].

4.4.10 IMUNIZAÇÃO

A vacinação é capaz de modificar a resposta do sistema imunológico sistêmico e intestinal de alguns indivíduos, sendo sugerida como fator de risco para o surgimento das DII[21].

O efeito da vacinação na incidência das DII é controverso. Anteriormente acreditava-se que a vacinação era responsável pela redução das infecções precoces na infância predispondo a doenças imunológicas. Componentes virais e bacterianos presentes nas vacinas também eram considerados fatores de risco para a incidência das DII, em consequência do potencial risco de estimulação do sistema imune conduzindo para uma desrregulação da resposta inflamatória[21].

Meta-análise realizada com 11 estudos (2.400 DII e 34.000 controles), não evidenciaram significativo aumento do risco do desenvolvimento da doença após a imunização com BCG, difteria, tétano, varicela, coqueluche, caxumba, sarampo e rubéola[21].

4.4.11 TABAGISMO

O tabagismo é considerado importante fator de risco ambiental nas DII, capaz de modificar o fenótipo das doenças, com efeito protetor para RCU e efeito causal na DC[1].

O efeito do tabagismo na DII é complexo, e envolve diferentes substâncias incluindo nicotina, radicais livres, monóxido de carbono e atuam em diferentes alvos, como camada de muco intestinal, produção de citocinas, função dos macrófagos e microvasculatura[1].

A nicotina presente no cigarro pode ser benéfica por aumentar a síntese de muco, diminuir a expressão de IL-8 e reduzir a produção de TNF- alfa por meio da sua ligação no receptor de acetilcolina. Aumenta também a produção de IL-10 em resposta ao monóxido de carbono presente no cigarro. Na DC, o aumento do monóxido de carbono proveniente do tabaco pode gerar prejuízo na capacidade de vasodilatação, levando a um processo inflamatório crônico da microcirculação, resultando em isquemia e perpertuando ulcerações e fibrose[21].

O efeito protetor do tabaco na RCU é justificado pela ação da nicotina que aumenta a produção de muco no intestino, principalmente ao nível do reto e cólon esquerdo[22].

O ato de fumar duplica o risco de desenvolvimento da DC quando comparado aos não-fumantes e conduzem a um pior prognóstico, com aumento do risco de recidivas, complicações como estenoses e fístulas e aumento de indicações cirúrgicas. A cessação do tabagismo é a estratégia terapêutica na DC, com redução do risco após quatro anos de interrupção do fumo[23.]

As mulheres com DC são mais vulneráveis aos efeitos imunomoduladores do cigarro em consequência do efeito negativo do estrogênio na regulação gênica de citocinas pró-inflamatórias e na interação da imunidade celular[24].

Na RCU o curso da doença é mais benigno nos fumantes quando comparados aos não-fumantes, associados a menores taxas de hospitalização, redução da necessidade de corticosteróides, com taxas menores de recidiva da doença, caracterizando uma apresentação clínica menos grave e com melhor prognóstico. Portanto, parar de fumar aumenta o risco de desenvolvimento da RCU[21].

4.4.12 APENDICECTOMIA

O apêndice se relaciona diretamente com a resposta imune mediada por linfócitos B e também com os linfócitos T extra-tímicos. Além disso, esse órgão serve como reservatório favorável para o desenvolvimento bacteriano, relacionada com a patogênese das DII. A apendicectomia demonstrou efeitos divergentes nas DII, com comportamentos distintos entre a RCU e a DC[1].

A apendicectomia aumenta o risco para desenvolvimento da DC, especialmente no primeiro ano após a cirurgia, tempo este em que a DC incipiente pode conduzir à apendicectomias indevidas[1,9,18]. No entanto, o risco da doença reduz naqueles indivíduos submetidos a cirurgia antes dos 10 anos idade. A relação entre DC e apendicectomia é inconclusiva, grande parte dos dados disponíveis ainda são bastante limitados[1,9,18].

Na RCU a apendicectomia possui um fator protetor contra seu desenvolvimento especialmente entre crianças que foram submetidas à cirurgia antes dos 10 anos, quando o risco de apendicite considerável[1,9,18].

O mecanismo pelo qual a apendicite protege contra o desenvolvimento da RCU ainda não foi esclarecido, no entanto várias hipóteses têm sido propostas. Postula-se que o apêndice além de ser um reservatório de bactérias entéricas, pode estar envolvido na amostra de antígenos que regulam a resposta imunológica da microflora do hospedeiro[18]. Fatores ambientais e microbianos podem estar envolvidos tanto no maior risco de apendicite como o menor de RCU, que pode ser justificado pela mudança da via imunológica predominante da RCU (Th2), decorrente da maior ativação da via Th1 existente na apendicite[18].

4.4.13 ALEITAMENTO MATERNO

O aleitamento materno possui um fator protetor na infância contra doenças autoimunes, podendo também reduzir o risco de DII, auxiliando no desenvolvimento de tolerância oral para microflora e antígenos alimentares[9,18].

O leite materno é constituído por lactoferrina que preveni a proliferação de bactérias pela absorção de ferro e IgA que neutraliza as toxinas e previne a ligação das bactérias ao epitélio. Além disso, apresenta propriedades antiinflamatórias modulando a inflamação leucocitária[21].

Embora vários estudos suportem o papel protetor da amamentação e DII, outros estudos têm falhado nesta associação. No entanto, ainda há necessidades de pesquisas mais claras a respeito do tema[18,21,23].

4.5 FATORES DIETÉTICOS

O papel da dieta tem sido extremamente estudado na etiopatogênese da DII, uma vez que afeta diretamente o sistema imunológico do trato gastrointestinal associado ao seu efeito na microbiota. A dieta ocidental, rica em altos teores de gordura e carboidratos e baixos teores de fibras, tem sido implicada no aumento da incidência das DII[1,2].

O aumento do consumo de uma dieta nos padrões ocidentais justificaria o aumento da incidência das DII na Ásia[23].

O maior consumo de gorduras saturadas e monossaturadas estão associados ao aumento no risco de desenvolvimento de DC e similar relação tem sido demonstrada entre a RCU e consumo de gorduras polissaturadas e monossaturadas. As gorduras saturadas e não-saturadas parecem ter importante papel na resposta inflamatória através da modulação da microbiota intestinal e de receptores toll-like nos macrófagos, contribuindo para exacerbação dos sintomas nesses pacientes[1,2,18].

O alto consumo de fibras, particularmente fibras solúveis (como frutas e vegetais) apresentam papel protetor contra DC e RCU. Entretanto fibras insolúveis encontradas em cereais não demonstram esta associação. Estudo de coorte prospectivo[1,17] descreve que esse consumo, pode reduzir em 40% o risco para DC. Isto porque as fibras são metabolizadas pela microbiota intestinal para dentro dos ácidos graxos de cadeira curta, capazes de inibir a transcrição de mediadores pró-inflamatórios, suprindo o processo inflamatório[1,17]

Uma meta-análise citada por LEGAKI e GAZOULI[2] demonstrou a associação da DC com uma dieta com alto teor de proteína animal. Estudos também demonstraram a associação de risco para o desenvolvimento da doença com uma dieta rica em ovos e laticínios. O consumo excessivo de peixes parece proteger a DC tanto colônica como ileal[2].

O consumo excessivo de açúcar refinado e carboidratos processados esta associado ao maior risco para desenvolvimento de DC e RCU[2].

Recentemente, Qin[25] descreveu que a sacarina e sucralose encontrados em adoçantes, aumentariam o risco de DII. O mecanismo que sustenta o aumento de prevalência da doença relacionada aos adoçantes, parece relacionar-se ao impacto que estes causam na microbiota intestinal. Assim, algumas bactérias intestinais seriam inibidas por esses açucares com subsequente redução da inativação de proteases digestivas, que passariam a digerir a camada protetora de muco no trato gastrointestinal. O resultado final seria a quebra da barreira intestinal e hiperestimulação antagônica da resposta imune da mucosa[25].

As vitaminas também são importantes aliadas no suporte nutricional de várias doenças autoimunes. A vitamina A é importante para o processo de migração de células T e B para o intestino e a vitamina D contribui para o incremento da imunidade inata na DII através da estimulação da síntese de proteínas com ação antimicrobiana. Possui propriedades imunorregulatórias e por isso é dita como fator protetor nas DII[1,21].

Um grande estudo prospectivo de coorte[21] demonstrou que deficiências de vitamina D estavam associadas à maior morbidade e severidade da doença, tanto na RCU quanto na DC[21].

No entanto, a correlação entre a vitamina D na prevenção e tratamento das DII permanece ainda inconclusiva, necessitando de novos estudos[21,23].

4.6 FATORES ESTRESSORES E NEUROCOMPORTAMENTAIS

Estresse é definido como um estado de desarmonia ou ameaça aguda à homeostase[21]. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema imune trabalham em conjunto quando submetidos a uma situação de estresse. Em resposta a esta condição, uma cascata neuroendócrina é liberada através de duas vias conectadas, o eixo hipotálamo-hipófise e o eixo do sistema nervoso autônomo (SNA). Distúrbios no eixo

HHA e no sistema imunológico alteram o curso inflamatório e comportamental da doença devido a uma resposta anormal ao estímulo estressor[21].

Fatores estressores podem levar ao aumento da permeabilidade intestinal, como resultado de alterações do sistema nervoso colinérgico e função celular da mucosa, além de estimular ou reativar a inflamação gastrointestinal conduzindo para uma deteriorização dos sintomas clínicos das DII[2,11].

Alguns estudos têm demonstrado a associação do estresse com aumento da recidiva de atividade da DII[17,21]. O aconselhamento psicológico é importante para melhoria da qualidade de vida assim como redução de recaídas sintomáticas nesses pacientes. A depressão e ansiedade são comuns nestes indivíduos, principalmente após o diagnóstico de DC, no primeiro ano de doença[17,21].

4.7 MEDICAMENTOS

Certas medicações têm sido associadas com o início e o curso das DII incluindo antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), antibióticos, contraceptivos orais, entre outros medicamentos. A interrupção na barreira intestinal por agentes (como AINES) ou alteração da flora comensal por agentes (como antibióticos) têm sido associados ao aumento do risco de DII[1,7,23].

4.7.1 ANALGÉSICOS E ANTIINFLAMATÓRIOS (AINES)

Os AINES influenciam diretamente no desenvolvimento das DII, causando dano direto da mucosa intestinal. Esses agentes aumentam a permeabilidade intestinal por inibição da COX, reduzindo a produção de prostaglandinas, sendo responsável por recidivas na atividade da doença em 20% dos pacientes com DII quiescentes[1,2,11,17]. O distúrbio da barreira intestinal pelos AINES também pode predispor pacientes à cronicidade da doença[1,2,11,17].

O processo inflamatório intestinal além de conduzir ao aumento da síntese de prostaglandinas, aumenta a regulação da COX-2, explicando o papel de proteção para a

doença quando ocorre inibição da mesma. Assim os AINES podem causar ou piorar as DII por quebra da barreira intestinal entre o sistema imune e os antígenos presentes no lúmen intestinal. Entretanto não há relação causal bem estabelecida entre o uso dos AINES e a incidência das DII[21].

O consumo regular de aspirina está associado com aumento do risco seis vezes maior para DC, não relacionado na RCU[17].

4.7.2 CONTRACEPTIVOS ORAIS

A associação entre o uso de anticoncepcionais e o desenvolvimento de DII tem sido descrita na literatura, sendo o mecanismo proposto decorrente da propriedade trombogênica da droga relacionada à microinfartos gastrointestinais. Essa propriedade trombótica é devido o papel do estrôgenio, que intensifica a resposta imune e prolifera os macrófagos. Enquanto que a ação da progesterona tem papel imunossupressor[11,18].

O risco de recidiva da DC aumenta três vezes com a exposição prolongada do uso de contraceptivos. Essa relação é amplificada em mulheres com uso contínuo da droga e fumantes, sendo este efeito revertido depois que a medicação é descontinuada[1,18].

Existe também um risco aumentado para desenvolvimento da RCU, mas seu efeito é menor do que na DC. A associação entre anovulatórios e RCU está restrita para mulheres com história de tabagismo[7,23].

A terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na pós-menopausa demonstra um aumento risco para RCU, mas não para DC[11,21].

De maneira controversa, outros estudos não mostraram aumento do risco de recorrência da DC com o uso de contraceptivos e embora as evidências sejam limitadas, eles não são definitivamente associados com risco significativo de recidiva das DII em doenças já estabilizadas[11].

4.7.4 ANTIBIÓTICOS

Inúmeros estudos vêm demonstrando que o uso de antibióticos está associado à patogênese das DII. Entretanto, essa associação é complexa, uma vez que os antibióticos podem ser prescritos em indivíduos sem diagnóstico de DII a fim de tratar sintomas diagnosticados incorretamente como infecção gastrointestinal[1].

Exposição recorrente e precoce de antibióticos no primeiro ano de vida tem sido associada ao risco aumentado, quase três vezes para desenvolvimento de DII, principalmente para DC[11].

Há evidências que o efeito dos antibióticos na atividade e recidiva da doença é limitado porque existem diversas substâncias com espectros diferentes de ação, dificultando a interpretação. No entanto, devido à ausência de dados consistentes, os antibióticos são amplamente usados na terapia das DII[21].

4.7.5 ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína é um retinóide derivado da vitamina A, usado para regular o crescimento de células epiteliais, no tratamento de acne severa e foliculite. Apesar do sucesso da droga nesta indicação, foi descrito a associação com alguns casos de DII[9].

Os retinóides estão envolvidos na regulação da resposta imune da mucosa intestinal, entretanto, o mecanismo pelo qual a isotretinoína influencia no desenvolvimento das DII ainda não está completamente esclarecido[9].

Estudo citado por FROLKIS e col.[9] relata a associação da droga com a RCU, sem associação na DC; entretanto os estudos ainda são controversos e inconsistentes[9].

5. CONCLUSÃO

A gênese das DII ainda não é claramente compreendida, entretanto há evidencias de perda de tolerância às bactérias e antígenos da própria microbiota intestinal, o que faz com que o organismo reaja intensa e exageradamente a esses agentes antigênicos. Sua etiopatogenia é multifatorial, envolvendo três principais fatores que interagem entre si: fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Assim indivíduos geneticamente predispostos, quando expostos à antígenos diversos, promovem uma resposta imunológica inadequada, com redução significativa da atuação do sistema imune inato, e

consequente resposta exagerada do sistema imune adaptativo, contribuindo para a amplificação do processo inflamatório crônico. Neste binômio, fatores ambientais funcionariam como um gatilho para o desenvolvimento da doença.

Alguns fatores ambientais ainda foram pouco elucidados nos estudos, muitos com resultados controversos, entretanto é conhecido que uma dieta rica em fibras e pobre em gorduras e carboidratos seria um fator de proteção no desenvolvimento da doença e fatores estressores poderiam estar implicados na recidiva de atividade das mesmas. O tabagismo tem seu papel bem determinado em todos os trabalhos revisados, com efeito protetor na RCU e de risco na DC, com relatos semelhantes em relação à apendicectomia. A hipótese higiênica revela informações curiosas, que podem inclusive justificar alguns dados epidemiológicos da doença. Assim, condições precárias de higiene, saneamento básico e com baixo grau de desenvolvimento industrial poderiam ser considerados como fatores de proteção para o desenvolvimento de DII, justificando a maior prevalência e incidência da doença em países desenvolvidos e o crescente aumento na incidência em países em desenvolvimento através de modificações nas condições sanitárias e estilo de vida.

6. REFERÊNCIAS

1. Ye Yulan, Pang Zhi, et al. **Review Article: The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease.** Int J Clin Exp Med. 2015;8(12):22529-22542.
2. Legaki & Gazouli M. **Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel disease.** Word J Gastrointest Phamacol Ther. 2016;7(1):112-125.
3. Cosnes et al. **Epidemiologyand natural history of inflammatory bowel diseases.** Gastroenterology, 2011;140:1785-1794.
4. Victoria C, et al. **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel disease, in wid western of São Paulo State, Brazil.** Arq Gastroenterol, 2009;(1):20-5.
5. Zaltman C. **Inflammatory bowel disease: how revelant for Brazil?** Cad. Saúde Pública. 2007;23(5):992-3.
6. Ha Francis and Khalil Hanan. **Crohn's disease: a clinical up date.** Therap Adv Gastroenterol. 2015;8(6):352-359.

7. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. **Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease in Asians: A meta-analysis.** Word J Gastroenterol., 2015;21(15):4750-4756.
8. Thia et al. **Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort.** Gastroenterology 2010;139:1147-1155.
9. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al; on behalf of the Alberta IBD Consortium. **Environmental and the inflammatory bowel diseases.** Can J Gastroenterol. 2013;27(3):e18-e24.
10. Souza MH et al., **Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário.** Arq. Gastroenterol. 2002;39(2):98-105.
11. Ponder A &Long MD. **A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease.** Clinical Epidemiology. 2013;5,237-247.
12. Liu ZL and Anderson AC. **Genetic studies of Crohn´sdisease: Past, present and future.** Best Practise & Research Clinical Gastroenterology. 2014; 28,373-386.
13. Cleynen I, Vermeire S. **The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future.** Curr Opin Gastroenterol. 2015; 31(6):456-463.
14. Baumgart D andSandborn W. **Crohn's disease.** Lancet. 2012;380:1590-1605.
15. Fritz T et al., **Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge.** Gut. 2011(11):1580-1588.
16. Carrière et al. **Infectious etiopathogenesis of Crohn´s disease.** World J Gastrenterol. 2014;20(34):12102-12117.
17. Ananthakrishnan AN. **Environmental Risk Factors For Inflammatory Bowel Disease.** Gastroenterology & Hepatology. 2013;9(6):367-374.
18. Molodecky AN & Kaplan GG. **Environmental Risk Factors For Inflammatory Bowel Disease.** Gastroenterology & Hepatology. May 2010;6(5):339-346.
19. Alves JG et al. **Existe diferença epidemiológica entre doença de Crohn e retocolite ulcerativa? Há predominância de idade e sexo?** In: Barreto C et al. Doença Inflamatória Intestinal. 1ªed. Rio de Janeiro: FBG, 2012. P. 29-38.
20. Helmby H. **Human helminth therapy to treat inflammatory disorders- where do we stand?** BMC Immunolog. 2015;16(12):1-5.
21. Abegunde AT et al. **Environment risk factors for inflammatory bowel disease: Evidence based literature review.** World J Gastrenterol. 2016;22(27):6296-6317.

22. Feldman M. et al. **Sleisenger & Frodtran Tratado de Gastroenterologia e Doenças do Fígado.** 9ª ed. (2), 2014. p 1988.
23. Dutta AK and Chacko A. **Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease.** World J Gastroenterol. 2016;22(3)1088-1100.
24. Karczewski J, Poniedzialek B, Piotr R, Malgorzata M. **Different effect of smoking ongenders in Crohn's disease.** Turk J Gastroenterol. 2015;26:133-139.
25. Qin X. **Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis.** World J Gastroenterol. 2012;18(15):1708-1722.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

Contracepção na Paciente HIV-positivo: uma revisão de literatura

Contraception in the HIV-positive Patient: a literature review

Ana Paula B. Tessari

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof Denise Leite Maia Monteiro

Teresópolis – RJ
2017

RESUMO

Objetivo: Avaliar a importância de recomendar os contraceptivos mais adequados em mulheres com risco de infeçcão pelo HIV ou vivendo com HIV, por meio de quatro questionamentos: se algum método aumenta o risco de aquisição do HIV pela mulher, se o uso de contraceptivos acelera a progressão da doença ou aumenta o risco de transmissão para o homem e se há interação entre os contraceptivos hormonais e a terapia antirretroviral.

Método: Revisão sistematizada utilizando dados obtidos das seguintes bases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico, totalizando 33 fontes bibliográficas.

Resultados: Os contraceptivos injetáveis de progestagênios podem aumentar o risco de aquisição de HIV e está associado ao aumento de risco de transmissão sexual de HIV do sexo feminino para o masculino. O uso de métodos contraceptivos hormonais não está associado à progressão da doença HIV. O efavirenz diminui a eficácia do levonorgestrel e norgestimato. A nevirapina e inibidores da protease também diminuem o efeito dos contraceptivos hormonais.

Conclusão: É importante o aconselhamento contraceptivo para as mulheres HIV-positivo, fornecendo informações sobre o melhor método, de acordo com a terapia antiretroviral usada. Atenção especial deve ser dada para as usuárias de contraceptivos injetáveis de progestagênios, pelo possível aumento de risco de infecção pelo HIV e transmissão sexual para o parceiro masculino, assim como da possibilidade de interação medicamentosa com alguns inibidores não nucleosideos da transcriptase reversa e inibidores da protease, devido seus efeitos sobre o citocromo P450, diminuindo assim a metabolização dos contraceptivos.

Descritores: Contracepção; HIV; Terapia Antirretroviral; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the importance of recommending the most appropriate contraceptives in women at risk of infection by HIV or living with HIV, by means of four questions: If any method increases the risk of HIV acquisition by women, the use of contraceptives accelerates the progression disease or increases the risk of transmission to humans and there is interaction between hormonal contraceptives and antiretroviral therapy (ART).

Methods: A systematic review using data obtained from the following databases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS, Google Scholar, totaling 33 bibliographic sources.

Results: Injectable progestogen contraceptives may increase the risk of HIV acquisition and are associated with increased risk of sexual transmission of HIV from the female to the male. The use of hormonal contraceptive methods is not associated with the progression of HIV disease. Efavirenz lowers the efficacy of levonorgestrel and norgestimate. Nevirapine and protease inhibitors also decrease the effect of hormonal contraceptives.

Conclusion: It is important that the contraceptive method is recommended for HIV-positive women, providing information on the best method, according to Antiretroviral therapy use. Special attention should be given to users of injectable progesterone contraceptives at increased risk of HIV infection and sexual transmission to the male partner, as well as the possibility of drug interactions, for some non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors, due to their effects on cytochrome p450, thus decreasing the metabolism of contraceptives.

Medical Subject Headings: Contraception; HIV; Antiretroviral therapy; Acquired Immunodeficiency Syndrome.

1.INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), quando adquirido, pode originar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), uma doença grave, crônica e infectocontagiosa. Esse vírus pode ser transmitido por contato sexual, transfusão de sangue ou hemoderivados contaminados, agulhas e seringas contaminadas e compartilhadas por usuários de drogas intravenosas e por transmissão vertical no parto ou no período perinatal pelo leite materno.[1,2]

No mundo, estima-se que o número de pessoas que viviam com o HIV em terapia antirretroviral (TARV) em 2016 aumentou em cerca de um terço comparado com 2015, chegando a 17 milhões.[3] Em 2016, no Brasil cerca de 630.000 indivíduos vivem com HIV/Aids, sendo a maior taxa de prevalência da infecção entre 15 e 45 anos de idade.[3]

Na maioria das vezes, as mulheres são diagnosticadas como portadoras do HIV na idade fértil. Com os avanços na terapia antirretroviral, a infecção pelo HIV se tornou uma doença crônica controlável. O tratamento inicial consiste na associação de dois análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INTR) associado a um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) ou com um inibidor da protease potencializado com ritonavir (IP/R). Se iniciados precocemente podem proporcionar melhor sobrevida, diminuição do risco de doenças e comorbidades associadas à Aids, além da diminuição do risco de transmissão vertical.[4]

O HIV infecta células do sistema imune que possuem receptores CD4+ em suas membranas, principalmente linfócitos T-CD4, causando grande deficiência na resposta imune mediada por células. A infecção pelo HIV pode acontecer por via sexual, sanguínea ou transmissão materno-fetal. Atualmente é considerada uma pandemia. Devido à melhora da terapêutica, as pacientes têm se beneficiado de maior sobrevida, devendo orientar-se sobre

contracepção, o que evita uma possível gravidez em uso de terapia com risco de teratogenicidade ou interações medicamentosas[4].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prescrição de métodos contraceptivos deve obedecer aos critérios de elegibilidade, que os dividem em quatro categorias, indicando a margem de segurança adequada para a utilização de cada método (tabela 1). Assim, é recomendado que nas categorias 1 e 2 se utilize o método e nas categorias 3 e 4 não se utilize o método.[3]

Tabela 1. Critérios de elegibilidade dos métodos contraceptivos da OMS

Categoria	Com avaliação clinica completa	Com avaliação clinica limitada
1	Usar o método em quaisquer circunstancias	SIM - utilizar método
2	Geralmente usar o método	
3	Uso geralmente não recomendado a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitos	NÃO – não utilizar método
4	O método não deve ser utilizado	

Os métodos contraceptivos não são igualmente eficazes para a prevenção da gravidez e, somente o preservativo masculino ou feminino pode prevenir a transmissão sexual do HIV. Além disso, a segurança de métodos contraceptivos pode depender da presença de comorbidades.[5]

Desta forma, no aconselhamento contraceptivo para as mulheres portadoras do HIV, é fundamental conhecer o método contraceptivo mais adequado, a melhor data para engravidar, as possíveis complicações do uso de contraceptivos hormonais e as contraindicações da gravidez.[5]

Por esses motivos, torna-se importante a realização desse estudo, que tem como objetivo demonstrar entre os métodos contraceptivos disponíveis, os mais adequados à paciente portadora do HIV.[4]

O estudo busca avaliar a importância para a saúde pública das recomendações dos contraceptivos hormonais em mulheres com risco de adquirir HIV e portadoras do HIV, por meio de quatro questionamentos: se algum método aumenta o risco de aquisição do HIV pela mulher, se o uso de contraceptivos acelera a progressão da doença ou aumenta o risco de transmissão para o homem e se existe interação entre os contraceptivos hormonais e os antirretrovirais (ARVs).

2.OBJETIVO

Avaliar a importância de recomendar os contraceptivos mais adequados em mulheres com risco de infeçcão pelo HIV ou vivendo com HIV, por meio de quatro questionamentos: se algum método aumenta o risco de aquisição do HIV pela mulher, se o uso de contraceptivos acelera a progressão da doença ou aumenta o risco de transmissão para o homem e se há interação entre os contraceptivos hormonais e a terapia antirretroviral.

3.MÉTODO

Foi realizada ampla pesquisa na literatura médica procurando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional. Esta revisão sistematizada utilizou como bases de dados: Medline (por meio do PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico.

A pesquisa para identificação de publicações no PubMed foi realizada em 29/04/2016, utilizando a seguinte estratégia de busca: ("Contraception"[Mesh]) AND "HIV"[Mesh] Filters: 10 years, que encontrou 25 artigos. Para a pesquisa nas outras bases foram acrescentados os termos, "TARV" e "contracepção". Realizou-se ainda busca de referências citadas em documento oficial da Organização Mundial de Saúde (OMS), denominado Manual de Critérios de Elegibilidade da OMS, publicado em 2015 e o manual de Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde de 2014 (sistema GRADE). Das 51 fontes pesquisadas, excluiu-se 17 artigos, obedecendo-se os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A pesquisa totalizou com 34 fontes bibliográficas.

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão na revisão crítica sobre anticoncepção na paciente HIV-positivo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
1. Estudos nos últimos 10 anos (a partir de 2006). 2. Estudos com mulheres em idade fértil (HIV-positivo ou em risco de aquisição do HIV). 3. Artigos sobre contracepção em portadoras do HIV. 4. Estudos sobre interação medicamentosa entre TARV e contraceptivos. 5. Estudos em português, inglês e espanhol.	• Artigos sobre transmissão vertical do HIV. • Artigos sobre complicações e tratamento de Aids. • Estudos sobre outras abordagens da paciente com HIV, que não a anticoncepção.

Para confecção da qualidade da evidência das tabelas 3 a 6 foi usada a classificação GRADE (Grading of Recommendatons Assessment Development and Evaluation), que é um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações dos artigos[6]. Atualmente mais de 80 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a colaboração Cochrane.

4.RESULTADOS

Para a confecção dos resultados desse estudo foram extraídas informações de 23 artigos. Para avaliar se o uso de algum método contraceptivo hormonal aumenta diretamente o risco de aquisição do HIV pela mulher, encontramos sete artigos na literatura que estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Interferência dos métodos contraceptivos no risco de aquisição do HIV

Autor/ano	Amostra	Resultados	Qualidade da evidência
Byrne et al (2016)[7]	432 mulheres	CIP: ↑ risco de aquisição	Alta
Wall et al (2015)[8]	1393 casais sorodiscordantes	COC: nenhuma associação	Alta
McCoy et al (2013)[9]	4913	COC e POP não ↑ risco de aquisição, CI : ↑ risco não significativo	Alta
Heffron et al (2012)[10]	3790 casais sorodiscordantes	CIP e COC: ↑ risco de aquisição do HIV	Alta
Morrison et al (2012)[11]	5567 mulheres	COC, DMPA e NET-EN*: ↑ risco não significativo	Baixa
Wand et al (2012)[12]	2236 mulheres	CIP: ↑ risco de aquisição, COC: não tem ↑ significativo	Alta

Myer et al(2007)[13]	4200 mulheres	COC, DMPA e NET-EN: não ↑ risco de aquisição do HIV	Baixa

CIP: contraceptivo injetável de progesterona; COC: contraceptivo oral combinado; POP: pílula oral de progesterona; CI: injetável; DMPA: medroxiprogesterona; NET-EN: enantato de noretisterona.

Todos os sete artigos apresentaram desenho de estudo do tipo coorte, sendo a qualidade de evidência boa, em cinco desses. Assim, quando associado à TARV, o CIP eleva o risco de aquisição do HIV pela mulher, pois o CIP e a alta progesterona endógena estão associados ao aumento da frequência de células HIV ativadas no colo do útero, local de entrada inicial do HIV na maioria das mulheres. No entanto, esses resultados não possuem significância estatística. Já o COC e POP não possuem associação com o aumento de aquisição da doença.[8,9,12,13]

Para avaliar se o uso de métodos contraceptivos hormonais aceleraria a progressão da doença HIV em mulheres que vivem com o HIV, foram analisados quatro estudos de coorte, não tendo sido encontrada associação (tabela 4).[14-17]

Tabela 4. Associação entre contraceptivos hormonais e progressão da doença HIV.

Autor/ano	**Amostra** (♀ infectadas pelo HIV)	**Resultados**	**Qualidade da evidência**
Heffron et al (2013)[14]	2269	CIP e COC: sem associação	Alta
Morrison et al (2011)[15]	303	DMPA e COC: não houve associação	Baixa
Polis et al (2010)[16]	625	COC, CIP e implante: nenhuma associação	Moderada
Stringer et al (2009)[17]	4846	CIP e COC: sem associação	Baixa

CIP: contraceptivo injetável de progesterona; COC: contraceptivo oral combinado; DMPA: medroxiprogesterona.

Três estudos de coorte avaliaram se há aumento de risco de transmissão sexual de HIV do sexo feminino para o masculino, com o uso de contraceptivos hormonais. O CIP foi o único que demonstrou esse risco (tabela 5).[10,18,19]

Tabela 5. Associação entre contraceptivos hormonais e risco de transmissão do HIV.

Autor/ano	Amostra	Resultados	Qualidade da evidência
Lutalo et al (2013)[18]	349 casais sorodiscordantes	COC e DMPA: pequeno ↑ risco não significativo	Moderada
Heffron et al (2012)[10]	3790 mulheres	CIP: > risco de transmissão do HIV para o parceiro	Alta
Morrison (2010)[19]	188 mulheres	COC e DMPA: transmissão para o parceiro incerto	Alta

COC: contraceptivo oral combinado; DMPA: medroxiprogesterona; CIP: contraceptivo injetável de progesterona.

Por último, a questão mais estudada e que apresentou mudanças da 4ª para a 5ª edição dos critérios de elegibilidade dos métodos contraceptivos da OMS, são as interações entre métodos contraceptivos hormonais e medicamentos antirretrovirais (ARV) que é abordada na tabela 6.

Tabela 6. Interações entre métodos contraceptivos hormonais e ARV

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Resultados	Qualidade da evidência
Perry et al (2014)[20]	Coorte	570	NVP e LPV/R não ↓ eficácia de COC, EFV ↓	Alta
Nanda et al (2013)[21]	Coorte	402	NVP: não ↓ eficácia do COC	Baixa
Landolt et al (2013)[22]	Coorte	34	EFV: ↓eficácia do COC; NVP: interação não significativa	Alta
Tseng et al (2013)[4]	Coorte	402	NVP:↓ eficácia do COC	Alta
Carten et al (2012)[23]	Coorte	45	EFV ↓ eficácia do LNG	Alta
Sevinsky et al (2011)[24]	Coorte	28	EFV ↓ eficácia do LNG e NGMN	Moderada

Kearney et al (2009)[25]	Coorte	20	TDF e NGMN: sem interação com COC	Alta
Scholler-Gyure et al (2009)[26]	Coorte	30	ETR não ↓ eficácia do EE e noretindrona	Alta
Nanda et al (2008)[27]	Ensaio clínico não randomizado	30	AZT e EFV não interferem na eficácia da DMPA	Alta
Aweeka et al (2006)[28]	Coorte	20	AZT: não há interação	Moderada

NVP: nevirapina; LPV/R: lopinavir potencializado com ritonavir; COC: contraceptivo oral combinado; EFV: efavirenz; LN(levonorgestrel; NGMN: 17-desacetil norgestimato; TDF: tenofovir; ETR: etravirina; EE: etinilestradiol; AZT: zidovudina; DMP/ medroxiprogesterona.

Foram analisados dez estudos, nove com desenho de estudo coorte e um ensaio clínico não randomizado.[20-28] Desses, quatro demonstraram que o efavirenz apresenta interação medicamentosa com o método contraceptivo, diminuindo assim a eficácia do LNG, NGMN e COC.[22-24,27]

Com base nos resultados descritos acima, a OMS elaborou tabelas que definem a categoria de elegibilidade de cada método contraceptivo, quando utilizado em conjunto com ARV. (tabelas 7, 8 e 9)[3]

Os INTR não possuem interações que impeçam o seu uso em conjunto com os métodos contraceptivos, assim de acordo com os critérios de elegibilidade da OMS (tabela1) todos os métodos utilizados por usuárias desse grupo são classificados como categoria 1, exceto o DIU de cobre (DIU-Cu) e SIU de levonorgestrel (SIU-LNG) que possuem categoria 2/3 para início e 2 para continuação do método.[25,27,28]

Caso ocorra gravidez, de acordo com o novo manual do Ministério da Saúde de 2015, a única droga que permanece contraindicada na gravidez é a didanosina.[2]

Já os INNTR são os que possuem maior interação medicamentosa com os métodos contraceptivos, principalmente o efavirenz e nevirapina.

O inibidor da integrase costuma ser bem aceito quando associado aos métodos contraceptivos (categoria 1). Os inibidores da protease eram considerados categoria 3 na 4ª edição dos critérios de elegibilidade dos métodos contraceptivos da OMS e na 5ª edição passaram a ser classificados como categoria 2, exceto quando associados ao DMPA, única condição considerada categoria 1.[3,20]

Tabela 7. Uso de inibidores nucleosideos da transcriptase reversa (INTR) e métodos contraceptivos.

Condição	COC/P/ CVR	CIC	POP	DMPA NET-EN	LNG/ETG implantes	DIU-Cu		SIU-LNG	
						I	C	I	C
Abacavir (ABC)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Tenofovir (TDF)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Zidovudina (AZT)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Lamivudina (3TC)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Didanosina (DDI)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Entricitabina (FTC)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Estavudina (D4T)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2

COC: contraceptivo oral combinado; CIC: contraceptivo injetável combinado; CVR: contraceptivo anel vaginal combinado; DIU-Cu: dispositivo intra uterino de cobre; DMPA: acetato de medroxiprogesterona injetável; ETG: etonorgestrel; LNG: levonorgestrel; SIU-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; NET-EN: contraceptivo enantato de noretosterona (não disponível no Brasil); P:pílula combinada; POP: pílula de progesterona, I: início, C: continuação.

Fonte: adaptado de WHO, 2015.[3]

Tabela 8. Uso de inibidores não nucleosideos da transcriptase reversa (INNTR) e métodos contraceptivos.

Condição	COC/P/ CVR	CIC	POP	DMPA / NET-EM	LNG/ETG implantes	DIU-Cu		SIU-LNG	
						I	C	I	C
Efavirenz (EFV)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Etravirina (ETR)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2
Nevirapina (NVP)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Rilpavirina (RPV)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2

Tabela 9: Uso de inibidores da protease ou de inibidores da integrase com métodos contraceptivos.

Condição	**COC/P/ CVR**	**CIC**	**POP**	**DMPA/ NET-EN**	**LNG/ETG implantes**	**DIU-Cu**		**SIU-LNG**	
						I	C	I	C
Inibidores da protease	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Atazanavir potencializado com ritonavir (ATV/r)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Lopinavir potencializado com ritonavir (LPV/r)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Darunavir potencializado com ritonavir (DRV/r)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Ritonavir (RTV)	2	2	2	1/2	2	2/3	2	2/3	2
Inibidores da integrasse									
Raltegravir (RAL)	1	1	1	1	1	2/3	2	2/3	2

5.DISCUSSÃO

O tema contracepção na paciente HIV-positivo possui grande relevância na saúde pública para melhorar o acesso e o uso de contraceptivos para mulheres que possuem o vírus e para as que apresentam alto risco de infecção.[5]

O aconselhamento sobre o método anticoncepcional a ser utilizado e sua necessidade, mostra-se importante para auxiliar a mulher HIV-positivo e sua família, fornecendo informações adequadas para aquele momento de vida. Para definir o uso de anticoncepcionais, é necessário conhecer seus desejos quanto à vida sexual e reprodutiva, visando programar a gravidez para um período em que a mulher esteja com a doença estável e carga viral baixa.[5,29,30]

O preservativo masculino reduz a incidência da infecção pelo HIV em 80%, mas a taxa de falha na prevenção de gravidez é de 15% no primeiro ano de uso típico. Essa taxa chega a

21% com o preservativo feminino. Portanto, o Ministério da Saúde recomenda a associação de um contraceptivo cuja taxa de falha em uso típico seja baixa.[3]

No entanto, a adesão à dupla contracepção permanece um desafio não só para os portadores de HIV, como também para a população em geral.[32,29]

Desse modo, deve-se orientar as mulheres com alto risco de infecção pelo HIV da possibilidade de aumento do risco de aquisição do HIV com o uso de contraceptivo injetável de progestagênio, mas os estudos realizados até o momento não apresentam evidência clínica suficiente para contraindicá-lo.[7,33] Apesar do DMPA mostrar risco duas vezes maior de aquisição do HIV comparado aos COC e NET-EN, esse risco não pode ser considerado significativo em função das limitações do estudo, necessitando de novas pesquisas.[9] No momento, o CI (combinado ou DMPA) é considerado categoria 1.[3]

O estudo da associação entre contraceptivos hormonais e a progressão do HIV não demonstrou nenhuma relação dos ARV com CI, COC, DMPA e implantes.[14-17,34] Já o aumento de risco de transmissão sexual de HIV do sexo feminino para o masculino, com o uso de contraceptivos hormonais só ocorreu quando usado o CI.[10,19]

O estudo da transmissão do HIV da mulher para o homem foi feito através da medição da soroconversão em parceiros de mulheres em uso de contraceptivos hormonais. Porém, os resultados foram incertos, apesar de parecer haver pequeno aumento do risco de transmissão do HIV para o parceiro quando a mulher está em uso de COC ou CI, risco este de 2,61 por 100 anos-pessoa, comparado a 1,51 por 100 pessoas-ano em casais em que as mulheres não usaram contracepção hormonal.[10,19] A contracepção hormonal em mulheres HIV-positivo está associada a risco aumentado de cervicite e infecção cervical por clamídia. Como essas infecções aumentam a eliminação do HIV nas secreções cervicais, essas mulheres estão sob risco aumentado de transmitir o HIV aos parceiros sexuais. Além disso, as infecções sexualmente

transmissíveis aumentam a carga viral do HIV, o que poderia causar um curso mais rápido da doença relacionada ao vírus.[31]

Os métodos contraceptivos possuem classificação 1 nos critérios de elegibilidade da OMS quando usados com INTR, exceto o SIU-Cu e SIU-LNG que possuem restrições maiores, sendo classificados como categoria 2/3 para início e 2 para continuação do método.[25,27,28]

Os contraceptivos hormonais são metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, sulfato e conjugação do glucuronidio no fígado. Alguns ARV, como o EFV e a NVP, do grupo dos INNTR, inibem ou estimulam os efeitos sobre o citocromo P450, diminuindo assim a metabolização dos contraceptivos, o que reduz sua eficácia ou aumenta sua toxicidade. O que justifica a categoria 1 somente para o DMPA.[4]

O etinilestradiol (EE), componente estrogênico dos COC, é metabolizado por hidroxilação mediada por CYP3A e sofre conjugação com ácido glicurônico. O acetato de medroxiprogesterona também é metabolizado pelo citocromo P450-CYP3A4. Assim, o ritonavir, um IP, reduz a concentração plasmática de EE através do aumento da depuração por indução enzimática, o que sugere o uso de métodos anticoncepcionais alternativos. A NVP interfere na farmacocinética do EE e da noretisterona por reduzir a concentração plasmática de ambas as drogas, Por este motivo, os COC não devem ser o método primário de contracepção das mulheres tratadas com NVP.[31]

Os IP apresentam interações medicamentosas, quando associados aos métodos contraceptivos, devendo ser usado com cautela, associado a método de barreira. Quando associados ao DMPA passa a ser categoria 1. O inibidor da integrasse não possui restrições.[20]

6.CONCLUSÃO

É de extrema importância que o método contraceptivo seja aconselhado para as mulheres HIV positivo, fornecendo informações de qual seria o melhor método, de acordo com a TARV usada.

Mulheres com alto risco de infecção pelo HIV quando em uso de contraceptivos injetáveis de progesterona devem associar também outro método, como preservativo. O uso de contraceptivo hormonal não está associado à progressão do HIV, já a transmissão sexual do sexo feminino para o masculino só foi observada quando associado ao CI.

Em relação à interação medicamentosa entre TARV e métodos contraceptivos, o EFV, NVP e IP são os ARV que mais diminuem o efeito dos métodos contraceptivos hormonais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barros CA, Andrade BAM, Mariz MMV, Maia LMA, Lobato ACL, Aguiar RALP, *et al.* Uso dos antirretrovirais na gestação e seus possíveis efeitos adversos. Femina. 2011; 39(7):258-64.

2. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Ministério da Saúde. 1ª Edição. 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/ 2015/58572/pcdt_transmissao_vertical_miolo_10_08_pdf_5557e.pdf

3. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. World Health Organization. 5th Edition, 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/ 181468/1/9789241549158_eng.pdf?ua=1. Acessado em 10Jul2016.

4. Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9(5):559-72. doi: 10.1517/17425255.2013.772579.

5. Thurman AR, Anderson S, Doncel GF.Effects of hormonal contraception on antiretroviral drug metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics.Am J Reprod Immunol. 2014;71(6):523-30. doi: 10.1111/aji.12210.

6. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidencia e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da saúde. 1ª Edição, 2014. Disponível em: http://bvsms. saude.gov. br/ bvs/ct/PDF/diretriz_do_grade.pdf. Acessado em 15Out2016.

7. Byrne EH, Anahtar MN, Cohen KE, *et al.* Association between injectable progestin-only contraceptives and HIV acquisition and HIV target cell frequency in the female genital tract in

South African women: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2016. 441-8. doi: 10.1016|S1473-3099(15)00429-6.

8. Wall KM, Kilembe W, Vwalika B, HteeKhu N, Brill I, ChombaE,*et al*. Hormonal contraception does not increase women's HIV acquisition risk in Zambian discordant couples, 1994-2012. Contraception. 2015;91(6):480-7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.02.004.

9. McCoy SI, Zheng W, Montgomery ET, Blanchard K, van der Straten A, de Bruyn G, *et al.* Oral and injectable contraception use and risk of HIV acquisition among women in sub-Saharan Africa. AIDS. 2013;27(6):1001–9. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32835da401.

10. Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, *et al*. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):19–26. doi: 10.1016 / S1473-3099 (11) 70247-X.

11. Morrison CS, Skoler-Karpoff S, Kwok C, Chen PL, van de Wijgert J, Gehret-Plagianos M, *et al.* Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition among women in South Africa. AIDS. 2012;26(4):497–504. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32834fa13d.

12. Wand H, Ramjee G. The effects of injectable hormonal contraceptives on HIV seroconversion and on sexually transmitted infections. AIDS. 2012; 26(3):375-80. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32834f990f.

13. Myer L, Denny L, Wright TC, Kuhn L. Prospective study of hormonal contraception and women's risk of HIV infection in South Africa. Int J Epidemiol. 2007;36(1):166–74.

14. Heffron R, Mugo N, Ngure K, Celum C, Donnell D, Were E, *et al.* Hormonal contraceptive use and risk of HIV-1 disease progression. AIDS. 2013;27(2):261–7. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32835ad473.

15. Morrison CS, Chen PL, Nankya I, Rinaldi A, Van Der Pol B, Ma YR, *et al*. Hormonal contraceptive use and HIV disease progression among women in Uganda and Zimbabwe. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(2):157–64. doi: 10,1097 / QAI.0b013e318214ba4a.

16. Polis CB, Wawer MJ, Kiwanuka N, Laeyendecker O, Kagaayi J, Lutalo T, *et al.* Effect of hormonal contraceptive use on HIV progression in female HIV seroconverters in Rakai, Uganda. AIDS. 2010;24(12):1937–44. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32833b3282

17. Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, El-Sadr W, Abrams EJ, Stringer JS. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. AIDS. 2009;23 Suppl 1:S69–77. doi: 10,1097 / 01.aids.0000363779.65827.e0

18. Lutalo T, Musoke R, Kong X, Makumbi F, Serwadda D, Nalugoda F, *et al*. Effects of hormonal contraceptive use on HIV acquisition and transmission among HIV-discordant couples. AIDS. 2013;27 Suppl 1:S27–34. doi: 10,1097 / QAD.0000000000000045

19. Morrison CS, Demers K, Kwok C, Bulime S, Rinaldi A, Munjoma M, *et al*. Plasma and cervical viral loads among Ugandan and Zimbabwean women during acute and early HIV-1 infection. AIDS. 2010;24(4):573–82. doi: 10,1097 / QAD.0b013e32833433df.

20. Perry SH, Swamy P, Preidis GA, Mwanyumba A, Motsa N, Sarero HN. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting in sub-Saharan Africa: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. AIDS. 2014;28(5):791–3. doi: 10,1097 / QAD.0000000000000177.

21. Nanda K, Delany-Moretlwe S, Dube K, Lendvay A, Kwok C, Molife L, *et al*. Nevirapine-based antiretroviral therapy does not reduce oral contraceptive effectiveness. AIDS. 2013;27 Suppl 1:S17–25. doi: 10,1097 / QAD.0000000000000050.

22. Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S, Pinyakorn S, Kriengsinyot R, Ahluwalia J, *et al*. Efavirenz, in contrast to nevirapine, is associated with unfavorable progesterone and antiretroviral levels when coadministered with combined oral contraceptives. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;62(5):534–9. doi: 10,1097 / QAI.0b013e31827e8f98.

23. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:137192. doi: 10,1155 / 2012 / 137192

24. Sevinsky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, *et al.* The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. Antivir Ther. 2011;16(2):149–56. doi: 10,3851 / IMP1725

25. Kearney BP, Mathias A. Lack of effect of tenofovir disoproxil fumarate on pharmacokinetics of hormonal contraceptives. Pharmacotherapy. 2009;29(8):924–9. doi: 10,1592 / PhCO. 29 . 8 0,924

26. Scholler-Gyure M, Kakuda TN, Woodfall B, Aharchi F, Peeters M, Vandermeulen K, *et al.* Effect of steady-state etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinylestradiol and norethindrone. Contraception. 2009;80(1):44–52. doi:. 10.1016 / j contracepção . 2009 .01.009.

27. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MA, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. Fertil Steril. 2008;90(4):965-71.

28. Aweeka FT, Rosenkranz SL, Segal Y, Coombs RW, Bardeguez A, Thevanayagam L, *et al.* The impact of sex and contraceptive therapy on the plasma and intracellular pharmacokinetics of zidovudine. AIDS. 2006;20(14):1833-41.

29. Marlow HM, Maman S, Groves AK, Moodley D. Fertility intent and contraceptive decision-making among HIV positive and negative antenatal clinic attendees in Durban, South Africa. Health Care Women Int. 2012;33(4):342-58. doi: 10.1080/07399332.2012.655390.

30. Haddad LB, Polis CB, Sheth AN, Brown J, Kourtis AP, King C,*et al*. Contraceptive methods and risk of HIV acquisition or female-to-male transmission. Curr HIV/AIDS Rep. 2014;11(4):447-58. doi: 10.1007/s11904-014-0236-6.

31. Amaral E, Viscola MAM, Bahamondes L. Contracepção hormonal e anti-retrovirais em mulheres infectadas pelo HIV. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(11) 680-4. **doi: 10.1590/S0100-72032006001100008**

32. Brandão KSAG, Lima BGC, Travassos AGA, Brito FOR, Souza EXP, Haguihara T, *et al*. Adesão à dupla contracepção entre mulheres infectadas pelo HIV. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015; 37(10) 486-91.**doi: 10.1590/SO100-720320150005347**

33. Hel Z, Stringer E, Mestecky J. Sex steroid hormones, hormonal contraception, and the immunobiology of human immunodeficiency virus-1 infection. Endocr Rev. 2010;31(1):79-97. doi: 10.1210/er.2009-0018.

34. Morrison CS, Turner AN, Jones LB. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(2):263-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.11.004.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Relato de caso de um paciente com Esclerose Sistêmica Difusa sobreposta com Miosite

A case of overlap syndrome of Systemic Sclerosis and Myositis

26.

André Fabiano Zampirolli Filho

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Professor Doutor Carlos Pereira Nunes.

Teresópolis- Rio de Janeiro- 2017

RESUMO

Introdução: A esclerose sistêmica, é uma doença rara que afeta tanto pele quanto órgãos internos. Tem uma incidência de 2 casos/100.000 habitantes, e prevalência de 10-30/100.000 com preferência pelo sexo feminino em idades entre 30 e 50 anos, sendo mais comum e mais grave em negros. A polimiosite e a dermatomiosite são distúrbios raros descritos há mais de um século. Com distribuição mundial, atingem um pico de prevalência na infância (7 a 15 anos) e na meia-idade (30 a 50 anos).

Objetivo:Este estudo visa relatar o caso de um paciente com o diagnóstico de esclerose sistêmica difusa com provável overlap de miosite sugerido pelo quadro clínico e por marcadores específicos, e o seu desenrolar.

Métodologia: Realizar um estudo prospectivo observacional de um paciente com os critérios (EULA 2013) suficientes para o diagnóstico clínico de esclerose sistêmica e com alguns indicativos clínicos e laboratoriais de miosite a partir do momento da internação na unidade terciária, através do seu histórico médico-laboratorial recente, assim como realizar uma revisão bibliográfica sobre alguns dos fármacos usados pelo paciente em questão nos últimos 20 anos.

Resultados: O acometimento pulmonar será acompanhado através de tomografias computadorizadas de tórax, ausculta e sinais clínicos de fadiga. O acometimento renal e hepático serão acompanhados com os testes sanguineos de função renal e hepática respectivamente. E a hipertensão pulmonar e função cárdiaca serão acompanhadas através de ECG e ecocardiograma. Mostrou-se uma piora mesmo que leve de todos os sistemas citados ao longo do tempo acompanhado, principalmente em relação a função cardíaca que no intervalo citado evoluiu com pressão sistólica de artéria pulmonar maior que 47mmHg, sinais de hipertensão arterial pulmonar, aumento de câmaras direitas e função de VD diminuída. A fadiga do paciente também piorou progressivamente juntamente com a artralgia.

Conclusão: Esse estudo não foi capaz de concluir se uma síndrome de sobreposição realmente gera um pior prognóstico ao paciente. No entanto pode-se concluir a grande eficácia da terapia de corticóides IV na melhora rápida dos sintomas álgicos e dispnéicos do paciente, pode verificar também que a terapia oral não é capaz de manter os mesmos benefícios alcançados

pela terapia endovenosa. Não foi possível também atestar a real eficácia da ciclofosfamida uma vez que o paciente não terminou a terapia preconizada de no mínimo 6 meses e também não fora realizado exames comparativos pós-terapia farmacológica.

Descritores: Esclerose Sistêmica, Polimiosite, Miosite, Sobreposição, Colagenoses

ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis is a rare disease that affects skin and internal organs. It has an incidence of 2 cases per 100.000 inhabitants, and prevalence of 10-30 per 100.000 inhabitants, with preference for the female sex around 30-50 years and being more common and more severe in black people. Polymyositis and dermatomyositis are rare disorders described more than a century ago. With worldwide distribution, they reach a peak of prevalence in childhood (7 to 15 years) and in middle age (30 to 50 years).

Objective: This work aims to report a case of systemic sclerosis diagnosed, associated with myositis or polymyositis, an overlap case suggested by the clinical and laboratorial data during a period of 10 months.

Metodology: The study initiates during the time that the pacient stayed on the hospital, and retracted 10 months through the medical history provided by the patent.,resulting in a prospective observational study. The patient respects the latest criteria for diagnosis of systemic sclerosis (EULAR 2013)

Results: Pulmonary involvement will be monitored through computed chest tomography, auscultation and clinical signs of fatigue. Renal and hepatic impairment will be accompanied by blood tests,and pulmonary hypertension and cardiomyopathy will be monitored through ECG and echocardiogram. There was a worsening, albeit slight, of all the systems mentioned, mainly in relation to the cardiac function that in the mentioned interval evolved with levels of the pulmonary artery sistolic pressure above normal (>47mmHg) and other signs of pulmonary arterial hypertension such as enlargement of the right chamber and decreased RV function. The patient´s fatigue also progressively worsened along with arthralgia.

Conclusion: This study was not able to conclude whether an overlapping syndrome does actually generate a worse prognosis to the patient. However, it is possible to conclude the great

efficacy of IV corticosteroid therapy in the rapid improvement of symptoms like pain and dyspnea, and also to verify that oral therapy is not able to maintain the same benefits as venous therapy. It was also not possible to attest the actual efficacy of cyclophosphamide since the patient did not finish the recommended therapy for at least 6 months and also did not perform comparative exams after pharmacological therapy. The

impairment of internal organs like lungs and kidneys lower the patient's life expectancy and the studies about this disease still are under the real necessity of research, mainly when it comes to overlap cases.

Medical Subject Headings: Systemic sclerosis, Polymyositis, Myositis, Colagenoses

A) INTRODUÇÃO: A esclerose sistêmica, é uma doença rara que afeta tanto pele quanto orgãos internos. Tem uma incidência de 2 casos/100.000 habitantes, e prevalência de 10-30/100.000 com preferência pelo sexo feminino (30-50 anos) sendo mais comum e mais grave em negros. É uma doença do grupo das colagenoses, a esclerose sistêmica pode ser subdividida em função do padrão de acometimento da pele: 1- Forma cutânea difusa 2- Forma cutânea limitada 3- Formas visceral. A patogênese exata da doença não foi completamente elucidada, mas acredita-se que está diretamente entrelaçada a um processo de auto-imunidade. A teoria mais aceita atualmente coloca 2 processos patológicos básicos como pivô causadores de sintomas: (1)- Disfunção vascular (2)- Fibrose tecidual. O que é grande consenso hoje em dia entre os reumatologistas é que o processo patológico da esclerose é uma junção do processo imunológico com o processo de disfunção vascular. Em suma, sabe-se que a esclerose na sua forma difusa pode acometer os mais diversos orgãos do corpo. A polimiosite e a dermatomiosite são distúrbios raros descritos há mais de um século. Com distribuição mundial, atingem um pico de prevalência na infância (7 a 15 anos) e na meia-idade (30 a 50 anos). Há predominância no sexo feminino de aproximadamente 3:1 em todas as formas. A polimiosite também é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo, como a esclerose difusa, mas sua principal caracteristica clínica é a fraqueza muscular proximal de caráter simétrico, sua fisiopatologia exata é desconhecida.(1,2,3)

B) OBJETIVOS: Esse estudo objetiva relatar um caso de uma doença reumatológica de baixa incidência na população geral e o seu desenrolar ao longo de 10 meses.

C) MÉTODOS: Se resume a análise do histórico médico-laboratorial de um paciente específico, juntamente com os dados e os procedimentos realizados durante a internação na unidade terciária. Foram analisados também as formas de terapia medicamentosa mais comumente utilizadas nesses casos e comparadas com os resultados obtidos pelo paciente. Foi também comparado a progressão da doença com os diferentes outros relatos semelhantes na literatura através de revisão da literatura disponíveis em fontes conhecidas como PubMed e Scielo além livros de refêrencia dos últimos 20 anos.

D) DESENVOLVIMENTO:

RELATO DO CASO CIÍNICO: Paciente WPS, masculino, 58 anos, negro, casado, marceneiro, natural e residente de Teresópolis, iniciou o quadro clínico a 12 meses com fraqueza em membros inferiores bilateralmente, principalmente no quadríceps, acompanhada de fadiga A medida que o quadro foi progredindo passou a apresentar sintomas álgicos, como artralgia, inicialmente em membros inferiores que posteriormente progrediu para membros superiores até nas mãos. A artralgia era bilateral e simétrica. Iniciaram também os sintomas respiratórios como tosse seca e dispnéia progressiva aos esforços. Seguindo a ordem cronológica de 12 meses, apresentou também edema de mãos (puff-hands) e pés, nos últimos meses de evolução da doença o paciente apresentou também a fibrose cutânea em região abdominal e mãos, além de xerostomia e xeroftalmia. Ao ser indagado para o fenômeno de Raynaud relatou que em dias frios apresentava cianose. Apresentou também importante perda de pesa nos 2 últimos meses antes de ser internado na unidade, apesar de não referir disfagia para alimentos sólidos ou líquidos.

HPP: Foi internado no mesmo serviço previamente devido ao mesmo quadro de fadiga crônica sem causa aparente a qual fora proposta uma biópsia pulmonar para investigação que o paciente se negou a fazer. Sendo dado alta após 1 semana de internação.

HF: Não há histórico de doenças reumatológicas na família

Hsocial: Sem histórico de viagens, não refere ter hábitos tabágicos ou alcoólicos.

Ao exame fisico na enfermaria: Paciente LOTE, taquipnéico, acianótico, cooperativo, adinâmico e letárgico. Exame de cabeça e pescoço sem alterações. #ACV: RCR 2T com hiperfonese de bulhas cardíacas sem sopro, Taquicárdico #AR: MVUA com estestoração em "velcro". Frequência respiratória: 20 incursões por minuto #Membros Superiores: Edema e fibrose bilateral de mãos e dedos #Abdomên: Globoso, com sinais de fibrose cutânea em toda sua extensão, peristalse preservada, indolor, sem a presença de massas ou visceromegalias durante a palpação superficial e profunda, sem sopro. #Membros Inferiores: Edema bilateralmente ++/4+, sem sinais flogísticos de TVP, pulsos tibial posterior e pedioso débeis.

Figura 4: Mãos edemaciadas bilateralmente (Puff-Hands)

A radiografia de tórax não evidenciou alterações importantes. Foi realizado também baciloscopia por BAAR para tentar elucidar o quadro de tosse e dispnéia no inicio da investigação que veio negativa para BK. O primeiro ecodopplercardiograma realizado dia 26/02: Ventrículo esquerdo com função sistólica global e segmentar preservadas em repouso, mas com sinais de disfunção diastólica tipo 1, valvas cardíacas normais e demais fluxos normais ao doppler. Segundo ecocardiograma realizado durante a internação evidenciou

Pressão sistólica de artéria pulmonar > 47mmHg, sinais de hipertensão arterial pulmonar, aumento de câmaras direitas e função de VD diminuída.

Leucócitos	13400 por mm²
VHS de admissão	92mm²
Segundo VSH	40mm²
CPK de admissão	260U/L
Segunda CPK	298
LDH	426U/L
Eletroforese de proteínas	27,90%
Anti-RNP	6.0U
ANTI-SCL 70	191U/mL
Waaler Rose	<8UL/mL
Aldolase	10.2UI/L
FAN- fator anti nuclear	Padrão Nuclear pontilhado fino denso titulo Titulação> 1/640
TSH	8,2
T4 livre	1.21 (hiposubclínico)
Proteina em Urina de 24horas	406 mg/24h
Anti SCL-PM	70U/mL

Tratamento realizado durante a internação: Foi aventada a possibilidade de algum foco infeccioso baseado na leucocitose, no quadro dispneico e na febre baixa, o qual foi tratado com ceftazidime 1g por 7 dias, obviamente sem apresentar melhora expressiva do quadro. Já pensando na possibilidade de doença reumatológica foi iniciado prednisona 30mg/dia + ivermectina profilática. Nos dias subsequentes a prednisona foi aumentada para 60mg/dia junto com carbonato de cálcio 500mg. Uma vez que o paciente estava restrito ao leito devido ao quadro álgico também foi iniciado Heparina não fracionada 5000UI via SC como profiláxia. Após alguns dias do uso de prednisona na dose de 60mg e nenhuma melhora muito expressiva do quadro optou-se por iniciar a pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias, a qual o paciente respondeu dramaticamente bem. No entanto 2 a 3 dias após seu término os sintomas foram retornando gradativamente. Foi realizado então a primeira dose de ciclofosfamida IV 900mg no paciente, juntamente com prednisona oral em dose mais baixa (30mg).

Paciente recebeu alta após 21 dias de internação com melhora do quadro inicial, e a prescrição de: dipirona 500mg, meticorten 40mg com esquema de desmame de 3 semanas e mantida com 20mg/dia, omeprazol 20mg, digesan 10mg, vitamina D 400mg, carbonato de cálcio 500mg e ciclofosfamida na forma de pulso 1x ao mês por 6 meses. Foi encaminhado para o ambulatório de reumatologia da cidade para acompanhamento. Após 25 dias da data da alta hospitalar o paciente foi internado na unidade de pronto atendimento do municipio com queixa de dispnéia aguda e anúria, foi entubado, permanecendo na sala vermelha sob sedação e cuidados gerais onde veio a falecer após 3 dias.

E) DISCUSSÃO: A esclerose como o próprio nome já diz é uma doença de acometimento sistêmico, envolvendo diversos segmentos corporais, baseado no critério de diagnóstico EULAR 2013 (4**)** o mais recente e mais aceito atualmente o paciente em questão se encaixava nos seguintes critérios clínicos: Dedos edemaciados, capilaroscopia ungueal alterada, hipertensão pulmonar e/ou pneumopatia intersticial, fenômeno de raynaud e marcador Anti-toposoimerase I (Anti-SCL70) positivo somando um total de 12 pontos, 3 acima do necessário para o fechamento do diagnóstico da doença.

O acometimento muscular é comum em pacientes com esclerose sistemica difusa, até 90% dos pacientes podem cursar com fraqueza muscular. As características clínicas, eletromiográficas e histopatológicas são semelhantes as encontradas na polimiosite/dermatomiosite/miosite por

córpusculos de inclusão com excessão dos sintomas serem geralmente mais brandos. No caso em questão não é possivel afirmar com precisão de qual sobreposição o paciente relatado sofre exatamente, baseando-se apenas nos sintomas e na positivação do marcador caracteristico poderia-se pensar sim em polimiosite, porém sabe-se que apenas a presença do marcador não é patognomônico do overlap. A outra linha de raciocínio seria pensar no próprio processo de esclerose sistêmica difusa levando ao quadro de miosite devido ao processo de microangiopatia e infiltração inflamatória típica da doença. Chegamos a um ponto crítico da discussão, já foi mostrado que a associação com polimiosite seria bem plausível devido a evolução aguda do paciente o que é clássico nesse tipo de sobreposição, além dos sinais clínicos e do marcador positivado. No entanto como já dito a miosite resultante da própria SCC gera sinais e sintomas semelhantes. A única forma de elucidar essa questão seria através da biopsia muscular e análise do histopatológico(5)

Inicialmente a esclerose sistêmica pode cursar com manifestações constitucionais pouco especifícas como: fadiga, perda de peso e febre. Outros sintomas que costumam surgir precocemente são as manifestações músculo-esqueléticas como mialgias, fraqueza muscular, artralgia e síndrome do túnel do carpo. As manifestações cutâneas são um marco da esclerose sistêmica, e cursam principalmente com a fibrose cutânea. As manifestações gastrointestinais também são comuns: DRGE, esôfago de barret, dismotilidade do 2/3 do esôfago distal, hipotonia e estase intestinais. Ocorre também acometimento cardíaco em alguns pacientes, mas que geralmente são silenciosas e raramente levam o paciente ao óbito, são elas: miocardiopatia difusa fibrótica, bloqueios e arritmias. No entanto a principal causa morte é devido ao acometimento renal e pulmonar. O envolvimento renal em algum grau (proteinúria leve, hematúria microscópica, HAS ou discreta elevação de creatinina) atinge até 80% dos pacientes com a forma difusa. As manifestações pulmonares são relativamente comuns (66% dos casos) e se caracterizam por 2 processos patológicos principais: 1- Alveolite com fibrose intersticial 2- Vasculopatia pulmonar.

No caso em questão o paciente apresenta também sinais clínicos e sorológicos de polimiosite, porém não foi realizado eletromiografia ou biópsia muscular que confirmaria essa hipótese. Clinicamente apresenta fraqueza muscular da cintura escapular e pélvica e de músculos proximais dos membros além da positivação do anti SCL/PM.

A miosite pode apresentar-se de várias formas clínicas, sendo que a fraqueza muscular proximal simétrica está presente na maioria dos casos. Pode haver fadiga ou dor muscular generalizada e associar-se com eritemas fotossensíveis na face, tórax e mãos. Pápulas de Gottron caracterizam por lesões palpáveis elevadas, freqüentemente escamosas sobre uma base eritematosa nas superfícies extensoras, como as articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais, cotovelos e joelhos. Eritema heliotrópico, arroxeado pode estar presente, sobre ou em torno das pálpebras superiores. O sinal do V é um eritema em forma de V desenvolvido no pescoço. Ocasionalmente, ocorrem eritemas clássicos da dermatomiosite sem fraqueza muscular ou elevação das enzimas musculares. A fraqueza é por caracteristica, simétrica, bilateral e proximal e acomete músculos da cintura escapular e pélvica progredindo para a musculatura proximal dos membros. Além do quadro clínico, outra ferramenta importante que nos auxilia a diagnosticar a sobreposição são os marcadores autoimunes. Alguns desses auto-anticorpos apresentam alta especificidade para a ES, sendo considerados marcadores diagnósticos dessa enfermidade. São exemplos os anticorpos anti-Scl-70, antifibrilarina e anti-RNA polimerase I. O marcador mais associado a sobreposição é o anticorpos anti-PM/Scl estão relacionados à superposição entre ES forma limitada e polimiosite, sendo encontrados em até 40% de tais pacientes na Europa e América do Norte, mas não no Japão. (4) (6)

Partindo do presuposto que se trata de uma sobreposição com polimiosite, diversos estudos vêm mostrando um pior prognóstico quando ocorre o overlap das doenças. Um estudo coorte com um total de 420 pacientes sendo 24 com SCC-PM e 396 apenas com Scc, mostrou que taxas de sobrevivência de 5-10 anos a partir do diagnóstico foram significativamente menores para o grupo com polimiosite associada, 68% contra 82% do grupo apenas com Scc (7)

Um estudo retrospectivo japônes mostrou um aumento da incidência de doença intersticial pulmonar em pacientes com a sobreposição de SCC-PM. No caso em questão pode-se notar a abundância de sinais radiológicos de doença intersticial em evolução plena, tais sinais eram seguidos pelos sinais clínicos classicos de fadiga aos esforços, tosse e ausculta pulmonar com estertoração em "velcro". (8)

Um estudo comparativo coorte com 462 pacientes sendo desses, 25 com overlap, 397 apenas com SCC e 40 apenas com PM não mostrou no entanto o aumento no risco de mortalidade

desses pacientes com a sobreposição ou com as formas isoladas da doença. Esse mesmo estudo também evidenciou que a duração média da doença sobreposta foi de 5 anos, no caso do paciente aqui relatado foi de 18 meses. A idade média de diagnóstico foi 50 anos, nesse relato fora de 58 anos. O estudo também mostrou uma relação de 1:1 na incidência. Foi evidenciado também corroborando o estudo japônes um aumento na incidência de doença intersticial pulmonar nos pacientes com sobreposição SSC-PM. (9)

Diversos estudos evidenciaram também um aumento das complicações cardíacas como disfunção sistólica/diastólica e miocardite nos pacientes com sobreposição. (10,11). No caso em questão o paciente realizou 2 ecodopplercardiogramas com um intervalo de 8 meses entre os exames, no primeiro foi evidenciado apenas sinais de disfunção diastólica leve, já no segundo em um intervalo de apenas 8 meses fora evidenciado PSAP > 47mmHg, sinais de HAP, aumento de câmaras direitas e função de VD diminuídas, mostrando uma rápida deterioração da função miocárdica, o paciente apresentava também importante edema em membros inferiores durante o periodo de internação.

Em relação ao diagnóstico, inúmeros anticorpos estão associados com a sobreposição SCC-PM como os já conhecidos anti-PM/Scl and anti-Ku.(12) Novos anticorpos também já foram relacionados a sobreposição como anti-U3 RNP, and anti-RuvBL1/2 (13,14,15). Diferentes anticorpos estão relacionados a diferentes manifestações clínicas da doença, pacientes caucasianos com comprometimento cutâneo limitado e fibrose pulmonar tem maior positivação de anti-PM/SCL, já pacientes negros masculinos com doença difusa e hipertensão arterial pulmonar tem maior positivação do anti-U3RNP.

A última parte da discussão vai se ater ao tratamento proposto para o paciente. A base para o tratamento das doenças autoimunes atualmente se resume a diminuir a resposta imunológica do organismo em uma tentativa de minimizar ao máximo a agressão causada pelos mecanismos de defesa corporais. Dentre esses os mais utilizado para pacientes com fibrose de orgãos internos como do paciente descrito são os corticóides e os imunossupressores como ciclofosfamida e azatioprina. (16,17,18,19,20)

Um estudo publicado pelo New England Journal of Medicine (21) analisou 158 pacientes diagnosticados com esclerose sistêmica com acometimento intersticial pulmonar e fibrose, destes uma parte utilizou ciclofosfamida oral 2mg/kg/dia por um período de 12 meses e outra

utilizou placebo. O resultado evidenciou modesto efeito benéfico da função pulmonar, dispnéia, fibrose da pele e na qualidade de vida. Os efeitos benéficos sobre a função pulmonar foram mantidos por um periodo de 24 meses após o estudo.

Um estudo combinando ciclofosfamia (IV ou oral) e prednisona oral com 16 pacientes com alveolite pulmonar. Desses, 8 pacientes foram tratados com pulsoterapia 1x por mês com ciclofosfamida 750mg/m2 por 12 meses, os outros 8 pacientes foram tratados com 2-2,5mg/kg/dia de ciclofosfamida oral pelo mesmo período. Todos os pacientes receberam doses baixas diarias de prednisona 10mg/dia. Foram acompanhados com testes de capacidade pulmonar e TC de alta resolução, antes do inicio, após 6 meses e após 12 meses. Os resultados indicaram que tanto a pulsoterapia quanto a terapia oral de ciclofosfamida foram efetivas em suprimir o quadro ativo de inflamação alveolar. No entanto quando já existia ampla fibrose pulmonar indicado pela imagem reticulonodular a terapia foi ineficaz, apontando para a necessidade de se iniciar a terapia ainda durante o acometimento inicial pulmonar. O resultado desse estudo reforça a idéia de que após os pulmões já em um estado avançado de fibrose não se beneficiam da terapia imunossupressora. (22)

Em outro estudo, 14 paciente com esclerose sistêmica difusa com acometimento pulmonar foram tratados com 6 pulsos de metilprednisolona (10mg/kg) e pulsoterapia com ciclofosfamida 15mg/kg 1x com um intervalo de 3-4 semanas. Após o termino foram avaliados o score modificado de Rodnan para acometimento de pele, que melhorou cerca de 35%. Os niveis do teste pulmonar de difusão do monóxido de carbono se mantiveram estáveis durante os 12 primeiros meses, mas durante o acompanhamento de 26 meses 67% dos pacientes experimentaram uma piora nos níveis desse teste. O tratamento se mostrou bem tolerado pelos pacientes, no entanto após 12 meses do fim a maioria apresentou piora da capacidade pulmonar novamente. (23) Porém nem todos os estudos confirmam a eficácia da terapia combinada de corticóides e imunossupressores como os descritos anteriormente. Um outro estudo feito com 23 pacientes mostrou limitada eficácia do uso de ciclofosfamida IV e prednisona para o tratamento da alveolite. Todos os pacientes receberam ciclofosfamida IV 1000mg po m2 de corporal 1x ao mês por 6 meses e prednisona oral 25mg no primeiro mês depois 5mg de manutenção até o sexto mês. No final do estudo 8 pacientes estavam estáveis e 5 pacientes tiveram difusão do aspecto de vidro fosco na TC para outros segmentos pulmonares (24).

F) CONCLUSÂO: Pelo que foi apresentado na discussão, pode-se notar como as colagenoses são doenças multifacetadas em que os sinais e sintomas variam enormemente de paciente para paciente. E como tal deve-se sempre aventar a possibilidade de uma doença reumatológica para pacientes que apresentem alterações minimamente sugestivas para tal. O rastreio, principalmente da esclerose sistêmica deve ser feito o quanto antes, a fim de minimizar os acometimentos orgânicos da doença avançada e melhorar a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes, visto que uma vez nesse estágio a eficácia da terapia farmacológica diminui drásticamente, principalmente quando houver associação com outra doença reumatológica como a polimiosite. É nítido também a necessidade de mais estudos em relação ao tratamento, tendo em vista os novos fármacos que surgem a cada dia no mercado e que podem ser úteis para o tratamento dessa enfermidade, é importantissímo também frisar a necessidade de uma melhor infra-estrutura por parte da maioria dos hospitais e serviços públicos que recebem pacientes com doenças complexas e de difícil diagnóstico e tratamento, no caso exposto alguns marcadores demoraram mais de 40 dias para chegarem, e por não estarem incluídos nos exames básicos do SUS necessitaram de autorização especial, fato o qual só perpétua a demora no processo diagnóstico. Vale salientar também a dificuldade de obtenção de certos fármacos mais específicos como a ciclofosfamida no SUS, o que acarreta em um prognóstico sombrio para esses pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os co-participantes desse trabalho mesmo que de forma indireta como o oritentador, professores da Clínica Médica do hospital Hospital das clínicas de Teresópolis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes, AC et al. Tratado de Clínica Médica. 2A ed. São Paulo: Roca, 2009.

2. Goldman, L; Schafer, Al. Goldman´s Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

3. Firestein, GS et al. Kelley´s Textbook of Rheumatology 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009.

4. Van den Hoogen F, Khanna D,Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Annals of the Rheumatic Diseases 2013;72:1747-1755.

5. Mastaglia, F.L, Garlepp, M.J, Phillips, B A and Zilko, P.J (2003), Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle nerve, 27: 407-425

6. CÍPOLA L.F, TAVARES F.F, ÁVILA M.L. The idiopathic inflammatory myopathies. Case report. Rev Bras Clin Med, 2009;7:53-55

7. Kavish J, Bhansing, Piet L.C.M, van Riel, Baziel G.M, van Engelen, Jaap, Fransen, Madelon C Vonk. The Journal of Rheumatology: Oct 2016, 43 (10) 1838-1843;

8. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. Clin Rheumatol. 2005;24:99–102

9. Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HK, van Riel PL, van Engelen BG, Vonk MC. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(3):R111.

10. Ranque B, Berezne A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, Hachulla E, Authier FJ, Gherardi R, Kahan A, Cabane J, Guillevin L, Mouthon L. Myopathies related to systemic sclerosis: a case–control study of associated clinical and immunological features. Scand J Rheumatol. 2010;39:498–505.

11. Kanno H, Segawa T, Miura Y, Myiata M, Yoshida A, Nakamura M, Saway T. Systemic sclerosis presented as congestive heart failure: an autopsy case.Mod rheumatol. 2011 Aug;21(4):423-7.

12. Andrade LEC, Leser PG. Autoanticorpos na esclerose sistêmica (ES). Rev Bras Reumatol. 2004;44:215–23.

13. Aggarwal, R., Lucas, M., Fertig, N., Oddis, C. V. and Medsger, T. A. (2009), Anti–U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism, 60: 1112–1118.

14. Kaji K, Fertig N, Medsger T A, Satoh, T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M and Kuwana M. (2014), Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A Novel Systemic Sclerosis–Related Antibody Associated With Diffuse Cutaneous and Skeletal Muscle Involvement. Arthritis Care & Research, 66: 575–584.

15. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. J Dermatol. 2010;37:42–53

16. Yasuoka H. Recent Treatments of Interstitial Lung Disease with Systemic Sclerosis. Clinical Medicine Insights Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine. 2015;9(Suppl 1):97-110.

17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788–824.

18. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Scleroderma Lung Study Research Group Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:91–8

19. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of Scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo. Chest. 2009;136:1333–40

20. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomizd, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum. 2006;54:3962-70.

21. Donald P. Tashkin, M.D, Robert Elashoff, Ph.D, Philip J. Clements, M.D, M.P.H, Jonathan Goldin, M.D, Ph.D, Michael D. Roth, M.D, Daniel E. Furst, M.D, Edgar Arriola, Pharm.D, Richard Silver, M.D, Charlie Strange, M.D, Marcy Bolster, M.D, James R. Seibold, M.D, David J. Riley, M.D, Vivien M. Hsu, M.D, John Varga, M.D, Dean E. Schraufnagel, M.D, Arthur Theodore, M.D, Robert Simms, M.D, Robert Wise, M.D, Fredrick Wigley, M.D, Barbara White, M.D, Virginia Steen, M.D, Charles Read, M.D, Maureen Mayes, M.D, Ed Parsley, D.O, Kamal Mubarak, M.D, M. Kari Connolly, M.D, Jeffrey Golden, M.D, Mitchell Olman, M.D, Barri Fessler, M.D, Naomi Rothfield, M.D, and Mark Metersky, M.D, for the Scleroderma Lung Study Research Group: N Engl J Med 2006; 354:2655-2666

22. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. 1999. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. Rheumatol 18:455–461.

23. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. 2002. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: A pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed 172 G. Zandman-Goddard et al. tomography scan and lung function. J Rheumatol 29: 2371–2378.

24. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. 2002. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. J. Rheumatol 29:731–736.

O PREDOMÍNIO DE ASMA INDUZIDA POR EXERCÍCIO EM ATLETAS DE CROSSFIT

THE PREDOMINAL OF ASTHMA INDUCED BY EXERCISE IN CROSSFIT ATHLETES

ANDRÉ LUIS MENEZES SCHWANSEE THIELE

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, no ano de 2017.

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis

2017

RESUMO

Introdução: A Asma Induzida pelo Exercício (AIE) é diagnosticada nos indivíduos que apresentam broncoespasmo entre 5 e 20 minutos após o término do exercício, sendo

evidenciada por meio dos sintomas característicos e por parâmetros da espirometria. **Objetivo**: Observar e avaliar as alterações dos parâmetros da espirometria para identificar a prevalência da AIE em atletas de crossfit. **Métodos**: Trata-se de um estudo observacional que foi realizado entre os dias 20 de novembro e 10 de dezembro de 2016, com 25 praticantes de Crossfit de uma academia especializada em tal atividade, na cidade de Teresópolis, estado do Rio de Janeiro. **Resultados**: Entre as pessoas que se propuseram em participar, verificou-se que 52% (13 pessoas) eram do sexo feminino e 48% (12 pessoas) do sexo masculino. A média de idade dos participantes ficou em torno de 28,1 anos (variando de 18 a 39 anos). Ao analisar os parâmetros da espirometria antes do exercício, constatamos uma variação da FVC de 3,16 a 6,55 L (media de 4,67 L), enquanto que o VEF1 variou de 2,77 a 5,5 L (media de 3,86L) e a relação FEV1/FVC teve variação de 73,2 a 96,6 (media de 83,08%). Com relação à análise após o exercício (5 a 10 minutos após), ficou demonstrado que a FVC variou entre 3,16 a 6,48 L (media de 4,66 L), e a VEF1 teve variação de 2,36 a 5,47 L (media de 3,73 L) e, por fim, a relação VEF1/FVC variou entre 59,9 a 90,9% (media de 80,34%). Com isso, evidenciamos que houve queda em todos os parâmetros, porém, mais significativo na VEF1. **Conclusão**: O presente trabalho demonstrou uma queda dos níveis dos parâmetros da espirometria nos primeiros minutos após o exercício em comparação com os seus níveis em repouso, em praticante todos os atletas, porém, em alguns foram observadas quedas significativas que corroboram o diagnóstico da AIE. Conclui-se que o diagnóstico precoce, tratamento não farmacológico ou até mesmo farmacológico e a prescrição de exercício físico com acompanhamento são de suma importância para que portadores de tal condição tenham um melhor rendimento em sua atividade física, além de assegurar uma melhor qualidade de vida.

Palavras-Chaves: Asma. Exercício. Broncoconstrição.

ABSTRACT

Introduction: Exercise-Induced Asthma (EIA) is diagnosed in individuals who present with bronchospasm within 5 to 20 minutes after the exercise, being clearly seen by characteristic symptoms and by spirometry parameters. **Objective**: Observe and evaluate changes in the parameters of spirometry, in order to identify the prevalence of EIA in crossfit athletes. **Methods**: This was an observational study that was performed between November 20 and December 10, 2016, with 25 Crossfit athletes from a specialized academy, in the city of Teresópolis, state of Rio de Janeiro. **Results**: Among the people who proposed to participate, it was found that 52% (13 people) were female and 48% (12 people) were male. The mean age of the participants was around 28.1 years (ranging from 18 to 39 years). When analyzing the parameters of spirometry before exercise, we found a variation of CVF of 3.16 to 6.55 L (mean of 4.67 L). While FEV1 ranged from 2.77 to 5.5 L (mean of 3, 86L) and the FEV1 / FVC ratio ranged from 73.2 to 96.6 (mean of 83.08%), Regarding post-exercise analysis (5 to 10 minutes after), the FVC ranged from 3.16 to 6.48 L (mean of 4.66 L) and FEV1 ranged from 2.36 to 5.47 L (Mean of 3.73 L) and lastly the FEV1 / FVC ratio, we observed that it ranged from 59.9 to 90.9% (mean of 80.34%). This shows a decrease in all parameters, but more significant In FEV1. **Conclusion**: The present study demonstrated a decrease in the levels of spirometry parameters in the first couple of minutes after exercising compared to resting levels in all athletes. In some of them significant falls were observed, which collaborated with the diagnosis of EIA. The findings of the present study well demonstrated that the early diagnosis: non-pharmacological or even pharmacological treatment, the prescription of physical exercise with follow-up is extremely important for those with such conditions in order to have a better performance in their physical activity, ensuring a better quality of life.

Keywords: Asthma. Exercise. Bronchoconstriction.

1 INTRODUÇÃO

A asma induzida por exercício é caracterizada por um processo de obstrução transitória ao fluxo de ar nas vias aéreas desencadeada após o exercício físico, tendo como consequência um processo inflamatório que irá ocasionar a broncoconstrição. Os portadores dessa condição tendem a realizar sua atividade física sem dificuldade, porém, quando param, entre 5 a 10 minutos após (quando a broncoconstrição atinge seu pico) desenvolvem a clínica característica, como: tosse, chiado, dispneia, aperto no peito, com posterior remissão espontânea entre 20 e 40 minutos após.

Porém, há exceções que variam de pessoa para pessoa que podem ter uma resposta tardia de 4 a 10 horas após o exercício (AIE tardia), sendo sua intensidade influenciada de acordo com o volume de ar ventilado, e a diminuição da temperatura e umidade do ar inalado, por isso, acaba afetando mais os atletas que competem em climas frios. Além disso, a AIE pode ser observada em pessoas de diferentes níveis de condicionamento físico, desde atletas profissionais até atletas amadores ou pessoas iniciantes na atividade física.

O diagnóstico dessa condição se baseia na observação dos sintomas após o exercício físico, relatados anteriormente, junto com a realização da espirometria antes e após a atividade física, sendo o VEF1, o parâmetro mais utilizado, em que se observa uma queda de 15% do VEF1 nos portadores da AIE.

A prevalência da asma induzida por exercício varia de 4 a 15% na população em geral, porém, muitas vezes acaba não sendo diagnosticada, levando aos pacientes portadores da AIE a serem diagnosticados com DPOC ou Asma brônquica alérgica ou falta de condicionamento físico (principais diagnósticos diferenciais da AIE). A asma induzida pelo exercício constitui-se hoje em uma das preocupações do Comitê Olímpico Internacional (COI), pois vem crescendo o número de atletas de elite que necessita fazer uso de bronco-dilatadores antes e durante as competições. Com isso, o COI, passou a exigir a realização da espirometria para comprovar tal condição nos atletas, a fim de assegurar que tais atletas utilizem broncodilatadores ou corticosteroides inaláveis nas doses preconizadas nas normas do COI, para que os atletas não violem as regras de doping esportivo.

A proposta do presente trabalho de conclusão de curso tem como objetivo analisar a prevalência de asma induzida por exercício em praticantes de Crossfit. Neste trabalho, realizamos a espirometria, por meio do espirômetro, antes e após o exercício em 25 voluntários

que praticam Crossfit, em uma academia especializada na cidade Teresópolis, no estado do Rio de Janeiro.

O Crossfit é um programa de treinamento composto por exercícios de alta intensidade, funcionais e constantemente variáveis[1, 2]. O programa visa melhorar dez domínios físicos de seus praticantes como: resistência cardiovascular e respiratória, força, flexibilidade, resistência muscular, velocidade, potência, agilidade, coordenação, equilíbrio e precisão[2].

No inicio do treino é feito um aquecimento, depois a prática da técnica do dia ou até mesmo um treinamento de força e por fim o WOD(Workout of the Day). A montagem do WOD muda de dia para dia, mas tipicamente inclui uma mistura de exercícios funcionais feitos em alta intensidade.

A AIE é uma condição que afeta em media 40 a 90% dos asmáticos, e em menor proporção em pessoas atópicas ou parentes de indivíduos asmáticos, que muitas das vezes nem sabem que são portadores de tal condição, e que poderiam ter inúmeros benefícios na pratica de exercício com tratamento adequado. Em posse dos dados obtidos, poderemos correlacionar com o desempenho atlético dos pesquisados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a prevalência de asma induzida por exercício em atletas de crossfit, antes e após a atividade física por meio da espirometria.

.2 Objetivos Secundário

- Correlacionar as alterações respiratórias na espirometria às medidas antropométricas (peso, altura, IMC) dos atletas;

- Relacionar os dados obtidos através do questionário de avaliação, espirometria pré e pós-exercício com relação ao sexo e a idade;

- Observar sinais e sintomas desencadeados pós-exercício;

- Comparar os dados obtidos no estudo, com os achados na literatura;

- Analisar se houve queda do VEF1 (Volume Expiratório Forçado no 1 segundo) na espirometria pós-exercício físico.

3 METODOLOGIA DE PESQUISA

3.1 Tipo de Estudo e Amostragem

O Estudo foi realizado no período de outubro a novembro de 2016, com os atletas (homens e mulheres) que treinam crossfit na academia Crossfit Teresópolis, localizada na Rua Dr. Aleixo N. 85, Lj. 1, Várzea, Teresópolis - RJ. Somente participaram os atletas que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento e Esclarecimento.

3.2 Subsídios Éticos

Para a realização da pesquisa, foi encaminhado o projeto à Plataforma Brasil, e após a aprovação, foi feita a pesquisa propriamente dita, por se tratar de uma pesquisa com seres humanos.

Nos dias dos treinos, foi entregue o Termo de Livre Consentimento e Esclarecimento (TLCE), que após assinado possibilitou o entrevistado a responder o questionário contendo perguntas estruturadas (Anexo A). Por fim, ocorreu a avalição por meio da espirometria antes do aquecimento e após o exercício.

Anexo A– Questionário de Avaliação

Questionário Número: ____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: M F

Altura: _____ Peso: _____ IMC:_____

PA pré: _____ PA pós: _____

FC pré: _____ FC pós: _____

Sat pré: _____ Sat pós: _____

Etapa 1 - Doenças Conhecidas

1. Você tem asma, crises de chiado no peito ou tosse frequente? Não Sim
2. Você tem pressão alta? Não Sim
3. Você fuma ou é ex-fumante? Não Sim
4. Você fica tonto durante exercícios? Não Sim
5. Você tem ou já teve crises de falta de ar após finalizar exercícios? Não Sim
6. Já acordou à noite com falta de ar? Não Sim
7. Você tem ou já teve a sensação frequente de que seu coração está batendo irregular quando está fazendo exercícios ou mesmo em repouso? Não Sim

3.3 Critérios de Análise dos Resultados

Os dados obtidos por meio do preenchimento do instrumento criado, os parâmetros da espirometria (FVC, FEV1, FEV1/FVC), foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010, a fim de se quantificarem os dados de forma fiel e precisa, sendo os resultados apresentados na forma de figuras e/ou tabelas.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O sistema respiratório tem como principal função a Hematose, que é o processo de trocas gasosas que ocorre nos capilares sanguíneos dos alvéolos pulmonares através da difusão de gases: oxigênio e dióxido de carbono. Para isto, o sistema respiratório depende de duas unidades: A unidade de troca gasosa, que compreende os pulmões e as vias aéreas e a unidade bomba, constituída pelos músculos respiratórios, que estão sob controle do SNC e suas vias neuromusculares.

Para se analisar a função pulmonar, devem-se avaliar os volumes pulmonares, que,

quando somados, são iguais ao volume máximo a que os pulmões podem se expandir. Entre os volumes, podemos citar: volume corrente (VC), que é o volume de ar inspirado ou expirado, em cada respiração normal, e é de cerca de 500 mililitros no homem adulto; volume de reserva inspiratória (VRI), que é o volume extra de ar que pode ser inspirado além do volume corrente normal, quando a pessoa inspira com força total geralmente de 3000 mililitros; volume de reserva expiratória (VRE), que é o máximo volume extra de ar que pode ser expirado na expiração forcada, após o final de expiração corrente normal, cerca de 1100 mililitros; volume residual (VR), que é o volume de ar que fica nos pulmões, após a expiração mais forçada, e é de cerca de 1200 mililitros[3].

Conceitualmente, a soma dos volumes pulmonares determina as capacidades pulmonares, que em conjunto são importantes parâmetros para determinação de possíveis distúrbios respiratórios. Podemos citar a capacidade inspiratória (CI), que é igual ao volume corrente mais o volume de reserva inspiratória. É a quantidade de ar (cerca de 3500 mililitros) que a pessoa pode respirar, começando a partir do nível expiratório normal e distendendo os pulmões até o máximo. É o máximo volume de ar que pode ser inalado a partir da CRF. Já a capacidade residual funcional (CRF) é igual ao volume de reserva expiratória mais o volume residual. É a quantidade de ar que permanece nos pulmões, ao final de expiração normal (cerca de 2300 mililitros). Sobre a capacidade vital (CV) é igual ao volume de reserva inspiratória mais o volume corrente mais o volume de reserva expiratória. É a quantidade máxima de ar que a pessoa pode expelir pelos pulmões, apos primeiro inspirar a sua extensão máxima e então expirar também a sua extensão máxima (cerca de 4600 mililitros). Capacidade pulmonar total (CPT) é o volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço (cerca de 5800 mililitros) e é igual à capacidade vital mais o volume residual. Ou seja, é o volume de ar contido nos pulmões após uma inspiração máxima[3].

Os volumes e capacidades pulmonares variam de acordo com o gênero, ou seja, em mulheres são cerca de 20 a 25% menores do que nos homens e variam também de acordo com o perfil físico das pessoas, em que são maiores em atletas e com maiores massas corporais do que em pessoas sedentárias e menores.

E por fim, a ventilação-minuto é a quantidade total de novo ar levado para o interior das vias respiratórias a cada minuto; ele é igual ao volume corrente multiplicado pela FR por minuto. O volume corrente normal é de 500 mililitros e a FR normalmente é aproximadamente 12 respirações por minuto. Portanto, a ventilação-minuto é de 6L/min em media.

Com isso, podemos nos atentar ao método que estuda a ventilação pulmonar, a espirometria, por meio do registro do movimento do volume de ar para dentro e para fora dos pulmões. É constituída por meio de um espirômetro, que é um cilindro invertido sobre uma câmara da água, com o cilindro contrabalançado por peso. O interior do cilindro está cheio de gás respiratório, geralmente, ar ou oxigênio; o tubo conecta a boca com a câmara de gás. Quando se respira para dentro e para fora da câmara, o cilindro sobe e desce, e o registro apropriado é feito em forma de papel que se move.

É um exame não invasivo e indolor, que fornece vários parâmetros respiratórios como citados anteriormente, tendo como principais observações o VEF1(Volume expiratório forçado no 1 segundo), FVC (Capacidade vital forçada) e a relação VEF1/FVC.

A insuficiência ventilatória do tipo obstrutiva, observada nos pacientes com DPOC e asma, caracteriza-se por apresentar fluxos diminuídos em relação ao volume pulmonar. A relação clássica para o diagnóstico de obstrução é o VEF1/FVC. Os valores normais variam de acordo com consensos.

A *European Respiratory Society* considera o VEF1/CV como diagnóstico, tendo obstrução ao fluxo aéreo para o sexo masculino o valor de 88% do previsto e para o sexo feminino, 89% do previsto. Por outro lado, o consenso de doença pulmonar obstrutiva crônica (GOLD) patrocinado pela OMS determinou o valor da relação VEF1/CVF como 70% independente do sexo.

Outra característica espirométrica dos pacientes com obstrução brônquica ou limitação crônica ao fluxo aéreo é o prolongamento da expiração, ultrapassando o tempo normal de 6 a 9 segundos, tornando a curva da capacidade vital forçada longa e podendo alcançar mais de 15 segundos.

Os valores normais para CV, CVF, VEF1 e FEF 25-75% apresentam uma grande variabilidade interindividual, dependendo da altura, do peso e da idade do indivíduo. Por causa dessas variações, equações de regressão são utilizadas para predizer a variação dos valores normais.

A asma induzida por exercício (AIE) tem uma prevalência que varia em média de 4 a 15% na população em geral, e postula-se que haja uma resposta brônquica ao exercício em aproximadamente 90% dos asmáticos, porém, também ocorre em indivíduos não portadores de asma[5]. A AIE se caracteriza por broncoconstrição consequente ao processo inflamatório desencadeado pelo exercício físico[5].

As taxas de incidência são mais altas em atletas de regiões de baixas temperaturas e atletas de modalidades indoor (exemplo: natação, hóquei no gelo), além disso, observa-se uma maior predominância em atletas de alto rendimento, que necessitam de uma hiperventilação e também afeta mais mulheres do que homens[6, 7, 8, 9].

Ademais, há fatores que influenciam essa síndrome, como, por exemplo, hiperventilação, inalação de ar frio e seco, exposição a alergenos e poluição, desencadeando a hiper-responsividade brônquica [6, 7, 8].

A fisiopatologia que desencadeia a crise da AIE não é totalmente esclarecida, existem somente hipóteses acerca de possíveis mecanismos fisiológicos que poderiam deflagrar tal evento.

Postula-se que se deve basicamente ao resfriamento das vias aéreas e ao aumento da osmolaridade do fluido epitelial. Com relação à hipótese osmótica, considera-se que a perda de água pelo trato respiratório devido à inalação de ar seco durante o exercício ocasione uma desidratação das vias aéreas, liberando mediadores químicos da inflamação (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), acentuando a contração da musculatura lisa brônquica, causando a broncoconstrição. Já sobre a hipótese térmica se deve à teoria da perda de calor ocasionada pelo exercício, isto é, ocorre um resfriamento das vias aéreas seguido de um reaquecimento pós-exercício que gera uma hiperemia reativa da vasculatura brônquica e edema na parede das vias aéreas, contribuindo, assim, para o broncoespasmo. Soma-se a essas hipóteses uma resposta inflamatória por meio de macrófagos, eosinófilos e linfócitos no líquido broncoalveolar de pessoas com AIE, que são acentuadas por exposição a agentes alergenos (pó, fumaça), virais e bacterianos.

Tais hipóteses atuam em conjunto e não isoladamente para causar a AIE[11]. A caracterização clínica da AIE é observada naqueles indivíduos assintomáticos nos primeiros minutos pós-exercício, que desenvolvem sintomas, como chiado, dor no peito, tosse, dispneia, tontura, fadiga, cefaleia, em cerca de 5 a 30 minutos após o término do exercício, com retorno, geralmente, espontâneo posteriormente [8, 11,18,19].

O diagnóstico dessa condição se baseia nos sinais e sintomas típicos gerados pela broncoconstrição observados após exercício, além de testes provocativos de broncoespasmo (Aerossol de Metacolina = Uma queda maior que 20% da VEF1 para o teste ser positivo; Inalação de Manitol = uma queda maior que 15% da VEF1 para ser positivo; Aerossol de Salina Hipertônica = uma queda maior que 15% da VEF1 para ser positivo; Histamina = uma queda

maior que 20% da VEF1 para ser positivo; Teste de Exercício = Quando realizado em esteira ergométrica, o exercício físico deve ser executado por 6 a 8 minutos, com inclinação de 10 a 15% e velocidade suficiente para o paciente atingir uma frequência cardíaca submáxima, avaliando através da espirometria seriada, o VEF1, sendo positivo em uma queda maior que 10% da VEF1[5, 10, 12,13, 14,18,19]. É preciso parar o uso de medicações antes da realização dos testes (B-agonistas 24h antes), anti-histamínicos (72h antes), esteroides inalatórios (uma semana antes)[7].

O diagnóstico diferencial se faz com: DPOC, Bronquite crônica, Hiperventilação, Hiper-reatividade sensorial, embolia pulmonar, disfunção de cordas vocais, refluxo gastresofágico, Insuficiência cardíaca[4].

A profilaxia é de suma importância para orientar os indivíduos portadores da AIE, sendo recomendado escolher o tipo e a duração apropriada de exercício, realizar aquecimento pré-exercício (período refratário), reduzir ao máximo a perda de calor e água por via respiratória, e usar terapia medicamentosa, que pode ser usada tanto para a profilaxia (15 minutos antes do exercício), quanto para o tratamento (B-agonista de curta e longa duração)[10]. A AIE tem como característica um processo inflamatório, pode ser tratada também com medicações que inibem esse efeito, como Corticoide inalatório em baixa dose (Budesonida 200mg, 2 vezes ao dia) e Inibidor de Leucotrienos (Montelucaste sódico 5mg, 1xdia em menores de 15 anos e 10mg 1xdia em adultos), ou com a associação de ambos[15].

Os fatores agravantes da AIE, como alergias, rinites e congestão nasal, devem ser tratados com corticoides, anti-histamínicos e vacina contra alergias[5].

O seguimento dos pacientes com AIE é feito através de espirometrias, a fim de fazer uma avaliação do grau de remodelamento brônquico e da perda progressiva da função pulmonar.

5 RESULTADOS

Os dados obtidos por meio do preenchimento dos questionários e a análise da espirometria por meio do espirômetro foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010, a fim de quantificar os dados de forma fiel e precisa, sendo os resultados apresentados na forma de figuras e/ou tabelas.

Durante o período de coleta de dados, 25 (vinte e cinco) pessoas se voluntariam a participar do presente estudo. Entre as pessoas que se propuseram em participar, verificou-se que 52% (13 pessoas) eram do sexo feminino e 48% (12 pessoas) do sexo masculino (Figura 1). A média de idade dos participantes ficou em torno de 28,1 anos (variando de 18 a 39 anos).

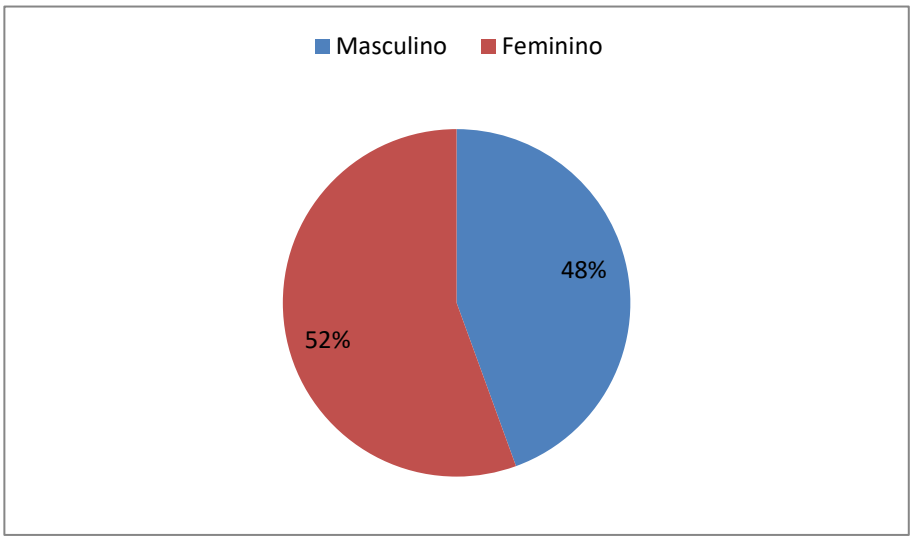


Figura 1 - Proporção de voluntário segundo sexo. Teresópolis-RJ, 2016.

A figura 2 nos mostra que 68% (17), a maioria dos entrevistados, não eram tabagistas ou ex-tabagistas, e outros 32% (8) declaram ser tabagistas ou ex-tabagistas.

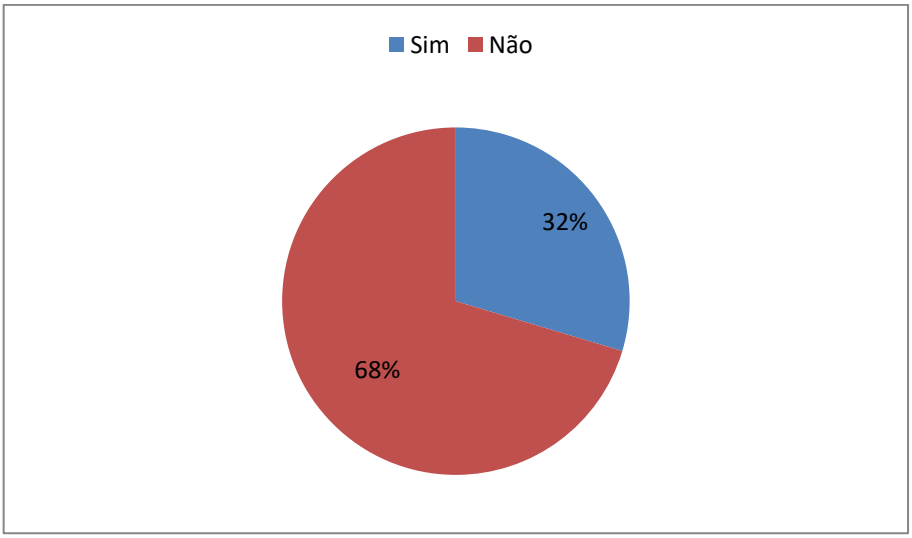


Figura 2 - Proporção de entrevistados tabagistas ou ex-tabagistas. Teresópolis-RJ, 2016.

Quando indagados se haviam exibido tontura durante a prática de algum tipo de exercício, 84% (21) responderam que não, e 16% (4) relataram que em algum momento apresentaram tontura ao praticar algum tipo de exercício (Figura 3).

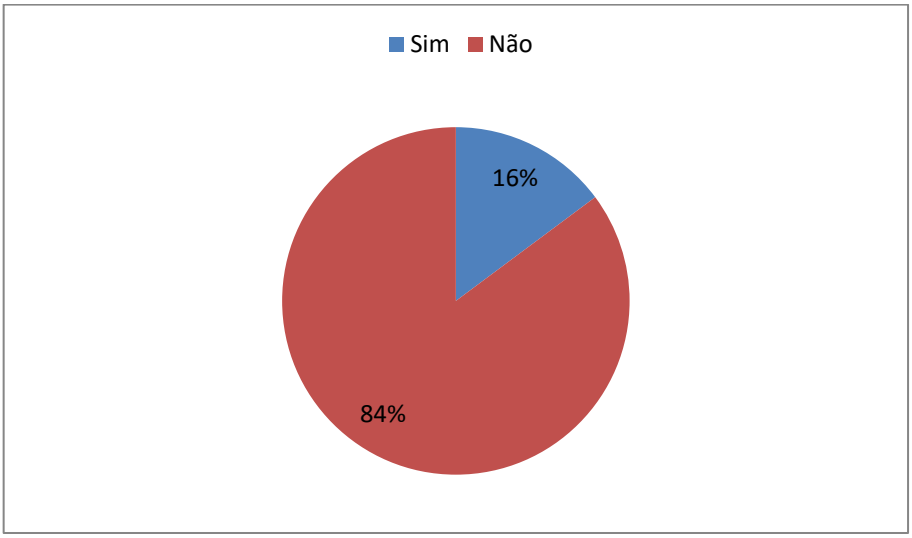


Figura 3 - Proporção de entrevistados que ficaram tontos durante exercícios. Teresópolis-RJ, 2016.

Entre os participantes deste estudo, 16% (4) relataram já terem apresentado palpitação enquanto praticava algum exercício físico ou mesmo em repouso, porém, outros 84% (21) refutaram apresentarem palpitações anteriormente (Figura 4).

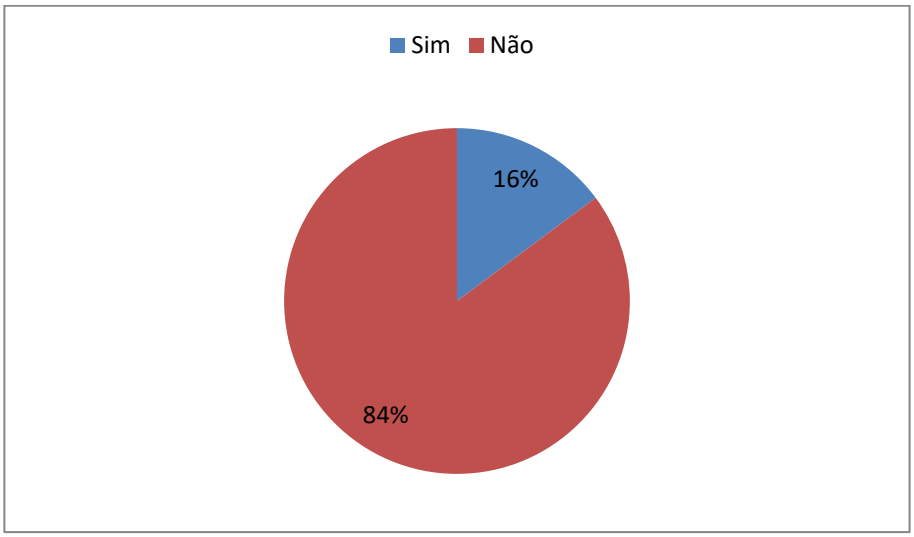


Figura 4 - Proporção de entrevistados que relataram terem apresentado palpitações durante exercícios ou em repouso. Teresópolis-RJ, 2016.

Ao analisar as espirometrias dos voluntários antes do exercício, observou-se que houve uma variação do FVC (Capacidade Vital Forçada) de 3,16 a 6,55L (media de 4,67 L). Enquanto que o VEF1(Volume Expiratório Forçado no 1 segundo) variou de 2,77 a 5,5L (média de 3,86L). Já na relação FEV1/FVC, constatamos mínima de 73,2 e máxima de 96,6% (média de 83,08%).

Com relação à análise das espirometrias após o treino de crossfit (entre 5 e 10 minutos após), foi demonstrado que a FVC variou entre 3,16 e 6,48L (média de 4,66L); a VEF1 teve uma variação de 2,36 a 5,47L (média de 3,73L). E por fim, na relação FEV1/FVC, observamos variação entre 59,9 e 90,9% (média de 80,34%), o que pode ser verificado nos gráficos abaixo (Figuras 5, 6, 7, 8, 9, respectivamente).

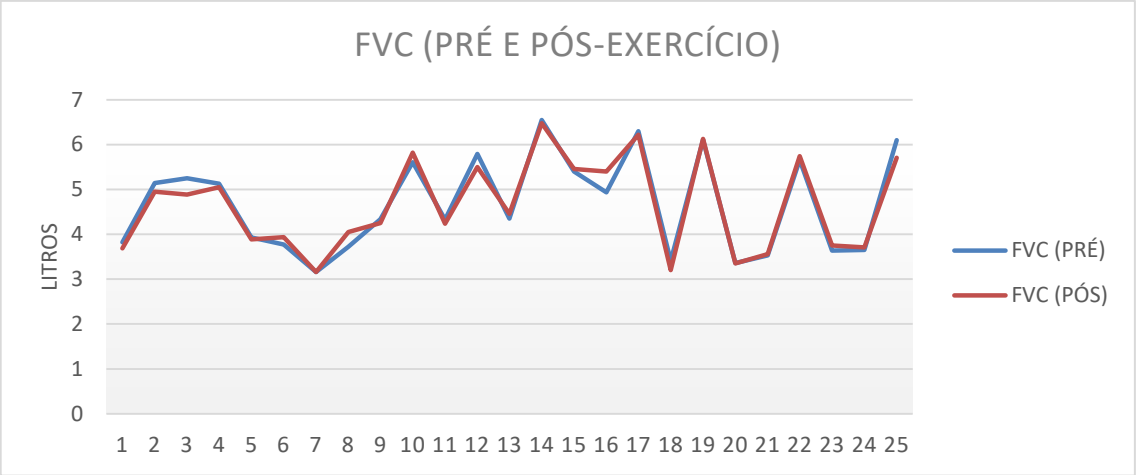


Figura 5 - Variação da FVC antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

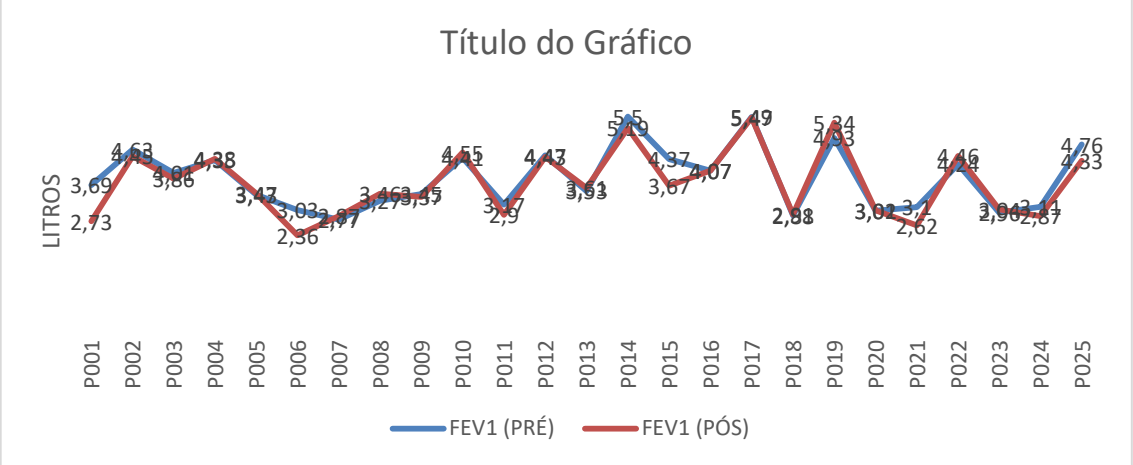


Figura 6 - Variação da FEV1 antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

.

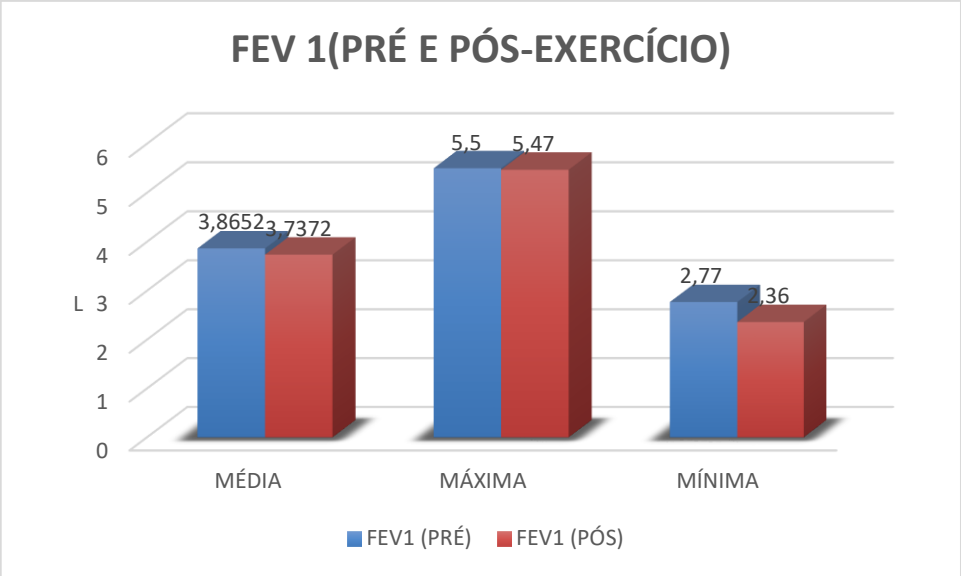


Figura 7 - Variação máxima, mínima e média da FEV1 antes e após a prática de Crossfit Teresópolis, 2016

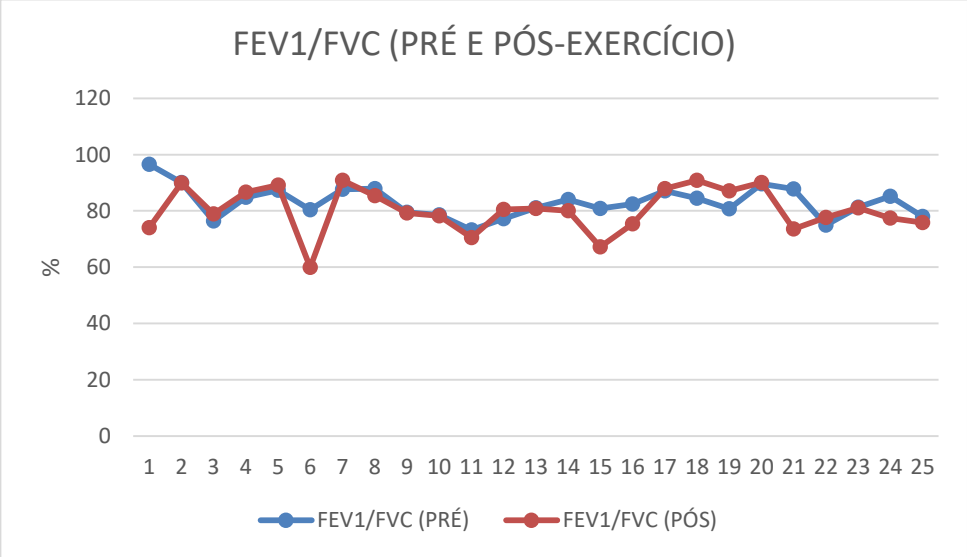


Figura 8 - Variação da relação FEV1/FVC antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

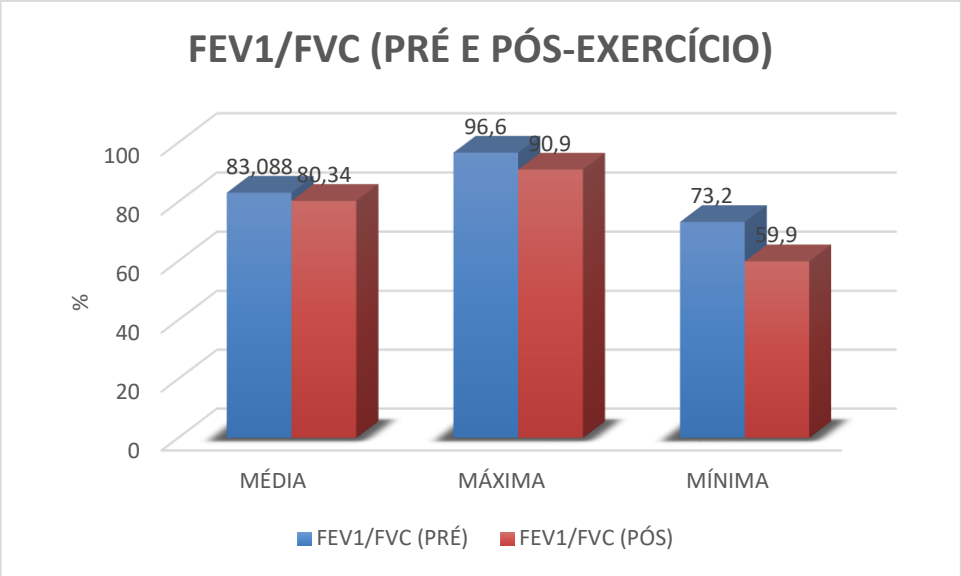


Figura 9 - Variação dos valores mínimos, máximos e da média da relação FEV1/FCV antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

6 DISCUSSÃO

6

O presente trabalho analisou os parâmetros (FEV1, FVC, FEV1/FVC) antes e depois (5 a 10 minutos após) do treino de crossfit. Na literatura, encontramos trabalhos que verificaram que os portadores dessa condição tendem a realizar sua atividade física sem dificuldade, porém, quando param, entre 5 e 10 minutos após, desenvolvem a clínica característica, com tosse, chiado, dispneia e aperto no peito.

Os resultados apresentados no presente trabalho corroboram os dados observados na literatura.

Dentre os resultados obtidos nas 25 espirometrias realizadas, 4 voluntários apresentaram queda significativa do VEF1, acrescentando ainda pelos sintomas associados pelos mesmos nos questionários respondidos (responderam que têm ou já tiveram crises de falta de ar após finalizarem o exercício).

Evidenciando a importância dos testes diagnósticos, visto que esses 4 não sabiam que eram portadores da AIE, podendo, assim, serem orientados a realizarem um acompanhamento,

com espirometrias seriadas, além de instituir tratamento não farmacológico, e até mesmo tratamento farmacológico.

Os resultados apresentados no presente trabalho corroboram os dados apresentados por A. Filho[16], em que foram estudados 14 indivíduos portadores de asma, com idade média de 17 anos, todos se abstiveram do uso de broncodilatadores durante as 6 horas anteriores à realização dos testes de função pulmonar, e foi realizado por meio de teste cicloergométrico, e dos 14 indivíduos asmáticos, seis (43%) apresentaram queda do VEF1 igual ou maior que 15% após o exercício, que demonstra a ocorrência de AIE. O mesmo resultado foi obtido no trabalho apresentado por MELO e SOLÉ[17], em que participaram do estudo 90 crianças com idade média de 12,5 anos, asmáticas, por meio do teste de função pulmonar em bicicleta ergométrica, o qual também comprovou que o exercício provocou queda do VEF 1 em pelo menos 15% dos 29 pacientes analisados, sendo que dos 90 pacientes que comparecem para o teste, 32% apresentaram resultado positivo para AIE.

Quando comparamos os níveis deste presente trabalho, observamos que 16% do total de voluntários se enquadraram no diagnóstico de AIE, sendo que apenas um apresentava histórico de asma. Isso fala a favor das informações colhidas na literatura, pois o exercício físico pode provocar essa queda importante do VEF1, configurando, assim, a condição de AIE.

A questão crucial na determinação do valor de queda suficiente que configure o diagnóstico de AIE é haver parâmetros com especificidade e sensibilidade tais que permitam o mínimo de falsos positivos e falso negativos, visto que na realização da espirometria algumas pessoas têm mais dificuldade para realizar o teste, mesmo após todas as explicações de como realizar da maneira correta, podendo, assim, gerar alguns resultados conflitantes.

CONCLUSÃO

A prática de exercícios físicos sempre foi e sempre será um instrumento muito importante para melhora da qualidade de vida das pessoas, sendo forma de abordagem não farmacológica em diversas patologias. O presente trabalho demonstrou uma queda importante no FEV1 em quatro voluntários ao estudo, além de observar os sintomas característicos após exercício. Tais pessoas não sabiam que eram portadoras de AIE.

A asma induzida por exercício vem ganhando notabilidade nos últimos anos devido ao fato de muitos atletas de alto nível apresentarem tal condição. E com isso, estes casos devem

ser diagnosticados por meio da espirometria e pelos sintomas, a fim de que possam estar assegurados ao exercerem sua atividade física, sem maiores problemas, e até mesmo terão respaldo médico acerca de possíveis medicações que possam ser necessárias e que não infringem as regras do esporte. [20]

Por outro lado, atletas amadores, em sua grande maioria, não possuem um rastreio de diversas patologias que podem apresentar ou até mesmo patologias que podem desenvolver ao realizar atividade física. No caso da AIE, algumas pessoas possuem o diagnóstico e não sabem que possuem tal condição, que poderia ser, em muitos casos, amenizada com o tratamento e orientações adequadas. Por isso, a importância de cada vez mais insistirmos para que avaliações como essa estejam cada vez mais frequentes no cotidiano dos atletas profissionais e amadores, a fim de se melhorar a avaliação da condição física de cada pessoa, para se assegurar um melhor desempenho esportivo e uma melhor qualidade de vida.

7 REFERÊNCIAS

1. Souza, DC; Arruda, A; Gentil, D. Crossfit: riscos para possíveis benefícios? Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício. 2017 jan/fev; 11(64): 138-9.

2. Glassman, G. What is fitness? The Crossfit Journal. 2002, out: 1-11.

3. Hall, JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

4. Melo, ER; Solé, D. Tratamento da Asma Induzida por exercício: da criança ao atleta professional. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. 2002; 25(2):61-70.

5. Weiler, JM; Bonini, S; Coifman, R; Craig, T; Delgado, L; Capão-Filipe, M; Passali, D; Randolph, C; Storms, W. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. Journal Allergy Clinic Immunology, Milwaukee, p. 1349-1358, 2007.

6. Molis, MA; FAAFP; Molis, EW, FAAAAI; FACAAI; FAAP.. Exercise-Induced Bronchospasm, Sports Health, Vol 2, N4, 311-317, 2010.

7. Anderson, SD & Kippelen, P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. Clinical reviews in allergy and immunology, Austrália, v.122, n. 2, 2008.

8. Parsons, P; Jonathan, G. & Mastronarde, J. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. CHEST, Estados Unidos, v. 128, n. 6, 2005.

9. Teixeira, RN; Teixeira, LR; Costa, LA; Martins, MA; Mickleborough, TD; Carvalho, CF. Broncoespasmo induzido por exercício em corredores brasileiros de longa distância de elite. Jornal brasileiro de pneumologia, São Paulo, v. 38, n. 3, 2012.

10. Laitano, O. & Meyer, F. Asma induzida pelo exercício: aspectos atuais e recomendações. Revista Brasileira Med Esporte, Brasil, v.13, n.1, p. 67-70, 2007.

11. Sano, F. Asma Induzida por Exercício. Gazeta Médica Bahia, Brasil, 2008, 78 (Suplemento 2): 103-106.

12. Burney, PGJ; Luczynska, C; Chinn, S; Jarvis, D. European Study Protocols: The European Community Respiratory Health Survey. European Respiratory Journal, Londres, p. 954-960, 1994.

13. Jason, C; Anto, J; Burney, P; Chinn, S; Marco, R; Heinrich, J; Jarvis, D; Kuenzli, N; Leynaert, B; Luczynska, C; Neukirch, F; Svanes, C; Sunyer, J; Wjst, M. The European

Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Respiratory Journal, v. 18, p. 598-611, 2001.

14. Zarqa, Ali. How to diagnose exercise induced asthma? Asian Journal of Sports Medicine, Denmark, v. 2, p. 63-67, 2011.

15. Doung, M; Amin R; Baatjes, AJ; Kritzinger, F; OI, Y; Meghji, Z; Lou,W; Grasemann, H; O'Byrne, PM; Subbarao, P. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Canadá, ed. 2, v. 130, p. 535-539, 2012.

16. Filho, LAR; Fonseca, AA; Neves, MAM; Valença, ML. Resposta cardiorrespiratória na asma induzida pelo exercício máximo com incrementos progressivos. Jornal Pneumologia. 2001; 27(3): 137-142)

17. Melo, ER & Solé, D. Diagnóstico diferencial da asma induzida por exercício: um desafio para o especialista. Revista brasileira alergia e imunopatologia. 2007; 30(3):81-86.

18. Pohlig, C. Exercise-induced bronchospasm. CHEST Journal, Filadélfia, v. 135, p. 210-214, 2009.

19. Boulet, LP & O'Bryne. PM.. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. The New England Journal of Medicine. 2015; 372:641-8

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <www.ginasthma.org>. Acesso em 9 de mar. de 2013.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Embolia por Líquido Amniótico

Amniotic Fluid Embolism

ANTONIO N. M. VELASCO FILHO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: descrita na literatura como uma complicação obstétrica rara, a Embolia por Líquido Amniótico não dispõe de consenso quanto ao seu diagnóstico, estando este associado a critérios de exclusão. Muitos autores consideram mais importante que a investigação diagnóstica o manejo das pacientes que apresentem quadros sugestivos, visando melhorar as taxas de morbimortalidade. Este artigo relata o caso de uma paciente assistida pelo serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano cujo quadro clínico levantou a hipótese diagnóstica desta entidade, onde a prioridade foi a resolução do quadro e estabilização da paciente.

Objetivo: revisar o tema Embolia por Líquido Amniótico e suas implicações na prática médica, associando com um relato de caso de uma paciente cujo tema foi citado como possível diagnóstico.

Métodos: foi realizada revisão de literatura na base de dados BVS, LILLACS, SCIELO e livros textos com extensa pesquisa, com o estudo e revisão do prontuário da paciente em questão.

Resultados: os resultados são inespecíficos e de difícil consenso. Não há material da paciente que possa fortalecer a hipótese diagnóstica como a dosagem de C3 e C4 ou aspiração de material colhido por aspiração de cateter de artéria pulmonar, visto que só foi realizado acesso venoso periférico na paciente e os demais exames não foram solicitados.

Conclusões: através desse trabalho podemos concluir que apesar de uma baixa incidência da apresentação clássica descrita na literatura, as manifestações clínicas da Embolia por Líquido Amniótico podem ser variadas, e esse diagnóstico diferencial, bem como sua investigação, se fazem necessários em pacientes com o quadro sugestivo.

Descritores: hipotensão puerperal, coagulopatia, manobra de Kristeller, miocardiopatia periparto, embolia por líquido amniótico, trauma uterino.

ABSTRACT

Introduction: described in the literature as a rare obstetric complication, the Amniotic Fluid Embolism does not have a consensus regarding its diagnosis, being associated with exclusion criteria. Many authors consider more important than the diagnostic investigation the management of patients who present suggestive clinical condition, aiming to improve morbimortality rates. This article reports the case of a patient assisted by the Gynecology and Obstetrics Service of Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano whose clinical profile raised the diagnostic hypothesis of this entity, where the priority was the resolution of the patient's clinical condition and its stabilization.

Aims: To review the topic Amniotic Fluid Embolism and its implications in the experience and medical practice, associating with a case report of a patient whose subject was cited as a possible diagnosis.

Methods: The literature review was carried out with extensive research in database BVS, LILLACS, SCIELO and medical books, with the study and review of the patient's medical records.

Results: the results are nonspecific and of difficult consensus. There is not a patient material that could strengthen the diagnostic hypothesis such as C3 and C4 dosage or aspiration of material collected by aspiration of a pulmonary artery catheter, since only peripheral venous access was performed in the patient and the other exams were not requested.

Conclusions: Through this work we can conclude that despite a low incidence of classical presentation described in the literature, the clinical manifestations of Amniotic Fluid Embolism can be varied, and this differential diagnosis, as well as its investigation, are necessary in patients with the condition suggestive.

Keywords: puerperal hypotension, coagulopathy, Kristeller's maneuver, peripartum cardiomyopathy, amniotic fluid embolism, uterine trauma.

1. INTRODUÇÃO

Apesar de ser descrita na literatura médica como uma complicação obstétrica rara e por encontrar seu diagnóstico em critérios de exclusão, a Embolia por Líquido Amniótico (ELA) deve ser lembrada como importante diagnóstico diferencial nas complicações pós-parto que cursam com dispnéia, hipotensão, coagulopatia e choque por ser uma entidade de origem súbita, frequentemente fatal, cuja fisiopatogenia e instalação do quadro ainda não são consensualmente esclarecidas e possuir múltiplas apresentações clínicas. Vale ressaltar que a mesma pode ocorrer durante a gestação, causando risco para a gestante e para o feto.

Este artigo relata o caso de uma paciente do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) que, durante o parto vaginal de seu terceiro filho, cursou com hipotensão, sangramento vaginal importante, sinais de choque e hemólise evidente aos exames laboratoriais, onde foi questionada a hipótese diagnóstica de ELA.

A equipe médica do HCTCO adotou como prioridade a resolução do quadro apresentado pela paciente e a estabilização clínica da mesma, que evoluiu bem às medidas terapêuticas adotadas e recebeu alta hospitalar após 6 dias de internação. Sendo assim não prosseguiram com a conduta investigativa.

Neste artigo realizamos a exposição dos fatos que se sucederam na internação da paciente, com a discussão direcionada para revisão literária do tema Embolia por Líquido Amniótico, correlacionando esta entidade clínica com o quadro apresentado pela mesma.

2. OBJETIVOS

O objetivo desse artigo é revisar o tema Embolia por Líquido Amniótico e suas implicações na prática médica, associando com um relato de caso de paciente cujo tema foi citado como possível diagnóstico.

3. METODOLOGIA

Este artigo tem como metodologia um relato de caso com revisão literária. Foram feitos estudos de revisão de literatura médica sobre o tema, consultando 34 artigos e textos médicos em português e inglês, pesquisados através da biblioteca virtual em saúde, LILLACS, SCIELO e os livros médicos Obstetrícia Rezende 12ª edição e Tratado de Obstetrícia FEBRASGO.

A pesquisa para a revisão literária envolveu o estudo e compreensão dos temas embolia por líquido amniótico, hipotensão puerperal, coagulopatia, miocardiopatia periparto, trauma uterino e manobra de Kristeller, correlacionando estes assuntos e interpretando a relevância destes no relato de caso aqui exposto.

Foi realizada a análise do prontuário médico da paciente com autorização da direção do HCTCO para fins de pesquisa, tendo-se obtido acesso a dados da paciente, relatos de procedimentos pelos quais a mesma foi submetida, evoluções e prescrições médicas feitas pelo serviço de Ginecologia e Obstetrícia (GO) e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), resultados de exames laboratoriais e registros do serviço de enfermagem do HCTCO.

4. RELATO DO CASO

JCB, feminino, trinta anos, parda, lavradora, moradora do bairro de Vieira em Teresópolis RJ, gesta 3/ para 2/ aborto 0, gestante com idade gestacional estimada em 38 semanas e 3 dias, deu entrada no serviço de Ginecologia e Obstetrícia (GO) do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO) no dia 25/02/2016, sendo atendida às 11 horas da manhã, queixando-se de “perda de líquido” por via vaginal há cerca de 21 horas e dor em baixo ventre do tipo cólica, que se iniciou pela manhã do mesmo dia. Paciente nega comorbidades ou alergias.

Trouxe consigo exames de pré-natal: tipo sanguíneo O positivo, HIV e VDRL do dia 01 de agosto de 2015 negativos; ultrassonografia morfológica do dia 06 de novembro de 2015 sem alterações anatômicas evidentes. Demais exames sem alterações.

Ao exame físico os batimentos cardíacos fetais (BCF) estavam presentes, altura de fundo uterino de 38 centímetros, 3 metrossístoles em 10 minutos, feto em apresentação cefálica flutuante apresentando movimentação ativa, sem perda ao toque. Pressão arterial (PA)

120x70 mmHg. Ao toque vaginal não havia dilatação cervical importante. Foi dado o diagnóstico de trabalho de parto inicial e a mesma foi admitida pelo serviço.

A paciente foi mantida em observação, evoluindo estável ao trabalho de parto.

Às 23 horas e 20 minutos, paciente referiu perda de líquido. Ao exame movimentos fetais presentes, BCF 148 batimentos por minuto (bpm), ao toque orifício externo apresentando 0,5 cm de dilatação, comprimento do colo de 0 cm e dilatação de orifício interno 0,5 cm, saindo líquido claro e com grumos. Como conduta foi prescrito Misoprostol 25 miligramas (mg) via vaginal e a paciente foi mantida em observação.

Às 9 horas e 1 minuto do dia 26 de fevereiro de 2016 a paciente apresenta dilatação total. Encontra-se hipotensa (PA de 70x40 mmHg), relatando mal-estar e cefaléia. Estando pouco cooperativa no período expulsivo do feto, é realizada manobra de Kristeller. Feito glicose 50% EV e macronebulização com oxigênio 5 litros/minuto, além de hidratação com soro fisiológico aberto e ringer lactato com 10 unidades de Ocitocina, acrescentado a 05 unidades de Ocitocina intramuscular na coxa.

O parto, por via vaginal, aconteceu às 09 horas e 05 minutos do mesmo dia, dando à luz a um feto masculino de 50 centímetros de estatura, com peso de 3170 gramas, à termo, adequado para a idade gestacional (AIG), apresentando Apgar de 2/4/5/7. Há relato de presença de mecônio no líquido amniótico no momento do parto. Durante o trabalho de parto, evoluiu com sangramento de difícil controle e hipotensão. Realizada revisão do trato vaginal sem alterações evidentes.

Ao ser questionada, paciente nega uso de medicamentos ou drogas durante a gestação, relata hipotensão importante no segundo parto, que teria durado cerca de 24 horas e relata cirurgia abdominal prévia há 03 anos. Relato de conização por NIC 3 há alguns anos.

Paciente manteve labilidade de PA, oscilando entre 70x40 mmHg a 110x70 mmHg. Foi solicitado hemograma completo, coagulograma e enzimas cardíacas. O serviço cogitou solicitar uma gasometria arterial, entretanto o aparelho para leitura da gasometria não estava funcionando no dia. Realizada avaliação do serviço de Clínica Médica Feminino e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), que sugeriram aguardar resultado dos exames.

Às 10 horas da manhã houve um discreto aumento do sangramento vaginal. Foram feitos 4 comprimidos de Misoprostol por via retal. A PA da paciente no momento era de 100x60 mmHg. Há relato de melhora do estado geral da paciente.

Às 10 horas e 30 minutos foi realizada revisão do colo e canal vaginal, evidenciando pequena laceração das paredes vaginais. Os resultados dos exames laboratoriais foram hemácias 3,87 milímetros cúbicos, hematócrito 32,5%, hemoglobina 12,1%, leucócitos de 25000p/milímetros cúbicos com bastões a 0,4%. Não foi possível dosagem de enzimas e coagulograma devido hemólise, mesmo após serem feitas 04 coletas de sangue.

Às 11 horas do mesmo dia o serviço de Obstetrícia solicitou vaga na UTI questionando como hipótese diagnóstica "Embolia Amniótica". Foi relatado que a paciente apresentava quadro de hemólise com hipotensão e hematúria macroscópica. Foi solicitado radiografia de tórax, plaquetas, concentrado de hemácias e plasma. A radiografia foi realizada às 11 horas e 30 minutos. Segundo o relato do prontuário esta mostrava transparência pulmonar prejudicada, com imagem sugestiva de cardiomegalia, sendo interrogado miocardiopatia periparto. Paciente deu entrada na UTI e foram solicitadas 8 unidades de plaqueta.

Na admissão na UTI, encontrava-se eupneica em uso de macronebulização com oxigênio a 2 litros/minuto, saturação de oxigênio a 96%, frequência cardíaca 116bpm, temperatura axilar 37,9°C, hipocorada 1+/4+, aparelho respiratório apresentando murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios, frequência respiratória de 20 incursões respiratórias por minuto (irpm), PA 102x67mmHg e membros inferiores apresentando discreto edema. Restante do exame físico sem alterações. Como conduta foi aumentada a hidratação da paciente, iniciado levofloxacino e metronidazol devido relato de amniorrexe prematura e solicitado exames laboratoriais.

Às 14 horas do mesmo dia o serviço de GO foi chamado na UTI devido ao aumento do sangramento vaginal da paciente, acompanhado de taquicardia e hipotensão. Apresentava mucosa muito hipocorada e o sangramento vaginal era volumoso. Optaram pela hemotransfusão e a puérpera foi levada ao centro cirúrgico, sendo realizada revisão do colo, que apresentou microfissuras que foram suturadas, feita curetagem puerperal sem saída de material, e devido o sangramento vaginal e a hematúria macroscópica ainda se manterem, foi realizada uma laparotomia exploradora, evidenciando um útero contraído,

com ausência de lesão na bexiga ou de sangue na cavidade abdominal. Durante esse período no centro cirúrgico foram transfundidas 2 bolsas de sangue e 2 de plasma.

Na UTI ela manteve-se sonolenta, com queda do estado geral, entretanto lúcida e orientada, interagindo com o examinador, com Glasgow 14, hipocorada 2+/4+, saturando oxigênio a 96%, com ausculta pulmonar e cardíaca inocentes e apresentando abdome globoso, com peristalse diminuída e doloroso à palpação superficial e profunda. Manteve-se anêmica conforme hemograma do dia 27 de fevereiro de 2015 que mostrou hemácias 2,26mm³, hemoglobina 7,0% e hematócrito 19,5% e com contagem de plaquetas em 72000 milímetros cúbicos. Foi realizado hemoconcentrado sem intercorrências e com o tratamento adjuvante de suporte a paciente evoluiu com estabilidade hemodinâmica, sem queixas álgicas ou de dispneia.

Evoluiu normotensa, afebril, sem queixas e com ferida operatória de bom aspecto, recebendo alta hospitalar com diagnóstico de pós-parto vaginal no dia 02 de março de 2016, após 06 dias de internação hospitalar, onde permaneceu na UTI por 04 dias. Não foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial.

5. DISCUSSÃO

5.1. Definição e epidemiologia

Considerada uma síndrome clínica após uma publicação de Steiner e Lushbaugh em 1941, ainda em 1926, Meyer, chefe do laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de São Paulo já havia reportado um caso com descrição compatível ao que se define como ELA. [2] É definida como uma entidade clínica decorrente da embolização de líquido amniótico, que pode levar ao colapso cardiorrespiratório durante ou após o parto [1], seguido de sangramento materno devido Coagulação Intravascular Disseminada (CID). [16]

A incidência da forma clássica é de 1:8000 a 1:80000 partos, entretanto devido aos novos estudos que sugerem fortemente um amplo espectro de variação na sua apresentação clínica, acredita-se que a incidência seja ainda maior, com casos cuja repercussão clínica seria menos agressiva. [2-4]

Baseado nestes fatores, foi cogitada a hipótese diagnóstica de ELA na paciente em questão, que mesmo mantendo-se eupneica em ar ambiente apresentou episódios de hipotensão durante o trabalho de parto e sangramento importante no pós-parto, além de hemólise em quatro amostras de sangue colhidas. Dessa forma o serviço de GO acreditou em certo momento que este estado poderia compreender uma apresentação diversa de ELA.

5.2. Fatores de risco

Quanto às gestantes que teriam algum fator de risco, a literatura é controversa. Estatisticamente sugere-se que os fatores de risco seriam idade materna avançada, gestação de gemelares, parto cesariano, placenta prévia, desprendimento placentário, eclampsia e laceração cervical. [17,] . Ainda são apontados fatores como manobras intrauterinas, uso de ocitócitos para acelerar o trabalho de parto causando hipercontratilidade e abortamento induzido. [2]

A paciente era multípara, com 30 anos de idade e em gestação de feto único, sem sinal de injúria uterina na admissão hospitalar. Entretanto há relato de hipotensão no segundo parto, que também foi via vaginal, e necessária conização prévia. A mesma apresentou hipotensão, mal estar e cefaléia quando alcançou dilatação total, tendo sido realizada manobra de Kristeller, esta que pode causar trauma uterino ou laceração de canal vaginal [9], o que poderia expor uma área de entrada líquido amniótico na circulação materna. Também foram utilizados Ocitocina e Misoprostol como indutores do parto.

5.3. Fisiopatologia e Clínica

7.1 O líquido amniótico (LA) é composto por células e pêlos fetais, além de prostaglandinas diferentes de acordo com a idade gestacional. Ao tardar da gestação é maior o nível das prostaglandinas F e alfa, que são importantes causadoras de hipertensão e broncoespasmo. Também existe a presença de metabólitos do ácido araquidônico no LA, como bradicinina, endotelina e leucotrienos, com potente atividade de vasoespasmo, podendo esses componentes serem associados aos fenômenos embólicos. Deve-se também destacar a teoria que indica uma importância da ativação do sistema complemento como causador do quadro, devido aos baixos níveis de C3 e C4 nas amostras obtidas. Acredita-se que o sistema complemento levaria a ativação de fatores de coagulação, que evoluiria posteriormente a um quadro de coagulopatia. [2, 3]

Com isso o organismo materno reagiria à entrada de fluidos do LA na circulação materna, o que pode se traduzir clinicamente em desconforto respiratório, mal-estar, hipotensão, colapso cardiovascular e choque, que pode ser mais intenso em gestantes atópicas. [2] Pode-se encontrar ainda sintomas mais inespecíficos como cefaleia e náuseas, ou manifestações fetais como bradicardia. [7]

A apresentação clínica clássica consiste em dispnéia súbita e hipotensão. Com a progressão do quadro há liberação contínua de materiais inflamatórios que levaria a ativação de vias de coagulação com consequente sangramento e coagulopatia, além de choque, convulsões, tonteira e conseguinte parada cardíaca. [2-4]

Assim sendo, o quadro de ELA pode ser dividido em fenômenos cardíacos, respiratórios e na coagulopatia, mesmo que esta se manifeste apenas em espectro laboratorial. [2]

5.4. Diagnóstico e conduta

O diagnóstico é de exclusão e deve se basear principalmente na clínica apresentada pela paciente, junto aos dados de sua história. Deve-se ter como diagnósticos diferenciais tromboembolismo, anafilaxia, sepse, miocardiopatia periparto (que a pode cursar com disfunção do ventrículo esquerdo [10]), eclampsia, dissecção aórtica, desprendimento placentário, rotura uterina ou complicação do bloqueio anestésico neuroaxial. Alguns autores indicam a coleta e pesquisa de material através do cateter de artéria pulmonar, acreditando na correlação entre ELA e presença de células fetais possivelmente presentes

na amostra. Entretanto existem limitações técnicas quanto a esse tipo de procedimento. Não existem testes laboratoriais conclusivos. A dosagem dos níveis de C3 e C4 indicando diminuição sérica dos mesmos, pode apresentar boa sensibilidade e especificidade, mas ainda é necessário concluir estudos sobre a importância de sua implicação. [2, 4]

Mais importante que concluir o diagnóstico de ELA é iniciar o mais breve possível as medidas de suporte para a paciente e excluir causas mais prováveis de colapso cardiopulmonar como sepse e eclampsia, causas anestésicas como anafilaxia e causas de choque hemorrágico como atonia uterina ou rotura uterina [11] , tendo sido esta a conduta adotada na paciente aqui descrita.

Por ser uma entidade cuja fisiopatologia é multifatorial, tratamento do choque causado pela ELA é considerado de difícil manejo. Deve-se atentar para as causas do choque, que pode ser hemorrágico ou cardiogênico, uma vez que a hipertensão pulmonar secundária aos fenômenos embólicos pode causar comprometimento da função do ventrículo direito, esta que pode levar a insuficiência ventricular esquerda com consequente comprometimento dos fluxos coronariano e corporal. A presença hipertensão pulmonar está relacionada a pior prognóstico por apresentar fator de dificuldade para o suporte hemodinâmico. [11]

Não existe consenso quanto tratamento específico e os primeiros passos do manejo constam em lidar com os eventos agudos e procurar suporte. Se houver parada cardiorrespiratória indica-se o protocolo usual. Deve-se prestar atenção para oxigenação, estabilização hemodinâmica com acesso venoso periférico ou central, analisar indicação de intubação, procurar tecnologia de suporte como monitoramento cardíaco pouco invasivo. [2-6]

Se o quadro se iniciar com o feto intra-útero e o mesmo possuir maturidade pulmonar, é indicado a extração imediata do feto. [12]

Em casos onde haja falência cardíaca o uso de dopamina e epinefrina vem apresentando bons resultados, por essas drogas inotrópicas possuírem ação beta-adrenérgica. [13]

Foram descritas ainda outras condutas como circulação extra corpórea em caso grave que não respondia às medidas iniciais e contrapulsão com balão intra-aórtico em paciente que apresentava insuficiência de ventrículo esquerdo refratária. [29] Também já foram descritos

empregar plasmaferese e hemodiafiltração contínua para obliterar citocinas, estas que prejudicam as funções orgânicas da paciente, diminuindo os índices de morbidade. [7]

Alguns autores ainda sugerem uso de corticoterapia e uso de anti-histamínicos, uma vez que a ELA apresenta fenômenos semelhantes ao de reações de hipersensibilidade. Entretanto não há comprovação científica da eficácia desses métodos. [16]

Caso a paciente apresente sangramento, deve-se solicitar contagem de plaquetas. Estas estando abaixo se 50.000 milímetros cúbicos pode-se proceder com reposição de plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado. Muitos autores atribuem que o sucesso terapêutico em pacientes com coagulopatia grave é relacionado ao uso de crioprecipitado, sendo este rico em fatores de coagulação VIII e XIII, fator de Von Willebrand, fibrinogênio e fibronectina, uma glicoproteína que reforça a atividade do sistema retículo endotelial em remover toxinas e antígenos. [7]

6. CONCLUSÃO

Por ser uma entidade obstétrica rara, de diagnóstico controverso e com limitações quanto sua investigação, a ELA é muitas vezes subestimada como hipótese diagnóstica e geralmente quando interrogada no quadro clínico, a necessidade de seguir com medidas intervencionistas e de suporte para manter a vitalidade da paciente é mais importante do que seguir com a conduta investigativa. As formas de apresentação são variadas, pode acometer a mulher durante a gestação, no trabalho de parto ou no pós-parto e isso dificulta ainda mais o diagnóstico, o que corresponde ao risco materno e neonatal.

No caso apresentado encontramos uma paciente multípara, com 30 anos de idade com história prévia de injúria em colo uterino tendo realizado uma necessária conização por NIC 3 previamente. Há também o relato médico de realização de manobra de Kristeller por a paciente estar hipotensa e não colaborando com o período expulsivo do feto , manobra esta que constitui risco de rotura uterina, além do uso de indutores de parto como ocitocina e misoprostol que também são indicados como fator de risco para desenvolvimento de ELA. Fica assim questionado se esses eventos poderiam ter provocado algum tipo de trauma uterino ou laceração de canal de parto que possibilitaria a entrada de conteúdo do LA na circulação materna, ou se graças a essas condutas foi possível preservar a vitalidade do neonato e seguir com medidas terapêuticas que seriam necessárias para abordagem do quadro materno.

Quanto aos exames da paciente, a radiografia de tórax realizada após o parto teria mostrado uma possível imagem de cardiomegalia, sendo questionado assim miocardiopatia periparto, um diagnóstico diferencial de ELA, tendo em vista que as duas situações podem cursar com disfunção do ventrículo esquerdo. Entretanto no laboratório há evidências de anemia e plaquetopenia, além da hemólise constatada em quatro amostras de sangue, repercussão típica em pacientes que apresentam ELA.

Não foram necessárias medidas como ressuscitação cardiopulmonar ou uso de drogas inotrópicas. Sabe-se que as condutas adotadas pela equipe obstétrica de realizar revisão do canal vaginal e do colo e de suceder à laparotomia exploradora, de adoção de medidas de suporte, como hidratação, macronebulização com oxigênio, transfusão de bolsas de sangue, de hemoconcentrado e de plasma, bem como internação da paciente em unidade

de terapia intensiva foram eficazes para estabilizar o quadro e para a melhora clínica da paciente, que seguiu com alta hospitalar por decisão médica.

Fica assim exposta a importância de se conduzir com terapia adequada as entidades obstétricas que podem cursar com dispneia, hipotensão, coagulopatia e falência cardiovascular e pulmonar, tendo em vista considerar como diagnóstico diferencial destas a Embolia por Líquido Amniótico. Pode-se questionar a não investigação mais cautelosa da afecção da paciente aqui citada, mas deve-se felicitar as condutas adotadas pelos médicos do serviço para a estabilização da mesma, bem como a recordação da hipótese diagnóstica de ELA pela equipe, assunto este pouco abordado em nossa prática médica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha irmã, Dra. Livia Casa Monteiro Velasco, membro da equipe médica do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCTCO, que me indicou estudar o caso apresentado e por todo apoio durante a conclusão deste trabalho.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tratado de Obstetrícia FEBRASG - Editora REVINTER, Reimpressão 2001 – página 85.
2. Edmilton Pereira de AlmeidaI; Maria Antônia Campos AlmeidaII; Lígia Menezes do AmaralIII; Cleber Soares JúniorIV; et al - Embolia pulmonar por líquido amniótico. Relato de caso e revisão da literatura. - Rev. bras. ter. intensiva vol.19 no.2 São Paulo Apr./June 2007 disponível em http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200017
3. LOCKSMITH, Gregory J. - Amniotic fluid embolism. - Obstetrics and gynecology clinics of North America, v. 26, n. 3, p. 435-444, 1999.
4. DAVIES, Sharon. - Amniotic fluid embolus: a review of the literature. - Canadian journal of anaesthesia, v. 48, n. 1, p. 88-98, 2001.
5. *García, Raydel et al - Embolismo de líquido amniótico: mitos y realidades etiopatogénicas de un síndrome potencialmente fatal Rev. Arch Med Camagüey Vol19(5)2015 - Cuba
6. *Aumaguer, José et al Embolismo del líquido amniótico vs hipertensión pulmonar primaria. Presentación de un caso - Rev Cubana Obstet Ginecol 2007;33
7. Carlos Peña Coto - EMBOLISMO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO - Vol. 31 (2), Setiembre 2014. ISSN 1409-0015 Medicina Legal de Costa Rica - Edición VirtualVol
8. MONTENEGRO, Carlos A. B.; REZENDE, Jorge de F. – Rezende Obstetrícia – Editora Guanabara Koogan, décima segunda edição, 2013, página 43
9. Souza, Ana Maria et al Práticas na assistência ao parto em maternidades com inserção de enfermeiras obstétricas, em Belo Horizonte, Minas Gerais 2016;20(2):324-331
10. Roberto de Cleva; Ronaldo Pinheiro; Pedro Gregório Mekhitarian; Ricardo Mazzieri; et al - Cardiomiopatia Periparto. Análise Crítica da Imunossupressão - Arquivos Brasileiros de Cardiologia vol.70 n.4 São Paulo Apr. 1998 disponível em http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000400008
11. William H, Noble JSA. - Amniotic fluid embolus. - Can J Anaesth. 1993;40:971-80
12. Bruno Carvalho Cunha de Leão; Yerkes Pereira e Silva - Embolia por líquido amniótico – Revista Médica de Minas Gerais, volume 19 3 suppl.1
13. O'Shea AMB, Fcarcsi E, Sunil MD. - Amniotic fluid embolism. - Int Anesthesiol Clin. 2007;45(1):17-28.
14. Hsieh YY, Chang CC, Li PC. - Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. - Am J Obstet Gynecol. 2000;183:496-7.
15. *Iglesia, Raul et al Embolismo de líquido amniotico. A propósito de un caso - Revista Cubana de Anestesiologìa y Reanimaciòn .2010; 9(3)223-231 .
16. Peitsidou A, Peitsidis P, Tsekoura V, Spathi A, Tzaneti A, Samanta E, *et al*. Amniotic Xuid embolism managed with success during labour: report of a severe clinical case and review of literature. Arch Gynecol Obstet. 2008;277:271-5.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGAOS

UNIFESO

EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

HYPERTENSIVE EMERGENCIES

ARTHUR ROCHA COUZI TEIXEIRA PINTO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Mario Castro Alvarez Perez

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: As emergências hipertensivas representam um grave problema de saúde pública, dada a sua elevada morbimortalidade. Diversas são as formas de sua apresentação clínica, sempre caracterizada pela existência de lesão aguda em órgãos-alvo, o que se constitui numa ameaça iminente à vida dos pacientes.
Objetivos: Esse trabalho tem como objetivo apresentar e discutir o contexto representado pelas emergências hipertensivas, destacando a importância de se estabelecer seu diagnóstico precoce, a fim de instituir rapidamente o tratamento adequado e, dessa forma, reduzir sua elevada morbimortalidade.
Métodos: Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica que reuniu artigos nacionais e internacionais sobre a temática, além de livros-texto referentes ao tema. Tais artigos foram pesquisados nas plataformas SciELO e PubMed, na literatura médica pertinente e nas publicações do Ministério da Saúde. Foram utilizados descritores associados ao termo "emergência hipertensiva'.
Resultados: A revisão procedida na literatura forneceu importantes dados para a construção desta atualização sobre as emergências hipertensivas. Dados epidemiológicos, manifestações clínicas, abordagem diagnóstica e tratamento de 8 tipos de emergência hipertensiva são apresentados.
Conclusão: A presente revisão confirma a relevância da temática em apreço, destacando o grande impacto do reconhecimento precoce e tratamento imediato das emergências hipertensivas sobre a probabilidade de sobrevida dos pacientes afetados.

Descritores: emergência hipertensiva; hipertensão arterial sistêmica; acidente vascular encefálico; síndrome coronariana aguda; dissecção aguda de aorta.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive emergencies constitute a severe public health problem due to its high morbidity and mortality. There are several clinical presentations, all of them being marked by end-organ injuries that impose an imminent risk of death to affected patients.

Aims: This study aims to present and discuss the context represented by hypertensive emergencies, highlighting the importance of establishing its early diagnosis, in order to institute promptly the appropriate treatment and, thus, reduce its high morbidity and mortality.

Methods: An extensive search was conducted on medical literature, resulting in the identification of several papers on the issue. Such articles were searched on SciELO and PubMed databases through the use of keywords related to "hypertensive emergency". Brazilian Health Ministry publications on the issue were also searched.

Results: The conducted review brought important data to the work-up of this update on the theme. Epidemiological data, clinical presentations, diagnostic work-up and treatment of eight types of hypertensive emergencies are presented.

Conclusion: The present review confirms the relevance of the matter, highlighting the great impact of early diagnosis and immediate treatment on the survival rate of affected patients.

Keywords: hypertensive emergency; systemic arterial hypertension; stroke; acute coronary syndrome; acute aortic dissection.

1. Introdução

As crises hipertensivas podem ser subdivididas em urgências e emergências hipertensivas. Nas chamadas urgências hipertensivas, a elevação da PA não se encontra associada à presença de lesões em órgãos-alvo, embora exista risco considerável de evolução para uma emergência nos dias subsequentes. Nas emergências hipertensivas, existem lesões agudas em órgãos-alvo, com risco iminente de morte, necessitando-se de redução imediata da PA preferencialmente através do uso de anti-hipertensivos parenterais. Portanto, o seu pronto reconhecimento e abordagem terapêutica são medidas fundamentais, no sentido de controlar e/ou prevenir suas severas consequências.

2. Objetivo

Esse trabalho tem como objetivo apresentar e discutir o contexto representado pelas emergências hipertensivas, destacando a importância de se estabelecer seu diagnóstico precoce, a fim de instituir rapidamente o tratamento adequado e, dessa forma, reduzir sua elevada morbimortalidade.

3. Metodologia

Foram pesquisados, nas plataformas SciELO e PubMed, nas publicações do Ministério da Saúde e na literatura médica pertinente, trabalhos relacionados à temática emergência hipertensiva, sendo utilizados os seguintes descritores: “emergência hipertensiva”; “hipertensão arterial sistêmica”; “encefalopatia hipertensiva”; “hipertensão acelerada maligna”; “acidente vascular encefálico isquêmico”; “acidente vascular encefálico hemorrágico”; “hemorragia subaracnoide”; “edema agudo de pulmão hipertensivo”; “síndrome coronariana aguda”; ”dissecção aguda de aorta”; “eclampsia”; ”pré-eclâmpsia” e “crise do feocromocitoma”.

4. DESENVOLVIMENTO

Em comum a todas as diferentes formas de emergência hipertensiva, existe a presença de lesão e/ou disfunção aguda de órgãos-alvo da HAS. Tais agressões podem ocasionar graves transtornos cardiovasculares. Ao longo das próximas seções deste trabalho, serão discutidos os aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e prognóstico de 8 tipos de emergência hipertensiva.

4.1. Encefalopatia Hipertensiva

Situação clínica que se caracteriza por um aumento súbito e intenso da PA sistêmica ocasionando lesão cerebral aguda e progressiva, que resulta na instalação de manifestações neurológicas graves associadas à presença de hipertensão intracraniana, fazendo-se necessária redução pressórica imediata com anti-hipertensivos por via parenteral [1].

Em pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), a condição se manifesta geralmente com níveis pressóricos bastante elevados. Contudo, naqueles previamente normotensos em que se instalou alguma afecção aguda, pode vir à tona com níveis tensionais menos acentuados, porém suficientes para ultrapassar o limite superior da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral [1 2].

Para elucidar os mecanismos envolvidos na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, é preciso compreender a relação mantida entre a pressão de perfusão cerebral (PPC) e a resistência cerebrovascular (RCV). Conceitualmente, a PPC representa o gradiente pressórico que sustenta a existência de fluxo sanguíneo cerebral, sendo, por definição, a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC). Quando acontece uma elevação na PPC – em geral devido ao aumento da PAM – , a RCV aumenta com a finalidade de proteger a vascularização encefálica de um hiperfluxo local e consequente edema cerebral; de outro modo, caso ocorra uma diminuição da PPC, mecanismos autorregulatórios levam a uma diminuição da RCV, protegendo o paciente da instalação de uma isquemia tecidual. Esta relação permite que o fluxo sanguíneo se mantenha constante apesar das variações na PAM [1 3 4].

As manifestações clínicas associadas à encefalopatia hipertensiva surgem quando aumentos abruptos da PPC possuem intensidade suficiente para exceder o limite superior da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, levando à instalação de hiperfluxo cerebral, que resulta na exsudação de fluido para o interstício e, por consequência, formação de edema cerebral e hipertensão intracraniana [1 4 5].

Em indivíduos hipertensos, a curva da autorregulação do fluxo sanguíneo tecidual é sabidamente desviada para a direita em relação à curva de pacientes normotensos, o que significa que estes toleram melhor elevações pressóricas transitórias, embora, de forma contrária, uma redução inapropriada da PPC pode levar a um prejuízo de irrigação tecidual, ocasionando o aparecimento de áreas isquêmicas [1 3].

O quadro clínico apresentado pelos pacientes em encefalopatia hipertensiva começa com cefaleia (frontoccipital ou holocraniana) diária, habitualmente pior ao acordar pela manhã. Em seguida, a síndrome de hipertensão intracraniana se estabelece de forma insidiosa e progressiva nos dias subsequentes, surgindo náuseas, vômitos e alteração do nível de consciência, manifestando-se este último por sonolência, torpor ou até coma, além da ocorrência de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas [1 3 5].

Os principais achados clínicos em pacientes portadores desta emergência hipertensiva incluem hiperreflexia, sinal de Babinski bilateral e mioclonias. Nesse contexto, a fundoscopia é parte mandatória do exame físico, devido à possível associação

com hipertensão acelerada-maligna, condição causadora de neurorretinopatia em graus variáveis, especialmente papiledema [2 4].

Os principais diagnósticos diferenciais a serem questionados em vigência dessa emergência hipertensiva são as doenças cerebrovasculares, condições que cursam com elevações da PA e alteração do estado de consciência[1 6].

A droga mais utilizada para o tratamento dessa emergência hipertensiva no Brasil é o nitroprussiato de sódio, fármaco que possui efeito vasodilatador potente, tanto arterial quanto venoso, e tem meia-vida curta, ou seja, produz efeito rápido quando administrado, efeito esse que é rapidamente cessado quando suspensa a administração. Deve ser feito em infusão contínua com a dose de 0,3 a 10 mcg/kg/min [6], sendo procedidos aumentos da velocidade de infusão de acordo com a resposta pressórica do paciente. Apesar do seu efeito vasodilatador cerebral ser potencialmente prejudicial ao quadro de edema apresentado, sua eficácia hipotensora se sobrepõe a este fato [6].

Para o tratamento da encefalopatia hipertensiva, existem outras drogas que são consideradas tão eficazes quanto o nitroprussiato de sódio, sendo ainda mais seguras; entre elas, são incluídas a nicardipina (bloqueador de canais de cálcio) e o labetalol (bloqueador dos receptores adrenérgicos alfa e beta). Entretanto, além do custo mais elevado, esses fármacos ainda são pouco disponíveis no nosso meio [6].

A meta da terapia anti-hipertensiva na fase aguda do tratamento da condição é a redução de até 25% da PAM na primeira hora¹ de tratamento. Após essa fase, caso o paciente esteja estável hemodinamicamente (perfusão tecidual adequada), deve-se reduzir sua PA até cerca de 160 x 110-100mmHg nas próximas duas a seis horas de seguimento[1]. Em seguida, a instituição de terapia anti-hipertensiva de manutenção deve ser procedida nas próximas 24 a 48 horas, inserindo fármacos por via oral (p.ex., um inibidor da ECA), enquanto se reduz gradualmente a infusão do nitroprussiato de sódio. Em geral, a infusão desse agente pode ser suspensa ao alcançar-se uma PA alvo de 135 x 85-90mmHg[1].

4.2. Hipertensão Acelerada-Maligna

Esta condição representa uma forma grave de doença hipertensiva que pode cursar com acometimento multissistêmico, sendo primeiramente lesados, em função dos altos níveis pressóricos, os vasos da retina e os rins. Quando a doença não se apresenta de forma complicada – isto é, não há perda aguda/subaguda da função renal ou sintomas cardiovasculares importantes –, ela pode ser tratada como urgência hipertensiva com fármacos por via oral. No entanto, nos casos mais graves, deve ser encarada como emergência hipertensiva, sendo tratada com anti-hipertensivos por via parenteral [7 8].

A divisão dos pacientes em grupos distintos era baseada na análise do exame do fundo de olho através da classificação de Keith-Wagener, sendo considerado o

diagnóstico de hipertensão maligna quando havia a presença de papiledema (retinopatia grau IV) e de HAS acelerada, na presença de exsudatos e hemorragias (retinopatia grau III). Contudo, observou-se ao longo do tempo que a morbimortalidade de ambas condições não tem distinção significativa, optando-se, então, pela junção das condições numa nomenclatura única [5].

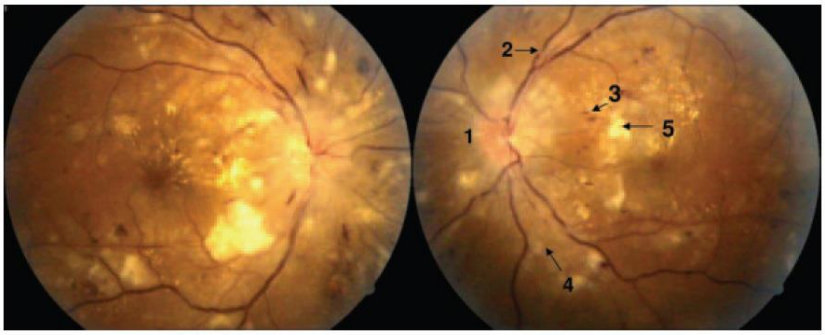


Figura 1. Fundoscopia ilustrando a retinopatia hipertensiva grau IV. Pode ser visto papiledema (1), cruzamento arteriovenoso (2), hemorragias em chama de vela (3), exsudatos moles (4) e duros (5) [9].

A fisiopatologia básica da HAM tem como evento inicial a lesão vascular dos pequenos vasos sanguíneos, causada seja pela existência de grave e cônica elevação dos níveis tensionais, seja por uma súbita elevação pressórica. A agressão endotelial destes vasos provoca intensa proliferação miointimal, que é mediada por citocinas inflamatórias indutoras de crescimento e divisão celular, levando ao aparecimento do padrão de arteriosclerose hiperplásica, fato que pode ser explicado como um processo de reparação da necrose fibrinoide provocada e por vezes encontrada [6 7].

Estas alterações quando estabelecidas nas arteríolas renais provocam isquemia local e, consequentemente, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que coloca a doença em um ciclo vicioso, caracterizado por agravamento da HAS (com níveis tensionais geralmente superiores a 220 x 120mmHg), lesão vascular, isquemia renal e maior ativação do SRAA, cuja evolução natural cursa com alta letalidade [6 7].

Clinicamente, os pacientes com HAM podem estar assintomáticos ou apresentar cefaleia, alterações visuais, náuseas, vômitos e fraqueza. Conforme assinalado, o envolvimento renal é comum, tendo apresentação variável de acordo com a intensidade da doença, manifestando-se desde proteinúria não nefrótica e hematúria microscópica até perda significativa da função renal. A natriurese pressórica intensa é estabelecida em resposta à HAS grave e resulta em hipovolemia e hipotensão arterial postural, por vezes acompanhadas de manifestações clínicas e laboratoriais de hipocalemia [5 6 7].

Algum grau de emagrecimento pode ocorrer, sendo devido tanto à depleção de volume provocada pela excessiva perda de sódio e água, quanto pela isquemia muscular. Além disso, como as lesões vasculares tornam a passagem do sangue mais estreita e

danificada, pode ocorrer hemólise e icterícia surgindo como consequência uma anemia (hemolítica) de origem microangiopática. Eventualmente, há envolvimento cardiovascular e/ou neurológico, o que confere um grau de maior gravidade à doença [5 6 7].

O tratamento deve ser estabelecido de acordo com a forma como a doença se apresenta, nas formas complicadas já descritas anteriormente devem ser tratadas como verdadeiras emergências hipertensivas, necessitando de internação para administração de anti-hipertensivos por via parenteral. A função renal deve ser monitorizada, observando-se os níveis séricos de eletrólitos e o balanço hídrico do paciente, já que é comum que este se encontre hipovolêmico [5 6].

O fármaco de escolha para o tratamento da HAM é o nitroprussiato de sódio, que, aqui também, deve ser administrado em infusão contínua numa dose entre 0,3 e 10 mcg/kg/min [6]; dependendo da resposta alcançada, a dose ofertada deve ser aumentada, objetivando-se uma redução da PA entre 20 e 25% do valor da PAM inicial na primeira hora de tratamento, não sendo reduzida a PA diastólica para menos de 100 a 110 mmHg [2]. Após o controle pressórico inicial, a PA deve ser reduzida gradativamente, ao longo de 2 ou 3 dias, com medicações administradas por via oral, de um modo geral, dá-se preferência ao uso de um inibidor da ECA, como o captopril [3 5].

4.3. Acidente Vascular Encefálico (AVE)

A monitorização rigorosa da PA se faz necessária em ambos os tipos de AVE – isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH), seja intraparenquimatoso ou subaracnoide (HSA) –, evitando tanto reduções pressóricas inapropriadas quanto elevações acentuadas, ambas prejudiciais no curso da doença. Adiante neste tópico, estas condições serão definidas detalhadamente e sua abordagem como emergência hipertensiva devidamente elucidada [2 10].

4.3.1 Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI)

É responsável por 85% dos casos de AVE, sendo decorrente da obstrução aguda de uma artéria intracraniana, o que causa isquemia encefálica. A área encefálica afetada evolui com infarto, manifestando-se clinicamente como um déficit neurológico focal de início súbito e persistente por mais de 24 horas. A oclusão arterial assinalada pode ter como origem um evento embólico (mais comum) ou trombótico [2 10 11].

A HAS presente a longa data é o principal fator de risco associado à instalação de um AVE, fato que resulta tanto da agressão direta do estresse hemodinâmico sobre as pequenas artérias – resultando em lesões arteriais obstrutivas (espessamento hialino da camada média) –, quanto da sua influência na formação de placas ateroscleróticas, lesões estruturais determinantes da evolução da doença [2 10 11].

A fisiopatologia do evento isquêmico consiste, assim, na obstrução total ou parcial de uma artéria encefálica, levando a uma hipoperfusão da área previamente irrigada pela mesma, com consequente diminuição da oferta de oxigênio para o tecido adjacente. Quando o evento isquêmico se prolonga ou se agrava, ocorre inevitavelmente o infarto do tecido encefálico afetado, instalando-se edema citotóxico e vasogênico no local [10].

Contudo, há que se ressaltar que, antes que a área total de infarto cerebral se estabeleça, a circulação arterial adjacente tenta suprir as áreas isquêmicas que ainda não evoluíram para necrose, mantendo-as viáveis através do estabelecimento de um fluxo sanguíneo colateral; essa região isquêmica, mas viável, é denominada penumbra isquêmica. É importante notar que, apesar do fluxo sanguíneo reduzido no local, esta área se mantém viável às custas de elevada extração de oxigênio [10 11].

Dessa forma, para a manutenção de uma área de penumbra isquêmica, o fluxo sanguíneo colateral é fundamental, sendo este diretamente determinado pela pressão de perfusão cerebral. Como esta pressão resulta da diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana demonstra a importância do controle pressórico rigoroso no AVEI. Reduções inadequadas da PA pioram a extensão da isquemia estabelecida, ao passo que elevações acentuadas podem transformar as áreas infartadas em um evento hemorrágico [6 10 11].

O quadro clínico associado às chamadas síndromes isquêmicas encefálicas varia de acordo com a artéria e a área encefálica comprometida. Sinais como hemiplegia, hemiparesia, disartria, alterações visuais (hemianopsias ou quadrantanopsias) e afasia de início súbito são característicos [10].

Para o diagnóstico do AVEI é fundamental que se investigue prontamente todo paciente com déficit neurológico de instalação abrupta e persistente por período superior a uma hora (intervalo de tempo em que a maior parte dos ataques isquêmicos transitórios se resolvem). Para que a investigação seja confiável, é fundamental a realização de uma TC de crânio sem contraste, com a finalidade de, inicialmente, afastar a presença de um AVEH, permitindo que a conduta correta seja traçada a partir deste ponto [10 12].

Nas primeiras horas após a instalação do AVEI, a TC de crânio normalmente não mostra qualquer anormalidade; isto é, nessa fase, o AVEI ainda não tem expressão radiológica. Após 24 a 72 horas, uma área hipodensa (decorrente de edema cerebral) passa ser visualizada com maior facilidade [11].

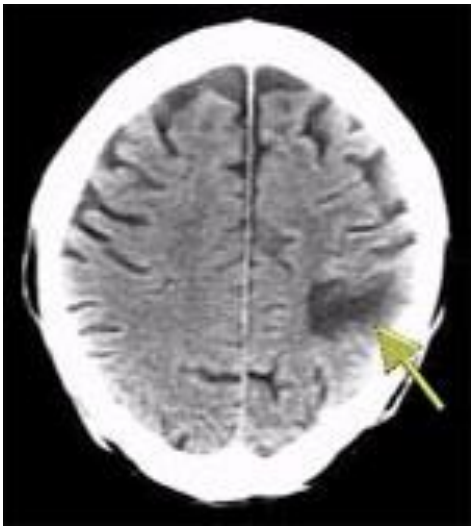


Figura 2: TC sem contraste. Seta mostrando área hipodensa referente à isquemia cerebral [13].

A definição da etiologia do AVEI muitas vezes não altera o tratamento agudo. Contudo, a identificação da causa do quadro é essencial para a redução do risco de recorrência. [6 10 12].

A HAS vigente somente deve ser tratada quando se atingem valores excessivamente elevados ou quando se encontra associada à outra emergência hipertensiva. A meta pressórica deve ser individualizada de acordo com a realização ou não da terapia trombolítica no paciente [6].

Naqueles não candidatos a tal terapia, anti-hipertensivos venosos devem ser administrados quando a PA sistólica se encontra maior que 220 mmHg, se a PA diastólica é maior que 120 mmHg ou caso a PAM seja superior a 130 mmHg. Nesses casos, a redução desejada dos níveis tensionais deve ser de 15 a 20% da PAM inicial, atingindo-se este valor ainda nas primeiras 24 horas. Passadas as primeiras 24 horas, estando o quadro mais estável, os indivíduos previamente hipertensos podem ter seu tratamento anti-hipertensivo oral reiniciado, desde que não haja contraindicações específicas [1 6 12].

Quando a trombólise estiver indicada, o controle pressórico se revela indispensável quando a PA inicial é maior que 185/110mmHg, visando a uma redução para valores menores que 180/105mmHg nas primeiras horas [6 12].

O fármaco anti-hipertensivo de escolha neste contexto é o nitruprussiato de sódio, que deve ser administrado em infusão contínua na dose de 0,3 a 10 mcg/kg/min, sendo procedidos reajustes da velocidade de infusão de acordo com a resposta pressórica do paciente. O labetalol também se demonstra eficaz para este fim. Entretanto, dada sua baixa disponibilidade em nosso meio, esse fármaco é pouco utilizado [6].

Medidas específicas para o tratamento da oclusão arterial aguda com trombolíticos intravenosos devem ser cuidadosamente analisadas e procedidas de acordo com rígidos

critérios de inclusão e exclusão, quando sua administração puder ser realizada em até 4,5 horas após a instalação do quadro agudo, embora sejam mais eficazes quando aplicadas nas primeiras 3 horas após início do quadro [10 11].

Após a fase aguda, a anticoagulação oral plena é realizada cronicamente como medida preventiva em casos de AVE de origem cardioembólica, enquanto que o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser mantido por tempo indeterminado nos casos com eventos embólicos de origem arterial. A PA deve ser devidamente controlada com anti-hipertensivos orais. A reabilitação com fisioterapia motora associada à fonoterapia (fonoaudiologia), quando indicado, deve ser instituída o mais breve possível, para melhor recuperação do paciente e redução das sequelas neurológicas [10].

4.3.2. Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH)

A hemorragia intracraniana é classificada de acordo com o local atingido e a patologia vascular que a desencadeou. A hemorragia intraparenquimatosa é o tipo mais frequente, em segundo lugar, encontra-se a hemorragia subaracnoide [10 11 14].

A hemorragia intraparenquimatosa possui alto índice de letalidade (50%)[11], nessa condição, a lesão crônica causada pela doença hipertensiva resulta na formação de aneurismas na parede de pequenas artérias perfurantes do encéfalo, as mesmas acometidas pelo AVE lacunar, o que leva a uma maior fragilidade da parede do vaso e, posteriormente, sua eventual ruptura durante um pico hipertensivo. A região mais acometida é a dos núcleos da base (especialmente o putâmen), tálamo, cerebelo e ponte [10].

O extravazamento de sangue no local causa um hematoma com edema vasogênico ao seu redor, elevando agudamente a pressão intracraniana (PIC). A hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva evolui de maneira rápida, em cerca de 30 a 90 minutos [10], apresentando-se clinicamente como um quadro de cefaleia intensa, de início súbito, com redução progressiva do nível de consciência [10 11].

A presença de um rebaixamento acentuado do nível de consciência em associação a um déficit neurológico focal de início súbito sugere que o provável AVE é do tipo hemorrágico. Entretanto, como essa correlação carece de elevada especificidade, a realização de uma TC de crânio sem contraste ainda é imprescindível para sua diferenciação com o AVEI [14 15].

Figura 3: TC sem contraste demonstrando área hiperdensa correspondente ao evento hemorrágico agudo. Imagem extraída do artigo Desenvolvimento de uma metodologia computacional para análise do fluxo cerebral utilizando tomografia computadorizada dinâmica[13].

O tratamento do AVEH deve ser preferencialmente realizado em uma unidade de terapia intensiva, devendo ser procedida monitorização invasiva da PAM e da PIC. A avaliação do estado de consciência do paciente é essencial, podendo ser necessário proceder intubação orotraqueal e ventilação mecânica, para assegurar-se a manutenção das vias aéreas pérvias. Caso haja algum sinal de HIC na TC (desvio de linha média), a instituição hiperventilação estará indicada, assim como a terapia osmótica com manitol e posicionamento da cabeceira do leito elevada a 30º. Essas medidas visam ao controle da PIC, para que se consiga uma pressão de perfusão craniana (PPC) adequada. A meta é que se mantenha uma PPC maior que 60 mmHg [6 10 15].

No tratamento tem sido considerado que o tratamento anti-hipertensivo deve ser iniciado caso a PAM se encontre acima de 130mmHg ou a PA sistólica (PAS) acima de 180mmHg, objetivando-se manter uma hipertensão arterial sistêmica leve (em torno de 160 x 90mmHg)[1 2 15]. Entretanto, segundo as *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage* (AHA/ASA) de 2015, para os pacientes com hemorragia intraparenquimatosa que apresentam PAS entre 150 e 220mmHg e sem contra-indicação ao tratamento agudo da PA, a redução aguda da PAS para 140 mmHg é segura e pode ser eficaz [14].

Os fármacos preferencialmente utilizados nesse contexto são nitruprussiato de sódio, labetalol, metoprolol e nicardipina, devendo ser administrados através de infusão contínua, monitorizando-se a PA a cada 5 minutos e mantendo-se uma PPC maior que 60 mmHg. Caso não haja suspeita de elevação da PIC, a monitorização da PA pode ser feita a cada 15 minutos [6].

A hemorragia subaracnoide (HSA) ocorre na maioria das vezes em decorrência da ruptura de um aneurisma sacular na maioria das vezes se localiza no polígono de Willis. Após a ruptura do aneurisma, o sangue atinge o espaço subaracnoide, elevando a PIC acentuadamente, o que se expressa clinicamente através de uma cefaleia súbita excruciante, gerando a clássica descrição pelo paciente "a pior dor de cabeça que já senti na vida", seguida de perda transitória do nível de consciência (síncope). A presença de rigidez de nuca e vômitos são comuns, explicados pela irritação meníngea (química) provocada pelo sangue[10 11 16].

A PA geralmente se encontra elevada assim como a temperatura corporal. Com a evolução do quadro, o sangue extravascular presente no local pode ocasionar vasoespasmo das artérias do polígono de Willis, complicação esta que pode remeter a sequelas neurológicas permanentes [10 11].

O quadro clínico pode sugerir o diagnóstico de AVEH intraparenquimatoso, em especial devido à sua maior frequência. Contudo a realização da TC sem contraste consegue evidenciar sangue no espaço subaracnoide, estabelecendo o diagnóstico de HSA em 95% dos casos [10 11].

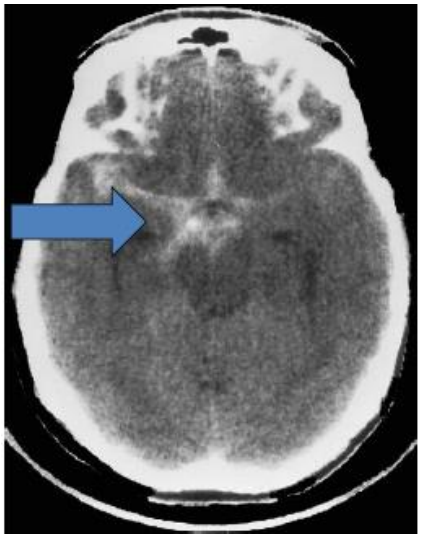


Figura 4: TC sem contraste demonstrando hipedensidade correspondente à presença de sangue nas cisternas basais [17].

Idealmente, o paciente deve ser internado na unidade de terapia intensiva, devendo ser avaliado imediatamente por um neurocirurgião. O tratamento clínico é direcionado principalmente à manuntenção das vias aéreas e controle da HAS. Embora o grau de controle da HAS no caso de HSA ainda não tenha alcançado consenso na literatura, é fato que uma PAS acima de 160mmHg está relacionada com uma maior probabilidade de ressangramento do aneurisma [6 10 11].

No paciente com aneurisma roto que se mantém acordado durante a evolução da HSA, a PA deve ser controlada com nimodipina, labetalol ou esmolol, reduzindo-se a PA para níveis normais. Apesar de não ter sido comprovada a diminuição da incidência de vasoespasmo através do uso da nimodipina, o uso deste fármaco está indicado com o propósito de buscar prevenir a ocorrência de lesões isquêmicas [6 10].

4.4. Edema Agudo de Pulmão Hipertensivo

É caracterizado pela transudação de líquido contido nos capilares pulmonares para o interior dos espaços alveolares em resposta ao aumento da pressão hidrostática intravascular, decorrente, na maioria das vezes, de uma falha da função diastólica do coração frente a um episódio de crise hipertensiva aguda[11].

O aumento súbito da PA geralmente se correlaciona com um aumento da resistência vascular periférica, o que causa uma elevação significativa da pós-carga de ventrículo esquerdo (VE), levando à instalação de uma insuficiência aguda de tal câmara. Dessa forma, ocorre um atraso no relaxamento das fibras ventriculares, resultando em uma redução da complacência ventricular esquerdo e num menor enchimento diastólico local. Todos esses fatores elevam a pressão diastólica final de VE, que é transmitida retrogradamente para os capilares pulmonares, resultando na transudação de líquidos para o espaço alveolar [6 18].

Clinicamente, o paciente com esta emergência hipertensiva se apresenta em franca taquidispneia, de início súbito e rápida evolução, estando associada taquicardia e hipoxemia grave. Se o edema pulmonar não for prontamente tratado, o paciente passa expelir um fluido róseo e espumoso através de sua tosse, se tornando cianótico. Na ausculta respiratória, podem ser identificados estertores e sibilos, estes últimos em resposta à compressão peribrônquica que se estabelece (pelo edema local)[6 10 11].

O tratamento do edema agudo de pulmão (EAP) tem como objetivos principais aliviar imediatamente os sintomas de dispneia, oferecer suporte ventilatório ao paciente, reverter as alterações hemodinâmicas causadoras da congestão aguda – por consequência, erradicando o edema pulmonar – e, por último, investigar e tratar as causas que levaram o paciente à descompensação cardíaca [6 10].

Suporte ventilatório, na forma de ventilação não invasiva, deve ser oferecido prontamente ao paciente, com os intuitos de melhorar a troca gasosa e reduzir a pós-carga de VE através da pressurização do tórax, reduzindo o retorno venoso e, com isso, a congestão pulmonar. Além desta medida, fármacos devem ser oferecidos por via parenteral, para que se consiga a reversão do quadro congestivo e dos respectivos sintomas o mais rápido possível [6 10 11].

A furosemida deve ser administrada por via intravenosa na dose incial de 0,5 a 1mg/kg (em média 40 a 80mg)(6), repetida conforme a resposta do paciente. Seu efeito diurético somado à venodilatação sistêmica causada quando o fármaco é administrado por essa via levam a uma redução significativa da pré-carga, melhorando o quadro congestivo do paciente [6].

A morfina tem como benefícios a redução da sensação de desconforto respiratório e da ansiedade do paciente, bem como da frequência cardíaca, pré-carga e, em menor intensidade, da pós carga de VE, eventos que conjugados levam à diminuição do consumo miocárdico de oxigênio e da congestão pulmonar. Esse fármaco pode ser administrado na dose de 2 a 5mg, por via intravenosa, a cada 5 a 30 minutos [6], conforme a resposta clínica [6].

A ação anti-hipertensiva do tratamento pode ser seguida através da administração intravenosa contínua de nitroglicerina, agente que atua predominantemente como vasodilatador venoso, resultando, portanto, em redução da pré-carga cardíaca, com subsequente redução da congestão pulmonar e do consumo miocárdico de oxigênio. [6 10].

Inicialmente, a infusão de nitroglicerina deve ser ajustada para uma dose entre 5 e 10 mcg/min, reajustada em intervalos de 3 a 5 minutos até que se obtenha a resposta adequada, respeitando-se a dose máxima de 100 a 200mcg/min [6]. Em casos de hipertensão grave, refratária ao uso dos medicamentos descritos, soma-se como opção terapêutica o nitroprussiato de sódio, na dose de 0,3 a 10 mcg/kg/min [6].

4.5. Síndrome Coronariana Aguda (SCA)

Frequentemente, casos de síndrome coronariana aguda são acompanhados de elevações dos níveis tensionais, podendo ser este fator predisponente a ou decorrente do transtorno coronariano agudo – frente a um evento isquêmico, o miocárdio produz um reflexo mediado pelo sistema nervoso autônomo simpático, liberando catecolaminas e ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que produz aumento tanto da frequência cardíaca quanto da PA [2 10 11].

Mais comumente, porém, a HAS representa fator etiopatogênico responsável pela instalação da SCA. A HAS resulta em aumento da resistência vascular periférica (RVP) e, consequentemente, da pós-carga de VE, elevando assim o trabalho cardíaco e a demanda miocárdica de oxigênio. Por esse motivo, os pacientes com doença coronariana aguda acompanhada de níveis tensionais acentuadamente elevados devem ser tratados como sendo acometidos de verdadeiras emergências hipertensivas [6 10].

Clinicamente, tais pacientes tipicamente se manifestam com dor torácica constrictiva, intensa, que se mantém mesmo em repouso, durando mais que 20 minutos.

A dor pode se manter no precórdio ou irradiar-se típicamente para os membros superiores (principalmente o esquerdo), epigástrio, pescoço e mandíbula [10 11].

O exame físico em tal contexto pode ser pouco específico, com o paciente apresentando apenas taquicardia e hipertensão arterial sistêmica; contudo, quando o infarto do miocárdio (ou mesma a angina instável) provoca insuficiência ventricular esquerda (IVE), pode-se observar sinais de desconforto respiratório, estando presente quadro caracterizado apenas por dispneia ou até manifestações de franco EAP, com estertoração pulmonar intensa, surgimento de terceira bulha (B3) e hipoxemia grave [10 11].

Sintomas compatíveis com isquemia miocárdica somados ao aumento dos níveis séricos de marcadores de necrose do músculo cardíaco ou alterações eletrocardiográficas típicas, como a presença de onda Q patólogica, desnivelamento de segmento ST (supra ou infradesnivelamento) ou bloqueio de ramo esquerdo novo, fecham o diagnóstico de SCA – no contexto ou não de uma emergência hipertensiva [6 10 11].

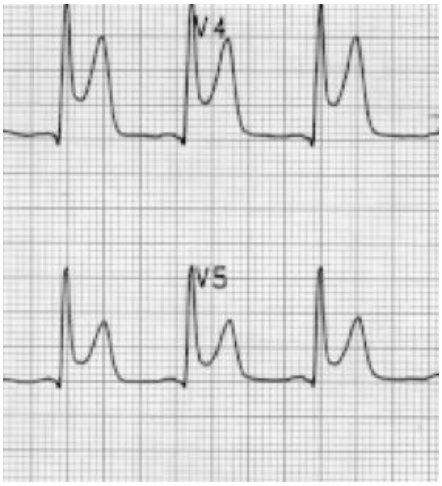


Figura 5. Segmento de ECG (derivações V4 e V5) evidenciando um infarto agudo do miocárdio com supra de ST [19].

O tratamento da SCA consiste em, primeiramente, fornecer 300mg de AAS para que o paciente imediatamente os mastigue e engula. Paralelamente a isto, procede-se a instalação de monitorização cardíaca e a obtenção de acessos venosos, voltados à coleta de exames e administração de medicamentos[6 10].

O controle da HAS grave associada à SCA deve ser feito idealmente através da administração intravenosa de nitroglicerina. A infusão desse fármaco deve ser iniciada numa dose de 5 a 10 mcg/minuto [6], reajustando-a a intervalos de tempo de 3 a 5 minutos [6], conforme a resposta do paciente [6 10 18].

A administração de analgesia também se revela importante, dessa forma, caso a dor isquêmica não seja controlada após o uso de nitroglicerina, deve-se administrar morfina, por via intravenosa, numa dose de 2 a 4 mg[6], repetindo-se a mesma a cada 5 a 10 minutos, se necessário [6 10 18].

Um fármaco beta-bloqueador deve ser sempre associado ao esquema terapêutico, salvo contraindicações como IVE grave, bradiarritmias, broncoespasmo e PAS menor que 100mmHg. O metoprolol é o fármaco de escolha, sendo considerada uma estratégia terapêutica possível a sua administração na dose de 5mg [6] por via intravenosa, repetindo-se a mesma a cada 5 minutos, se possível – dependendo dos níveis tensionais e da frequência cardíaca alcançados –, num total de 3 doses [6 10 18].

Idealmente, também deve ser associado ao esquema terapêutico, ainda na fase aguda da doença, um IECA, na dose de 6,25 a 12,5mg, por via oral, em 3 tomadas diárias [6]. A anticoagulação plena é de extrema importância, tendo demonstrada redução das taxas de mortalidade dos pacientes acometidos por SCA. O uso precoce de estatinas possui importante ação anti-inflamatória nas placas ateroescleróticas ("estabilização da placa"), reduzindo a taxa de recorrência de eventos coronarianos agudos [6 10].

É importante destacar ainda que a trombólise somente deve ser considerada nos pacientes com SCA com supradesnivelamento do segmento ST e que, de forma altamente relevante, os níveis tensionais do paciente devem ser reduzidos a um limiar de segurança (PA < 180 x 105mmHg) para que esta possa ser realizada com menores riscos de complicações [2 6 10].

4.6. Dissecção Aguda da Aorta (DAA)

É definida pela presença de sangue entre planos da camada média da aorta, em decorrência de súbita ruptura na camada íntima. O sangue disseca tal camada, formando uma "falsa luz" que segue trajeto paralelo à luz verdadeira. Esse processo podendo se iniciar em qualquer segmento da artéria e tem extensão variável (com fluxo anterógrado ou retrógrado), por vezes retornando adiante ao lúmen arterial através de uma nova ruptura na íntima arterial [18].

Quando atinge a "falsa luz", o sangue pode se propagar tanto de forma distal quanto retrógrada, com extensão e tensão de parede variáveis, o que potencialmente pode causar diversas complicações e manifestações clínicas. Caso se propague em direção aos ramos aórticos, pode causar oclusão ostial dos mesmos; se tal oclusão afetar as artérias coronárias pode ocasionar infarto agudo do miocárdio[18].

A DAA é classificada de acordo com a sua localização e extensão da dissecção, sendo essa classificação útil para definir a melhor conduta terapêutica e o prognóstico da doença. As classificações mais utilizadas são as classficações de De Bakey e de Stanford [10 18].

A classificação de De Bakey divide os casos de DAA em três tipos. No tipo 1 a dissecção envolve tanto a parte ascendente quanto descendente da aorta, no tipo 2 fica limitada a parte ascendente e no 3 envolve apenas a aorta descendente. A de Stanford é

resumida em tipos A (quando envolve a aorta ascendente) e B (dissecção limitada a aorta descendente) [10 18].

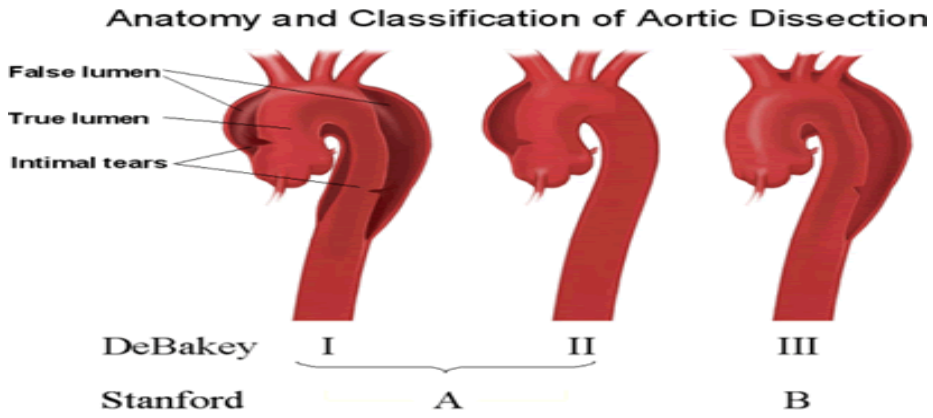


Figura 6. Classificações de De Bakey e de Stanford da DAA[20].

Dor torácica intensa e súbita, descrita pelo paciente como rasgante ou dilacerante, é a manifestação clínica inicial mais frequente da DAA. Pode se localizar na parte anterior ou posterior do tórax e pode migrar no sentido da dissecção, sendo geralmente associada a sudorese. Dispneia e síncope também podem aparecer [6 18 21].

No exame físico, a presença de HAS é comum. Contudo, também pode haver hipotensão arterial, principalmente dissecções proximais, uma vez que estas podem levar a insuficiência aórtica grave. A diferença pressórica (> 30mmHg da PAS) entre os membros superiores(6) ocorre em cerca de 50% dos pacientes; diferença ou déficit de amplitude de pulsos arteriais periféricos também pode ser evidenciada [6 10 18 21].

Em termos da ocorrência de complicações, deve-se frisar que, se intensa, a dilatação da "falsa luz" pode causar compressão do lúmen aórtico ou de estruturas vizinhas. A pior complicação é a ruptura total da aorta, quando tanto a camada média como a adventícia cedem à alta pressão sanguínea [10 18].A insuficiência aórtica é uma complicação frequente das DAA's proximais (Stanford A/De Bakey I e II), associada a sinais de ICC, sinais esses cuja intensidade guarda relação direta com a gravidade da doença. [18].

Para o diagnóstico da DAA, são usados principalmente a TC contrastada e a ressonância magnética de tórax, exames que possuem a vantagem de ser pouco invasivos e ter elevadas sensibilidade e especificidade. Contudo, em nosso país, a TC continua sendo mais utilizada, dada a sua maior disponibilidade e rapidez na realização. O exame mais preciso para avaliar a morfologia da dissecção aórtica é o ecocardiograma transesofágico, porém, encontra-se pouco disponível nas unidades de emergência [10 18 21].

O tratamento da doença deve ser prontamente instituído, logo após o diagnóstico ter sido elucidado. De um modo geral, as dissecções aórticas do tipo B (classificação de

Stanford) não complicadas respondem melhor ao tratamento clínico, enquanto as do tipo A e as do tipo B com alguma complicação (obstrução vascular, hipertensão renovascular, ruptura iminente), ao cirúrgico [6 10 18].

As metas do tratamento clínico consistem na redução da frequência cardíaca (FC) e da PA, com o objetivo de reduzir a força de cisalhamento sobre a artéria lesada, diminuindo, assim, a progressão da dissecção e o risco de ruptura. Para a redução da FC, pode ser utilizado o metoprolol por via intravenosa, na dose de 5mg em *bolus* a cada 3 a 5 minutos, visando a manter a FC menor que 60bpm; caso seja contraindicado o uso de beta-bloqueadores, pode-se utilizar um bloqueador de canal de cálcio não diidropiridínico intravenoso, seja verapamil ou diltiazem [6].

Em associação deve-se prescrever nitroprussiato de sódio com o objetivo de atingir a PAS mais baixa tolerada pelo paciente, se possível entre 100 e 110mmHg [6]. Para isso, esse agente é inicialmente prescrito na dose de 0,3 a 0,5 mcg/kg/minuto [6], sendo procedidos, conforme a resposta obtida, aumentos de 0,5 mcg/kg/minuto a cada 3 a 5 minutos. Como medida auxiliar para a redução da PA e FC, a analgesia com morfina intravenosa também se faz importante no manejo clínico desses pacientes [2 6 18].

A avaliação cirúrgica de urgência deve ser considerada e devidamente analisada em todos os casos. A cirurgia consiste em excisão do fragmento da íntima mais comprometido e fechamento da entrada da "falsa luz"com interposição de enxerto vascular [10].

4.7. Eclâmpsia

É definida pela presença de quadro convulsivo, geralmente tônico-clônico generalizado, ou coma, desenvolvido pela mulher que apresenta doença hipertensiva na gravidez (pré-eclâmpsia). Obviamente, essa definição exclui as gestantes com convulsões causadas por epilepsia ou por qualquer outra patologia pré-existente associada à sua ocorrência. É importante assinalar que o episódio convulsivo da eclâmpsia pode acontecer antes ou durante o parto e até mesmo no puerpério imediato [22 23].

Na evolução da doença, primeiramente é observada a pré-eclâmpsia, que se caracteriza pela presença de HAS maior ou igual a 140 x 90mmHg associada a proteinúria maior ou igual a 300 mg em 24 horas, após a vigésima semana de gestação. Apesar de não ser mais considerado um critério diagnóstico, edema é frequentemente encontrado. Sua forma grave é definida quando a PA é maior ou igual a 160 x 110mmHg e a proteinúria de 24 horas é de 2 ou mais gramas em 24 horas, critérios esses associados ou não com o comprometimento de outros órgãos; essa forma grave confere um maior risco para o desenvolvimento da eclâmpsia [22 23].

A fisiopatologia básica da doença se fundamenta principalmente na teoria da placentação anormal, na qual uma deficiência na segunda invasão trofoblástica causa prejuízo na formação das artérias espiraladas placentárias, resultando em redução do seu diâmetro e consequentemente aumentando sua resistência ao fluxo sanguíneo, o que causa isquemia placentária[23 24]. Em resposta, o tecido endotelial agredido promove a ativação de fatores pró-inflamatórios sistêmicos, aumentando a permeabilidade vascular, a resposta vasconstrictora e a ativação de fatores de coagulação, resultando em proteinúria, hipertensão arterial e, possivelmente, distúrbios da coagulação. As manifestações neurológicas observadas na eclâmpsia são decorrentes tanto do vasoespasmo na microvascularização cerebral, quanto do aumento acentuado da PA [23 24].

Existem manifestações clínicas que prenunciam o aparecimento do episódio convulsivo. São os denominados "sinais de iminência de eclâmpsia", entre os quais temos cefaleia, escotomas, alteração do nível de consciência, turvação visual, dor abdominal epigástrica, diplopia e aumento dos reflexos profundos [23].

O tratamento frente a um quadro de eclâmpsia visa primeiramente à estabilização do estado materno, o que é conseguido através do controle das convulsões e da HAS; em seguida, promove-se a interrupção da gestação. O controle das crises convulsivas se dá através do uso de sulfato de magnésio, que pode ser administrado tanto no trabalho de parto, quanto no puerpério. A duração do tratamento com este fármaco depende do momento em que o mesmo foi instituído. Nesse sentido, ele deve ser mantido até 24 horas após o parto ou por 24 horas após a primeira dose, caso esta tenha ocorrido no puerpério [22].

A dose do sulfato de magnésio deve ser dividida numa dose de ataque de 4g, administrada por via intravenosa em infusão lenta (cerca de 15 minutos) ou 5g por via intramuscular (em cada nádega), e uma dose de manutenção, que deve ser administrada numa velocidade de infusão intravenosa de 1 a 2g por hora (solução de Na_2SO_4 a 50%) em 24 horas ou através de administrações de 5g por via intramuscular a cada 4 horas [22].

O controle da HAS tem como objetivo manter a PA entre 130 x 80 e 150 x 100mmHg [22]. A hidralazina, um vasodilatador arterial direto, permanece como a primeira escolha nesse contexto, devendo ser administrada na dose de 5mg por via intravenosa; esse dose pode ser repetida em intervalos de 20 minutos, caso necessário, até uma dose cumulativa máxima de 20mg [22]. A nifedipina aparece como uma boa alternativa e deve ser administrada na dose de 10mg por via oral, sendo repetida a cada 30 minutos, se necessário [22].

Na eclâmpsia, a interrupção da gestação é mandatória em caráter de urgência, correnspondendo ao tratamento resolutivo da condição. Caso possível, o parto deve ser

preferencialmente vaginal. Contudo, a melhor via de parto deve ser analisada pelo obstetra considerando a idade gestacional, a vitalidade fetal e a história obstétrica da paciente [22].

4.8. Crise do Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor raro do sistema nervoso autônomo simpático, secretor de catecolaminas (principalmente noradrenalina), que são produzidas pelas células cromafins localizadas na glândula adrenal ou, em poucos casos, em sítios extra-adrenais (paraganglioma) [10 11].

A secreção aguda de catecolaminas pode causar efeitos cardiovasculares sistêmicos, principalmente palpitações, sudorese e cefaleia, conjunto sintomatológico que compõe a chamada tríade clássica do feocromocitoma. A HAS pode se manifestar tanto de forma episódica como sustentada. Nos casos com a forma episódica, pode se apresentar de forma severa durante os momentos de secreção de catecolaminas, causando agressão aguda em órgãos-alvo, por vezes observada na forma de insuficiência cardíaca, encefalopatia hipertensiva, arritmias cardíacas e EAP [10 11 25].

O diagnóstico do feocromocitoma se baseia na dosagem sérica de catecolaminas e urinária de metanefrinas (metabólitos das catecolaminas). Quando detectadas em níveis elevados, deve-se proceder com um exame de imagem. Nesse contexto, a TC contrastada e a ressonância magnética de abdome apresentam sensibilidades equiparáveis na localização do tumor [10 11].

O tratamento definitivo do feocromocitoma consiste na ressecção cirúrgica do tumor. Contudo, é indispensável que haja rigorosa preparação farmacológica pré-operatória, conferindo maior segurança no procedimento (prevenção de crise aguda do feocromocitoma). Para esse fim, são usados os bloqueadores alfa-adrénergicos, sendo a fenoxibenzamina o fármaco de primeira escolha. Esse fármaco deve ser prescrito por 7 dias, na dose de 20 a 30mg 3 vezes ao dia. Antes da cirurgia, a PA do paciente deve estar regularmente abaixo de 160 x 90 mmHg. Com esse propósito, caso necessário, beta-bloqueadores podem ser associados ao esquema terapêutico anti-hipertensivo. Durante os episódios de crise hipertensiva (crise aguda do feocromocitoma), a fentolamina por via intravenosa e o prazosin oral são boas alternativas para o controle pressórico agudo [10 26].

5. Conclusão:

Um adequado conhecimento acerca das emergências hipertensivas é fundamental para reconhecer-se precocemente a sua presença e, dessa forma, com o estabelecimento do diagnóstico correto, conduzir imediatamente seu tratamento, uma vez que tais condições representam iminente ameaça à vida do paciente. Embora na literatura médica pertinente os meios relativos ao diagnóstico e tratamento de tais condições sejam

descritos de forma clara e objetiva, na prática clínica seu reconhecimento nem sempre é simples. Os dados obtidos na literatura compõem um conteúdo consistente a respeito dos temas abordados.

6. Referencias:

1. Yugar-Toledo JC, Cosenso-Martin L, Vilela- Martin JF. Aspectos fisiopatológicos e clínicos das emergências hipertensivas. Rev Bras Hipertensão 2014; 21(3):140-147

2. Brasileira S. 7a Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. 2016;107.

3. Feitosa-filho GS, Lopes D, Poppi NT, Guimarães HP. Emergências hipertensivas. Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(3):305–12.

4. Damiani D, Laudanna N, Barril C, Sanches R, Borelli NS, Damiani D. Encefalopatias : etiologia , fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença. Rev Bras Clínica Médica. 2013;11(1):67–74.

5. Amodeo C, Marcello D, Giorgi A, Machado CA, Jabur P. Encontro Multicêntrico sobre Crises Hipertensivas Relatório e recomendações. Hipertensão. 2001;4(1):23–41.

6. Martins H. S, Neto R. A. B., Velasco I. T. Medicina de Emergência abordagem prática. 11. Ed. Barueri: Manole, 2016.

7. Almeida FA De. Emergências hipertensivas : bases fisiopatológicas para o tratamento. Rev Bras Hipertens. 2002;9(15):346–52.

8. Carlos A, Barretto P. Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Rev Bras Hipertens. 2001;8(3):339–43.

9. Monique E. Cardoso . Emergências hipertensivas/Hypertensive emergencies, Revista hupe.uerj.br 2013. 1 ed.

10. Longo, Dan L. et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2v.

11. Goldman, Lee; Ausiello, D. A. (Ed.). Cecil medicina. 23. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, c2009.

12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870–947.

13. Rafael Charnovscki Desenvolvimento de uma metodologia computacional para análise do fluxo cerebral utilizando tomografia computadorizada dinâmica. Revista da Universidade federal de santa catarina 2003.

14. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 46, Stroke. 2015. 2032-2060 p.

15. Pontes-Neto OM, Oliveira-Filho J, Valiente R, Friedrich M, Pedreira B, Rodrigues BCB, et al. Diretrizes para o manejo de pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral espont\ A¢nea. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2009;67(August):940–50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000500034&nrm=iso

16. Qureshi A. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. Neurocrit Care [Internet]. 2007;5(1):56–66. Available from: papers2://publication/uuid/1270B7B1-86E5-43E1-95A7-615CD6EA2EF1

17. E. Sander Conolly Jr. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. ASA/AHA Scientific Statement 2012.10.

18. Esporcatte R.,Rangel F.O.D, Rocha R. M. Cardiologia Intensiva Bases Práticas. Rio de Janeiro: REVINTER Ltda, 2005.

19. Saadi EK. Dissecção da aorta. Cirurgia. 2010;1–13.

20. Pandolfo M. Dissecção aórtica. Revista da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba 2008.

21. Jacinto SOS, Pamplona K, Soares M. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco - 2012 . [Internet]. Editora Ms. 2012. 302p p. Available from: http://www.ebah.com.br/content/ABAAAfliAAE/manual-tecnico-gestacao-alto-risco-5-ed-2012

22. Montenegro C.A.B. Rezende Obstetrícia. 11.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

23. Bueno DP. O ECG no prognóstico do IAM. Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul nº 21, 2011.

24. Gadonski G, Irigoyen M. Hipertensão - atenção! Rev da Soc Bras Hipertens. 2008;11(1):4–8.

25. Faiçal S, Shiota D. Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 1997;43(3):237–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000300012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

26. Souza PM De, Nakashima AT, Locatelli G, Tereza A, Gonçalves S. Uso de Antihipertensivos na Feocromocitoma. :48–51.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

O uso da tecnologia pelos estudantes do Curso de Medicina do UNIFESO como ferramenta de apoio no aprendizado

The use of technology by the medical students enrolled at UNIFESO as a learning support tool

Augusto R. V. F. de Araújo

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em Medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Heleno Pinto de Moraes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A tecnologia propulsionou diversas áreas do conhecimento humano e a cada dia está mais presente na vida das pessoas e pode ser um importante componente na educação médica se adequadamente utilizada. Vários autores defendem certo nível de adaptação do formato do conteúdo que é abordado em aulas presenciais para que os recursos sejam melhor utilizados. Este trabalho foi motivado pela possibilidade de oferecer dados úteis sobre o perfil tecnológico dos estudantes do curso de Medicina do UNIFESO para um futuro planejamento de utilização de recursos tecnológicos no referido curso.

Metodologia: Trata-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva, que teve como instrumento de coleta de dados um questionário elaborado com 19 questões de múltipla escolha sobre diversos assuntos relacionados ao uso da tecnologia como ferramenta de apoio ao aprendizado médico. A população estudada neste trabalho compreendeu 25% dos estudantes matriculados no 1º ao 12º períodos, um total de 238 entrevistados.

Resultados: Os recursos mais utilizados pelos estudantes pesquisados são: computador e celular como instrumentos para acessar conteúdos médicos; WhatsApp e Facebook como redes sociais para compartilhamento de conteúdo médico e Youtube como repositório de videoaulas. Também foram pesquisados a frequência de acesso, o local de acesso, o idioma predominante e as bases de artigos mais acessadas.

Conclusão: São recomendadas discussões e pesquisas adicionais sobre o tema, principalmente no cenário brasileiro, para que mais docentes e alunos possam se beneficiar de recursos tecnológicos até mesmo já existentes.

Palavras-chave: Educação médica; Tecnologia; Rede Social;

ABSTRACT

Introduction: Technology has propelled many areas of human knowledge. It is increasingly present in people's lives and can be an important component in medical education if properly used. Several authors defend a certain level of adaptation of the content’s format that is addressed in classroom lessons so that resources would be used more efficiently.

Objective: This work was motivated by the possibility of offering useful data on the technological profile of UNIFESO medical students for a future planning of the use of technological resources in the aforementioned course.

Methods: This is a quantitative and descriptive research, which had as research instrument a questionnaire elaborated with 19 multiple-choice questions on various

subjects related to the use of technology as a tool to support medical learning. The studied population comprised 25% of students enrolled in the 1st to 12th periods, a total of 238 students inquired.

Results: The most used resources by the researched students are: computer and cell phones as tools to access medical content; WhatsApp and Facebook as social networks for medical content sharing and Youtube as video store repository. The frequency of access, the places where the content is accessed, the predominant language and the article bases accessed were also inquired.

Conclusions: Additional discussions and research on the subject are recommended, especially in the Brazilian scenario, so that more teachers and students can benefit from already existing technological resources.

Key-words: Medical education; Technology; Social Networking;

27. INTRODUÇÃO

A tecnologia propulsionou diversas áreas do conhecimento humano e a cada dia está mais presente na vida das pessoas. À medida que a tecnologia evolui, progressivamente ela também se incorpora às práticas na educação médica, indo desde projetores de dispositivos a simuladores virtuais e ambientes virtuais. É inegável sua presença, em menor ou maior proporção, porém existe um importante questionamento a ser feito: como ela está sendo aproveitada pelo ensino médico?[1-5]

Em relação ao aproveitamento da tecnologia na educação médica, uma importante citação é feita por Masters et al.[6]: "A tecnologia não deve simplesmente apoiar as práticas atuais de ensino. (Robin et al. 2011).". Ele cita este outro autor para apoiar a idéia de que "tecnologias devem ser catalisadoras de mudanças e permitir um rompimento saudável"[6]. Isto traz à tona questionamentos sobre a melhor forma de implantar tecnologia neste cenário, ou até mesmo, se realmente neste cenário atual, sem mudanças de paradigmas, deveriam ser implantados estes novos recursos. [1,2,6-9]

Um recurso utilizado com certa freqüência, quando se fala em tecnologia na educação, é "Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC)". Por se tratar de um termo complexo, neste trabalho sua definição será: conjunto que abrange as tecnologias envolvidas em processos de processamento, armazenamento e comunicação de informações.[10]

Alguns autores chamam atenção para dois aspectos do conteúdo a ser utilizado pelas TICs: a adaptação e a padronização. As aulas tradicionais, em princípio, deveriam ser adaptadas ao formato da ferramenta de apoio. Não basta, por exemplo, gravar uma

aula presencial ministrada e disponibilizá-la para o aluno. O formato da aula e até mesmo recursos adicionais (que não constariam de uma aula presencial), devem ser delineados. A padronização dos conteúdos disponibilizados é sugerida por alguns autores, pois facilita o seu intercâmbio. Havendo maior possibilidade de intercâmbio dos conteúdos por instituições de ensino, com o tempo, algumas se destacariam pela sua qualidade em certa área do conhecimento e com isso, as demais teriam acesso a conteúdos de qualidade superior com menor custo.[11-13]

Apesar do esforço para avançar na integração das TICs ao ensino médico ainda existem alguns obstáculos evidentes: a discrepância no cenário atual entre a receptividade destas novas integrações pelos docentes e as limitações econômicas enfrentadas por estudantes ou até mesmo por instituições de ensino.[6,14] Estes aspectos não foram abordados nesta pesquisa dada a sua complexidade.

Apesar do tema "tecnologia na educação médica" estar em constante pesquisa e estudo, em razão das possibilidades de melhoria no atual cenário de ensino médico que novas implementações poderiam trazer, o tema parece ainda ser pouco difundido no Brasil. Um artigo publicado em 2015 por Fernandes e Santos[2], mostrou que de 307 artigos publicados na Revista Brasileira de Educação Médica (RBEM) de 2011 a 2015, apenas 26 abordaram este tema. Esta escassez foi um dos incentivos a esta pesquisa, que mesmo trazendo dados de apenas um único curso de uma instituição superior de ensino, poderia ser mais um modesto ponto de apoio a futuros projetos da área.

Um argumento que apoia a escolha do curso de medicina do UNIFESO como cenário para esta pesquisa é o fato do mesmo adotar uma metodologia ativa de aprendizado. Segundo alguns autores, cursos cujo foco do aprendizado é o aluno e não o professor, seriam mais beneficiados pelo uso da tecnologia.[1, 2, 5, 6]

Sendo assim, este trabalho foi motivado pela necessidade de se ter o perfil tecnológico dos estudantes do curso de Medicina do UNIFESO, o que pode oferecer dados úteis a um futuro planejamento de utilização de tais recursos no referido curso.

28. **OBJETIVOS**

2.1 – Objetivo Primário

Traçar e discutir brevemente o perfil da utilização de recursos tecnológicos como instrumento de apoio ao aprendizado médico pelos estudantes de medicina do UNIFESO, identificar as variações deste perfil ao longo da formação médica e incentivar a discussão sobre o uso da tecnologia na formação médica.

2.2 – Objetivos Secundários

Identificar a percepção dos estudantes de medicina do UNIFESO em relação à sua facilidade de obter informações médicas confiáveis.

- Identificar a percepção dos estudantes de medicina do UNIFESO em relação à importância de recursos como conexão à Internet e *smartphones* para o aprendizado médico.
- Identificar quais formatos de informação médica são os mais acessados pelos estudantes de medicina do UNIFESO por meios tecnológicos.
- Identificar qual rede social é a mais usada pelos alunos de medicina do UNIFESO com propósitos de aprendizado médico.
- Identificar o uso de tecnologias da informação e comunicação que já são utilizadas pelos estudantes de medicina do UNIFESO.
- Verificar a prevalência de idiomas estrangeiros no conteúdo médico acessado pelos estudantes de medicina do UNIFESO.

29. **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva, que teve como instrumento de coleta de dados um questionário elaborado com 19 questões de múltipla escolha que abordavam os seguintes tópicos: perfil do entrevistado (período atual na faculdade, faixa etária e sexo); utilização e percepção do impacto do acesso à Internet para acessar conteúdos médicos; características do acesso aos conteúdos (local, frequência, aparelho(s) utilizado(s), formato do conteúdo); utilização de redes sociais para acessar conteúdo médico; acesso a videoaulas e a bases de artigos; idioma do conteúdo acessado.

A população estudada neste trabalho compreende estudantes do 1º ao 12º período do curso de medicina do UNIFESO. Participaram deste estudo 25% dos estudantes matriculados, sendo a amostragem proporcional ao número de estudantes matriculados em cada período. Os estudantes foram abordados de forma aleatória antes ou após atividades letivas no campus sede e no HCTCO.

Junto ao questionário foi disponibilizada uma cópia do termo de compromisso livre e esclarecido (TCLE), que apresentou os dados do trabalho (já mencionados neste escrito) e esclareceu que participação nesta pesquisa não traria complicações legais e o questionário não oferece riscos à dignidade. Também esclareceu que as informações individuais seriam confidenciais, não expondo assim nenhum participante.

30. **RESULTADOS**

Dos duzentos e quarenta e cinco estudantes abordados, apenas sete rejeitaram participar da pesquisa. Como mencionado anteriormente, os estudantes foram abordados de forma aleatória antes ou após suas atividades letivas no campus sede e no HCTCO, sendo o único critério de inclusão ser aluno matriculado no curso de graduação em medicina. Não foram utilizados critérios de exclusão.

Os resultados a seguir foram obtidos após tabulação dos dados e duas considerações devem ser mencionadas:

1. Alguns (oito) estudantes não preencheram a segunda folha do questionário, mudando o "n" destas perguntas.

2. Algumas questões fazem referência a outras, e devem ser preenchidas com nexo. Respostas desconexas foram anuladas para não gerar dados inconsistentes. No total, apenas 12 respostas, de uma mesma questão, tiveram que ser anuladas. A figura 01 mostra o fluxograma de validação das respostas utilizado durante a fase de compilação dos dados.

Figura 01

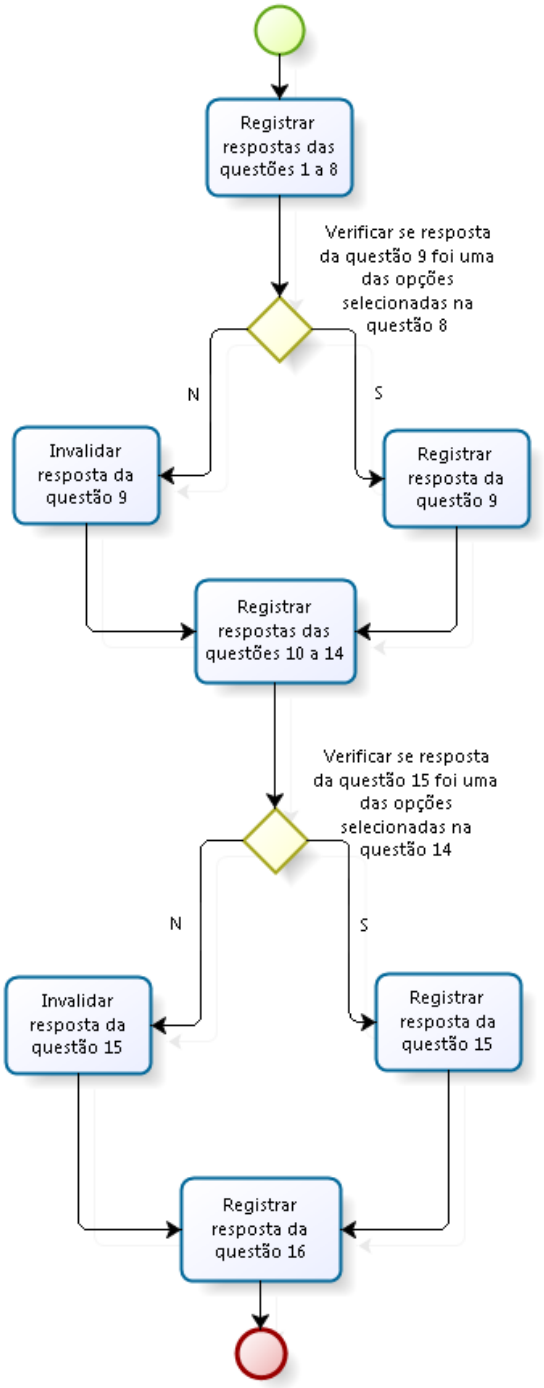


Figura 01 – Fluxograma de validação das respostas

Outras considerações mais pontuais serão abordadas na Discussão.

A seguir serão apresentados comentários sobre os resultados obtidos em cada pergunta que compõe o questionário utilizado nesta pesquisa. Os comentários serão acompanhados da respectiva pergunta para melhor entendimento. Apenas as duas primeiras perguntas foram omitidas por se tratar de perguntas sobre identificação.

A maioria dos estudantes entrevistados encontra-se na faixa entre 21 e 25 anos de idade. Os entrevistados na faixa etária até 20 anos cursam no momento principalmente os

períodos iniciais do curso. Entrevistados com mais de 30 anos foram encontrados esporadicamente ao longo do curso.

Entre os entrevistados houve um leve predomínio do sexo feminino (54%). Entretanto, apesar deste predomínio global, foi visto que em alguns períodos participaram o mesmo número de homens e mulheres (3º e 9º períodos), ou até mesmo houve predominância masculina (4º, 7º e 12º).

"1. Qual nível de dificuldade você considera ter para encontrar/acessar informações confiáveis relacionadas à medicina?"

Em 11 dos 12 períodos (exceção: 11º período) a maioria (61,3%) dos entrevistados considerou ter "alguma dificuldade" para encontrar/acessar informações confiáveis relacionadas à medicina. Enquanto isso, apenas 34% dos entrevistados responderam que consideram ter algum grau de facilidade (opções "alguma facilidade" e "muita facilidade"). O restante (4,6%) considera ter "muita dificuldade".

"2. Quão importante você considera a conexão à Internet para o aprendizado da medicina?"

Em nove dos doze períodos, a maioria dos entrevistados (53%) considerou a Internet um recurso "Essencial" para o aprendizado da medicina.

Observa-se que temos 90,34% das respostas concentradas nas opções "Muito Importante" e "Essencial", enquanto nenhuma resposta foi "Não Considero importante" ou "Pouco importante", evidenciando a importância que o estudante dá à conexão com a Internet para auxiliar seus estudos.

"3. Em quais locais você se conecta à Internet para consultar assuntos de relevância para seu aprendizado médico?"

Os entrevistados desta pesquisa têm como local preferido para acessar conteúdo médico sua casa ou a casa de amigos. Apenas oito entrevistados assinalaram que não acessam este tipo de conteúdo em seu domicílio. Seguindo a ordem de escolha temos a faculdade como segundo local de preferência, sendo que os alunos acessam a Internet mais em seu tempo livre do que durante as aulas.

"4. Quão importante você considera *smartphones* para o aprendizado da medicina?"

Até o sétimo período o predomínio foi das opções "Importante" e "Muito importante". A partir do oitavo período observou-se uma tendência de considerar ainda mais importante o uso de *smartphones* para o aprendizado médico, uma vez que quatro dos cinco últimos períodos da faculdade tiveram "Essencial" como opção mais escolhida.

Somente 2,5% dos entrevistados não consideram importante *smartphones* para o aprendizado da medicina.

"5. Qual(is) aparelho(s) você utiliza para acessar conteúdos relevantes ao aprendizado médico?"

Apesar do predomínio do computador como principal aparelho utilizado para acessar conteúdos médicos, observa-se, a partir do oitavo período, uma tendência de se utilizar também o celular. O computador não perde sua importância nestes períodos, ficando empatado com o celular nos questionários dos três últimos períodos da faculdade.

"6. Com que frequência você acessa conteúdo relevante ao aprendizado médico através do telefone/*tablet*/computador?"

Gráfico 01

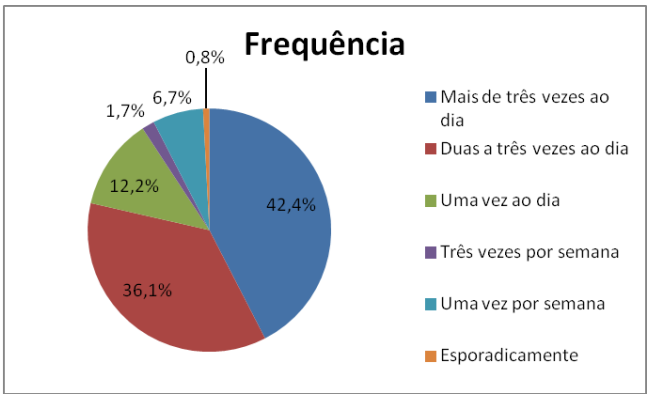


Gráfico 01 – Frequência de acesso à Internet para acessar conteúdos de relevância ao aprendizado médico

Não houve variação no padrão de respostas desta questão ao longo do curso, sendo similar a quantidade de repostas "Mais de três vezes ao dia" e "Duas a três vezes ao dia" em todos os períodos.

"7. Qual tipo de conteúdo relevante ao aprendizado médico você geralmente acessa através do telefone/tablet/computador?"

Os artigos seguiram como principal formato de conteúdo acessado pelos estudantes de medicina do UNIFESO, sendo o primeiro colocado em nove dos doze períodos. "Fotos/Fluxogramas/Esquemas" e "Videoaulas" foram os formatos mais acessados depois de "Artigos".

Vale o comentário que a opção "Videoaulas" ocupou a primeira posição no terceiro, sétimo e oitavo períodos, sendo estes dois últimos os períodos do ciclo clínico com foco em clínica médica e clínica cirúrgica respectivamente.

Aulas gravadas em áudio parecem não ser populares entre os alunos de medicina da UNIFESO, segundo esta pesquisa, tendo este formato ficado em último lugar de escolha entre os formatos sugeridos nesta questão.

Outro formato que não parece ser popular entre os entrevistados é o formato de provas, uma vez que a diferença entre os números deste item e do item "Audioaulas/aulas gravadas" praticamente não foi exprimida (apenas 1 resposta de diferença).

“8. Quais redes sociais você utiliza para trocar informações relevantes para o aprendizado de medicina?”

Considerando o ambiente criado pelo aplicativo de troca instantânea de mensagens WhatsApp como rede social, ficou evidente, após a tabulação dos dados desta questão, que esta seria a rede social mais utilizada para trocar informações relevantes para o aprendizado da medicina. Em segundo lugar ficou a rede social Facebook. Ambos ocuparam primeira e segunda posições, respectivamente, em todos os doze períodos, evidenciando sua importância para o aprendizado médico.

“9. Dentre as opções selecionadas na questão anterior, qual é a que você mais utiliza como apoio ao seu aprendizado médico?”

Seguindo os números da questão anterior, esta questão também aponta o WhatsApp como rede social mais utilizada pelos estudantes, seguido pelo Facebook e Google+.

Nota-se que o Instagram, rede social que havia ficado em terceiro lugar na questão anterior, não é considerada a rede social mais utilizada por nenhum dos estudantes.

“10. Você participa de algum grupo em redes sociais onde o foco é o compartilhamento de conteúdo útil ao aprendizado médico?”

A maioria dos estudantes de medicina do UNIFESO que foram entrevistados (84,5%) declarou que participa de algum grupo em redes sociais onde o foco é o compartilhamento de conteúdo útil ao aprendizado médico. Não houve alteração no padrão de respostas desta pergunta ao longo do curso, sendo a resposta positiva predominante em todos os períodos.

“11. Qual(is) dos sites a seguir você já utilizou para assistir videoaulas sobre assuntos relevantes à medicina?”

Das opções de sites apresentados por esta questão, o Youtube ficou em primeiro lugar em todos os períodos, mostrando a importância da variedade de temas apresentados pelo mesmo para o aprendizado médico.

A segunda opção mais escolhida foi "Outros", sendo um importante componente deste item sites de videoaulas preparatórias para prova de residência.

O site Khan Academy ficou em terceiro lugar, porém seu predomínio se encontra nos períodos do ciclo básico e ciclo clínico (1º ao 8º períodos).

“12. Você já realizou algum curso à distância relacionado à medicina?”

Apesar de algumas TICs já estarem sendo utilizadas pelos estudantes de medicina entrevistados, os cursos à distância não parecem estar bem difundidos ainda. Apenas 37% dos participantes relataram já ter realizado algum curso à distância relacionado à medicina.

"13. Qual(is) dos sites a seguir você já acessou para pesquisar assuntos relevantes à medicina?"

Em onze dos doze períodos a base de artigos Scielo foi a base mais escolhida pelos participantes desta pesquisa. Apenas no primeiro período a base Scielo foi superada pela BVS (Biblioteca Virtual de Saúde).

A opção "Outros" representa menos de 7,5% das respostas válidas dos entrevistados, refletindo que a escolha dos alunos está relativamente bem representada pelas opções sugeridas pela questão.

"14. Em qual(is) idiomas os conteúdos acessados por você estão?"

O português foi o idioma com maior prevalência nas respostas. Apenas 01 estudante informou não acessar conteúdos médicos em português. O idioma estrangeiro mais utilizado foi o inglês, por 81% dos participantes.

Espanhol ficou em terceiro lugar e francês foi relatado apenas por 2% dos entrevistados. Alemão não foi citado como idioma presente nos conteúdos médicos pelos estudantes de medicina do UNIFESO.

"15. E qual idioma é o predominante nos conteúdos médicos que você acessa?"

O idioma indicado como predominante nos conteúdos acessados pelos estudantes de todos os períodos foi o português. Em segundo lugar, acompanhando os resultados da questão anterior, ficou a língua inglesa. O espanhol foi citado apenas por um estudante como sendo o idioma que predomina em seus conteúdos acessados.

"16. Caso utilize um *smartphone*, você utiliza algum aplicativo de apoio especificamente voltado para a área médica?"

Gráfico 02

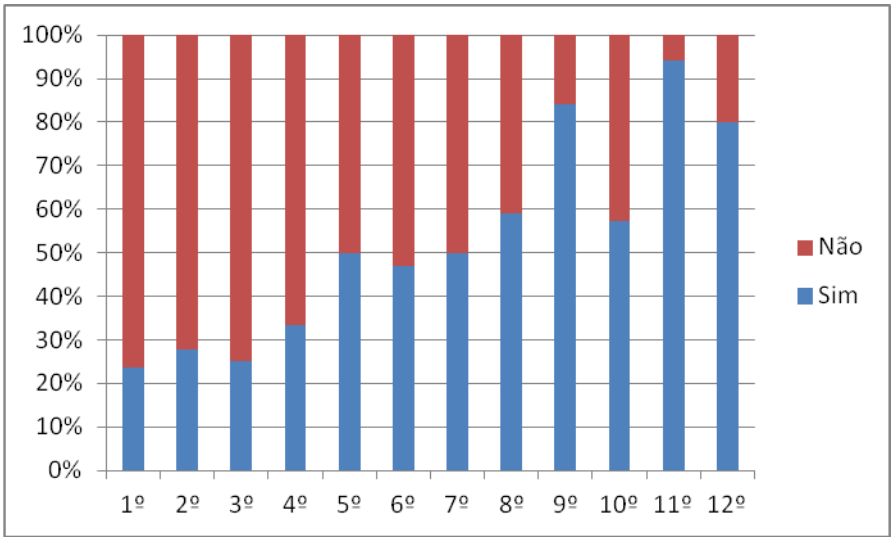


Gráfico 02 – Utilização de aplicativo para *smartphone* ao longo dos períodos

Apesar de, em termos globais, a diferença entre o número de estudantes que afirmou utilizar aplicativos de *smartphone* voltados para área médica e o número de estudantes que negou ter apenas 5% de diferença entre eles, quando visualizamos as respostas ao longo dos períodos vemos uma modificação progressiva no padrão das respostas. À medida que os estudantes avançam nos semestres, fica mais frequente o uso de aplicativos voltados à área médica.

31. **DISCUSSÃO**

Aventou-se a possibilidade de realizar a pesquisa em formulário *online* para minimizar gastos e tempo com tabulação dos dados, porém isso geraria um viés: aquelas pessoas com maior familiaridade com tecnologias seriam mais receptivas ao questionário.

Os resultados da pergunta #1 (“Qual o nível de dificuldade você considera ter para encontrar/acessar informações confiáveis relacionadas à medicina?”) refletem, talvez, a necessidade de melhorar o treinamento desta importante habilidade dos estudantes, ou até mesmo criar mecanismos de encorajamento para melhorar a sua confiança em relação a esta habilidade, uma vez que a maioria dos alunos declarou que não possui um grau de facilidade para tal fim. Apesar do baixo percentual de estudantes que relatou ter algum grau de facilidade, este parece aumentar a partir do sétimo período, quando em torno de 40% dos estudantes respondeu ter alguma facilidade ou muita facilidade.

As respostas da pergunta #2 (“Quão importante você considera a conexão à Internet para o aprendizado da medicina?”) demonstram a grande importância que os estudantes dão a à conexão à Internet como auxiliar em seus estudos, muitos deles até classificando-a como essencial ao estudo.

A pergunta #3 questionou os lugares em que o estudante se conecta à Internet para consultar assuntos de relevância para seu aprendizado médico. Os locais preferidos pelos estudantes foram “em casa/casa de amigos” e faculdade. Como já foi comentado, o local “faculdade” foi dividido em dois cenários: “faculdade durante as aulas” e “faculdade durante o tempo livre”. Esta divisão foi escolhida para que um ponto fosse explicitado: mesmo durante aulas o estudante acessa a Internet para assuntos relacionados ao aprendizado médico, tornando assim o banimento de aparelhos celulares durante a aula questionável. O terceiro local sinalizado por esta questão foi "Outros", talvez reflexo de um viés desta questão: Não apontar se os cenários externos (HCTCO e ambulatório, por exemplo) estariam incluídos no item "Faculdade".

É interessante analisar a participação dos *smartphones* nos resultados deste questionário: na questão #4 (“Quão importante você considera *smartphones* para o aprendizado da medicina?”) 89,9% dos entrevistados consideraram que o *smartphone* tem algum nível de importância para o aprendizado médico, tendo este mesmo aparelho ficado em segundo lugar nas respostas da questão #5 (“Qual(is) aparelho(s) você utiliza para acessar conteúdos relevantes ao aprendizado médico?”). É interessante também ressaltar que em ambas perguntas a importância deste tipo de aparelho para o aprendizado médico é considerado maior a partir do oitavo período. Existem pesquisadores da área de educação médica que focam seus estudos justamente no papel dos dispositivos móveis como recursos de apoio ao aprendizado.[4,15]

Em relação à pergunta #6 (“Com que frequência você acessa conteúdo relevante ao aprendizado médico através do telefone/*tablet*/computador”), deve ser lembrado que o questionário desta pesquisa não abordou o tempo médio de cada acesso, apenas a quantidade, podendo assim o número de acessos diários retratado nos resultados representar consultas rápidas e pontuais a informações.

A explicação para conteúdos médicos em formato de provas não ser popular entre os alunos de medicina da UNIFESO talvez se deva à metodologia adotada pela faculdade, onde as principais avaliações a que os alunos são expostos contêm situações-problema ao invés de questões pré-formuladas ou pré-estruturadas, dificultando assim o treinamento por provas encontradas na Internet. Este tema (formato do conteúdo acessado) foi abordado na questão #7.

A rede social que ocupou a terceira posição na questão #8 foi o Instagram, rede social que em geral é associada à utilização de *smartphones* e *tablets*. É uma rede na qual o foco é o compartilhamento de imagens ou vídeos curtos, limitando assim o conteúdo que pode ser prontamente acessado. Talvez este fato também ajude a explicar o resultado

da questão #9, onde nenhum estudante a considerou a rede social mais utilizada para acessar conteúdos médicos, revelando seu papel secundário para este fim.

Uma rede social que chamou a atenção nos resultados das questões #8 e #9 desta pesquisa foi o Google+, tendo ficado com a quarta posição geral nos resultados da questão #8. Foram observados dois fatores que podem ter contribuído para este fato: alguns estudantes, após preencher o questionário perguntaram ao pesquisador assistente se o Google+ era o site de buscas Google (que por sua vez não é uma rede social), enquanto outros mostraram claramente uma confusão entre o Google+ com outro serviço prestado pela mesma empresa: o Google Drive, serviço de armazenamento e compartilhamento de arquivos.

Em relação à participação em grupos em redes sociais cujo objetivo é compartilhamento de conteúdo útil ao aprendizado médico (tema abordado pela questão #10), é importante notar que apesar da quantidade de estudantes que participam destes grupos não ter se alterado ao longo dos períodos, seria interessante questionar se o estudante já teve participação ativa nestes grupos ou se apenas acessou conteúdos compartilhados por outras pessoas. É possível que este padrão de atividade nos grupos se altere ao longo do curso.

Uma hipótese que pode ser levantada sobre os resultados da questão #11, questão relativa aos sites acessados para assistir videoaulas: o site da Khan Academy teve maior prevalência nos primeiros períodos devido ao recente aumento da popularidade do mesmo, se comparado com o Youtube, por exemplo. Um fato que contribui para a popularidade do Youtube é sua diversidade de conteúdo (não é um *site* voltado somente para videoaulas). Enquanto respondiam esta questão, ou até mesmo depois de terem respondido o questionário, alguns alunos chegaram a comentar espontaneamente alguns dos temas acessados no *site* que ficou em primeiro lugar nesta questão (Youtube): fisiologia, farmacologia e eletrocardiografia.

O predomínio das respostas positivas na questão sobre a participação em cursos à distância, questão #12, encontra-se no ciclo de internato médico. Duas hipóteses explicariam este resultado: é o momento em que o estudante está mais voltado à prática ao invés da teoria, fazendo com que este busque suporte em cursos à distância; a segunda é que o curso de medicina no UNIFESO, como outros cursos de outras instituições, exige do graduando carga horária complementar, fazendo com que alunos do internato que ainda não completaram o número mínimo de horas complementares exigido, recorram a cursos à distância com esta finalidade.

A base de artigos que ocupou a segunda posição geral na questão #13, questão sobre as bases de artigos acessadas, foi a BVS, sendo que esta manteve-se em segundo lugar por período até o quinto período. A partir do sexto período, a base de artigos PubMed, que ocupou a terceira posição geral, predominou sobre a BVS, sendo a segunda base mais votada em alguns períodos e até mesmo ficando empatada com a Scielo em quatro períodos (6º, 7º, 11º e 12º).

O português, como já era esperado (pela pesquisa ter sido feita em um país onde o mesmo é a língua nativa), foi o idioma mais citado (nas respostas da questão #14) pelos estudantes como idioma presente nos conteúdos médicos. Apesar da proximidade geográfica com países em que o idioma nativo é o espanhol, o mesmo ficou em terceiro lugar, com aproximadamente um terço numérico em relação ao segundo lugar (inglês). Talvez isto se deva pelo fato do inglês ser um idioma mais difundido globalmente, permitindo assim, que mais conteúdo seja alcançado através deste idioma.

Vale a pena ressaltar que na questão #15, questão que perguntava qual era o idioma predominante nos conteúdos médicos acessados, alguns estudantes marcaram mais de uma opção nesta questão, tornando a resposta inválida, visto que a mesma, em teoria, só aceitava uma resposta. Porém, caso consideremos a marcação de dois itens como a representação de que ambos são igualmente predominantes no conteúdo acessado, temos o binômio português/inglês em aproximadamente 4% dos questionários respondidos, colocando esta opção em terceiro lugar global nesta questão.

Algumas considerações devem ser feitas em relação à temática da última questão, questão sobre a utilização de aplicativos de *smartphones* voltados à área médica: não foi questionado o nome específico do aplicativo utilizado e nem o propósito do mesmo, apenas se é utilizado. Se observados com atenção, os resultados desta questão mostram não apenas a progressão na utilização de aplicativos (*apps)* pelos estudantes, mas mostra dois aumentos mais significativos: o primeiro no quinto período e o segundo no nono período, períodos estes, que coincidem com o início do ciclo clínico e internato, respectivamente. É possível notar que seria possível traçar um percentual médio para cada um dos três ciclos que o estudante de medicina passa (básico, clínico e internato), relacionando assim, o ciclo em que o estudante se encontra com a maior utilização de *apps* médicos. Por fim, vale a pena notar que, apesar de ser em menor número, desde os primeiros períodos da faculdade estudantes afirmaram utilizar aplicativos de apoio à área médica.

32. **CONCLUSÃO**

A tendência global na área de educação médica parece ser ir de encontro com adaptações dos modelos de ensino atuais para melhor comportar o volume de informações que cresce a cada minuto. A tecnologia é apenas um meio que, se bem utilizado na educação médica, promoverá avanços ainda maiores na medicina.

Em 11 dos 12 períodos (exceção: 11º período) a maioria dos entrevistados (61,3%) considerou ter “alguma dificuldade” para encontrar/acessar informações confiáveis relacionadas à medicina.

O local preferido para acessar conteúdo médico foi a casa ou a casa de amigos, a seguir a faculdade, sendo que os alunos acessam a Internet mais em seu tempo livre do que durante as aulas.

Ficou evidente a importância que o estudante dá à conexão com a Internet para auxiliar seus estudos, uma vez que 90,34% das respostas foram concentradas nas opções "Muito Importante" e "Essencial". Smartphones também são considerados como ferramenta de apoio importante, uma vez que 89,9% dos entrevistados consideraram que o *smartphone* tem algum nível de importância para o aprendizado médico.

Os formatos de conteúdos médicos mais acessados pelos estudantes entrevistados são: “Artigos”, em primeiro lugar, seguido de "Fotos/Fluxogramas/Esquemas" e "Videoaulas", que praticamente ficaram empatados em segundo lugar (diferença de apenas quatro respostas a mais para "Fotos/Fluxogramas/Esquemas").

Os recursos mais utilizados pelos estudantes pesquisados são: computador e celular como instrumentos para acessar conteúdos médicos; WhatsApp e Facebook como redes sociais para compartilhamento de conteúdo médico e Youtube como repositório de videoaulas.

Apenas 37% dos estudantes entrevistados relataram já ter feito algum curso à distância relacionado à medicina, sendo que este número foi maior nos últimos períodos.

O idioma estrangeiro mais presente nos conteúdos acessados é o inglês, seguido do espanhol (cerca de um terço numérico em relação ao inglês). Outros idiomas parecem não ser muito utilizados pelos estudantes.

De uma forma estruturada por questões, os objetivos deste trabalho foram alcançados. Os dados foram obtidos, tabulados e comentados (inclusive com hipóteses sobre alguns pontos), gerando assim um perfil geral dos estudantes de medicina do UNIFESO. Entretanto, devemos lembrar que esta pesquisa avaliou apenas 25% dos alunos matriculados. Para se traçar um perfil mais preciso, sugere-se realizar este tipo de pesquisa com um número ainda maior de alunos, e se possível, realizar em anos

consecutivos (ou outra periodicidade previamente estipulada) para analisar o perfil dos mesmos indivíduos ao longo de seu progresso na faculdade.

Levando em conta as considerações feitas na seção anterior, sugere-se alguns pontos a serem implementados em novas pesquisas para tentar cobrir os eventuais vieses que este trabalho apresentou:

- Explicitar os locais de prática vinculados à faculdade (ambulatório, UBSF, hospital,...) em questões que envolvam locais de acesso à informação para que menos dúvidas sejam geradas em relação a este ponto;
- Questionar o tempo médio de acesso à Internet para busca de informações médicas;
- Especificar mais claramente termos que possam gerar dúvidas (como foi o caso do Google+ nesta pesquisa);
- Aplicar o questionário impresso ao invés de questionário online para evitar gerar o viés de selecionar pessoas mais familiarizadas com o meio digital;
- Tentar correlacionar as mudanças nos padrões das respostas ao currículo aplicado aos períodos no momento da coleta dos dados;

Outro ponto que se sugere fortemente, porém não relacionado diretamente à realização de novas pesquisas, é a realização de mesas redondas/eventos sobre a tecnologia na educação médica para incentivar a discussão e atualização de docentes e estudantes nesta área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Al-Hariri MAl-Hattami A. Impact of students' use of technology on their learning achievements in physiology courses at the University of Dammam. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2017;12(1):82-5.
7. Fernandes HM, Santos JFTS. Tecnologias da informação e da comunicação na revista brasileira de educação médica. [local desconhecido]: [editora desconhecida]; 2015. Disponível em: http://next.ensp.fiocruz.br/repositorio/sites/arquivos.next.icict.fiocruz.br/files/TICSEENSINO-APRENDIZAGEMEMMEDICINA.pdf , acessado em 19/02/2017
8. Pereira DM, Silva GS. As Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) como aliadas para o desenvolvimento. Caderno de Ciências Sociais Aplicadas. Bahia, 2010;10:151-74.
9. Goudouris ES, Struchiner, M. Utilização de tecnologias de informação e comunicação na educação médica: perfil de uso de uma ferramenta de autoria de cursos na web no contexto de uma universidade pública [Apresentação no VIII Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências; 2011 dez 05-09; Campinas, Brasil].
10. Guo Z, Feng Y, Huang H. The Impact of Modern Information Technology on Medical Education. In: Li S., Jin Q., Jiang X., Park J. (eds) Frontier and Future Development

of Information Technology in Medicine and Education. Lecture Notes in Electrical Engineering, vol 269. Springer, Dordrecht; 2014.3065-9

11. Masters K, Ellaway RH, Topps D, Archibald D, Hogue RJ. Mobile technologies in medical education: AMEE Guide No. 105. Medical Teacher. 2016;38(6):537-49.
12. Goudouris ES, Giannella TR, Struchiner M. Tecnologias de informação e comunicação e ensino semipresencial na educação médica. Rev. bras. educ. med., 2013;37(3):396-407
13. Rocha JSY. Uso de tecnologias da informação e comunicação na educação em saúde. Problematização e desenvolvimento. **Medicina – Ribeirão Preto (Online)**, 2015;48(3):214-23
14. Santa-Rosa JG, Struchiner. Tecnologia Educacional no Contexto do Ensino de Histologia: Pesquisa e Desenvolvimento de um Ambiente Virtual de Ensino e Aprendizagem. Rev. bras. educ. med., 2011;35(2):289-98
15. Schmeil MA. Saúde e Tecnologia da Informação e Comunicação [editorial]. Fisioter. Mov. 2013;26(3):477-8.
16. Han H, Resch DS, Kovach RA. Educational Technology in Medical Education. Teaching and Learning in Medicine. 2013; 25(sup1):S39-S43.
17. Santos CSS, Santos MC. Telemedicina: o uso das tecnologias interativas para o ensino da Medicina. Iniciação – Rev. de Iniciação Científica, Tecnológica e Artística. 2015;5(4):12-23.
18. Cavalcante Maria Tereza Leal, Vasconcellos Miguel Murat. Tecnologia de informação para a educação na saúde: duas revisões e uma proposta. Ciênc. saúde coletiva. 2007;12(3):611-22.
19. Cheston C, Flickinger T, Chisolm M. Social Media Use in Medical Education. Academic Medicine. 2013;88(6):893-901.
20. Castro EL, Marçal E. Uma análise sobre o uso das tecnologias móveis para a educação médica. Revista Sistemas e Mídias Digitais. 2016; 2(1)

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

H. Pylori versus úlcera gástrica nas EDA do HCTCO.

H. Pylori versus gastric ulcer in HCTCO EDA.

Bárbara M A Vieira

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos, colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas, causando entre outras doenças, úlcera gástrica. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero. Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes evoluções clínicas.

Objetivo: Determinar a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* associada à úlceras gástricas diagnosticadas por endoscopia digestiva alta no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano.

Métodos: Foram analisados dados de 1.403 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta no período de julho de 2014 a julho de 2016, e os achados endoscópicos de úlcera gástrica foram correlacionados com resultados de teste da urease, faixa etária e gênero. O programa Excel foi utilizado para interpretação de dados.

Resultados: A prevalência do *H. Pylori* foi de 36,1%, com uma leve preferência pelo sexo masculino. A prevalência de úlcera gástrica foi de 1,5%, com leve preferência pelo sexo masculino e com 31,57 % positivos no teste da urease.

Conclusões: Além da infecção pelo *H. Pylori*, outros fatores fisiopatológicos da bactéria ou do ambiente necessitam estar envolvidos para o desenvolvimento de úlcera gástrica.

Descritores: *Helicobacter pylori*, endoscopia digestiva alta, gastrite, úlcera péptica.

ABSTRACT

Helicobacter Pylori is a gram-negative, spiral-shaped bacterium with 4 to 6 flagella. Considered probably the most common infection in humans, colonizing the gastric mucosa and contributing to the destruction of the gastric cells, causing, among other diseases, gastric ulcer. Its prevalence increases with age and with low socioeconomic status of the host and does not change with gender. Although a large part of the world

population is infected by H. pylori, only a small portion develops some disease, indicating that other factors must be involved in the genesis of these diseases as pathogenic mechanisms of the bacterium, genetic predisposition of the host and the environment resulting in Different clinical evolutions.

Aim: To determine the prevalence of H. pylori infection associated with gastric ulcer diagnosed by upper gastrointestinal endoscopy at the Hospital of the clinics of Teresópolis Costantino Ottaviano.

Methods: Data from 1,403 patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy from July 2014 to July 2016 were analyzed, and endoscopic gastric ulcer findings were correlated with urease, age, and gender test results. The Excel program was used for data interpretation.

Results: The prevalence of H. pylori was 36.1%, with a mild preference for males. The prevalence of gastric ulcer was 1.5%, with mild preference for males and 31.57% positive for the urease test.

Conclusions: In addition to H. pylori infection, other pathophysiological factors of the bacterium or environment need to be involved in the development of gastric ulcer.

Descriptors: Helicobacter pylori, upper gastrointestinal endoscopy, gastritis, peptic ulcer.

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos[1]. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos, colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas, causando entre outras doenças, a úlcera gástrica. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero[1,2].

Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes

evoluções clínicas[1,2]. Dentre os mecanismos patogênicos mais importantes estão os fatores de virulência da bactéria, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção gástrica[1,2].

É sabido que a secreção gástrica participa da gênese da doença ulcerosa péptica e também que o *H. Pylori* está associado à diminuição da liberação de somatostatina, que normalmente inibe a produção de gastrina, levando a uma hipergastrinemia[1,2].

Acredita-se que o *H. Pylori* associado à gastrite, levaria a diminuição da defesa dessa mucosa através de um processo inflamatório agudo e crônico[1,3].

O diagnóstico do *H.Pylori* pode ser realizado por diversos testes invasivos ou não invasivos. Os invasivos são dependentes de endoscopia para coleta de biópsia como o teste da urease, cadeia de polimerase (PCR), histologia e cultura. Os não invasivos incluem teste respiratório da uréia, teste do antígeno fecal e sorologia. A escolha do método é feita de acordo com a situação clínica do paciente[1,4]. Neste estudo foi utilizada endoscopia digestiva alta associada ao teste da urease, método de escolha em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta sendo altamente específico e sensível.
Esse estudo tem como objetivo determinar a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* na população de Teresópolis submetida à endoscopia digestiva alta no período de julho de 2014 a julho de 2016 e relacionar com o diagnóstico de úlcera gástrica.

MÉTODOS

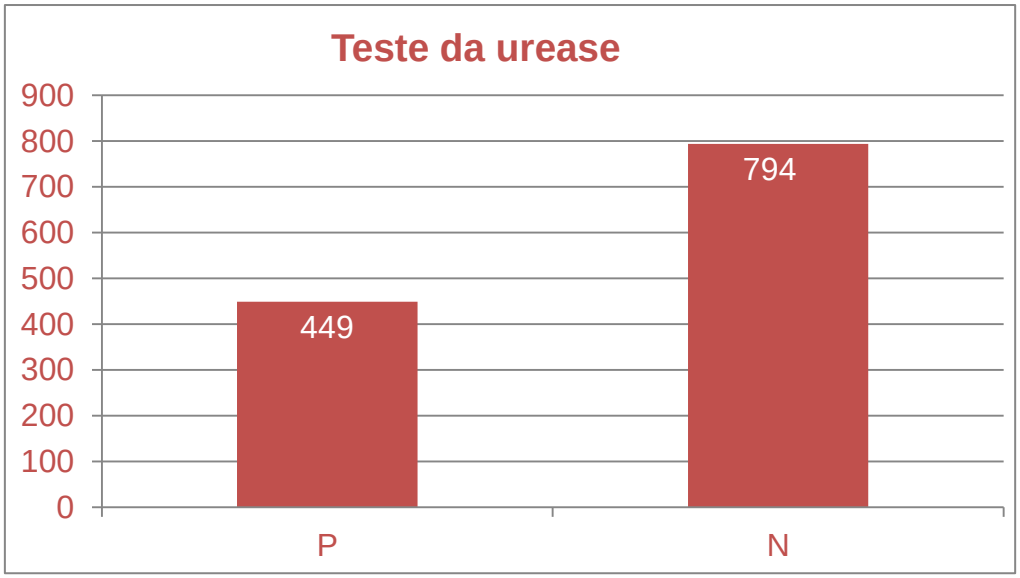
Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de dados de pacientes submetidos á endoscopia digestiva alta e teste da urease no serviço do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Os dados pessoais, achados endoscópicos e resultados dos testes da urease foram pesquisados no arquivo eletrônico do serviço de endoscopia gastrointestinal deste Hospital.

Foram incluídos no estudo mil quatrocentos e três pacientes que realizaram o exame endoscópico no período de julho de 2014 a julho de 2016. Foram excluídos cento e sessenta pacientes que faltaram dados pessoais ou que não realizaram teste da urease, restando mil duzentos e quarenta e três pacientes inclusos no estudo. Assim, foi analisada a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* através do teste da urease e relacionada com o diagnóstico de úlcera gástrica, faixa etária e gênero.

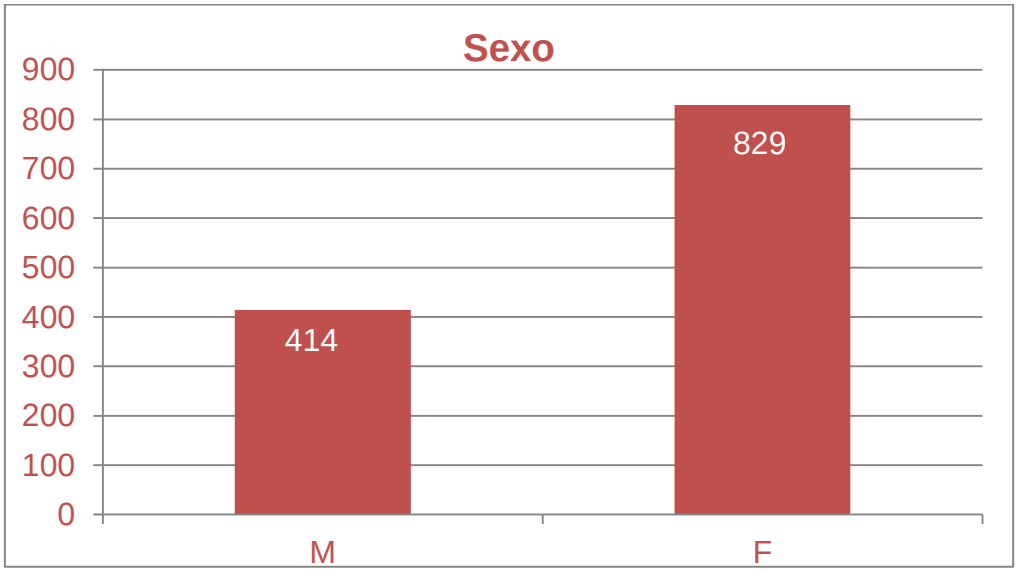
Foi utilizado o programa de computação Excel para interpretação de dados e confecção de tabelas.

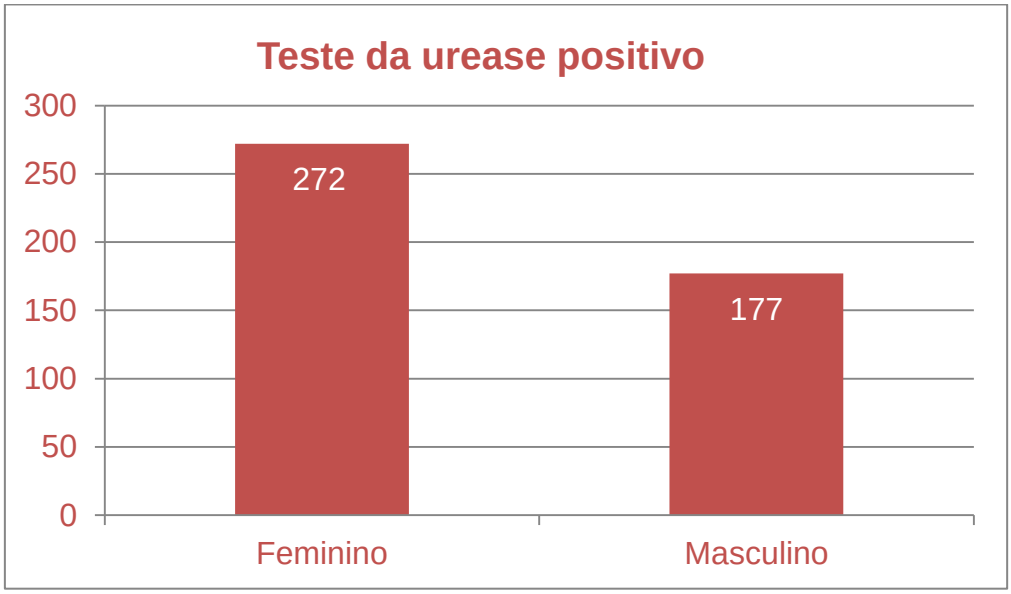
RESULTADOS

Dos mil duzentos e quarenta e três pacientes selecionados, quatrocentos e quarenta e nove tiveram teste da urease positivo (36,1%) e setecentos e noventa e quatro testes da urease negativo (63,8%).



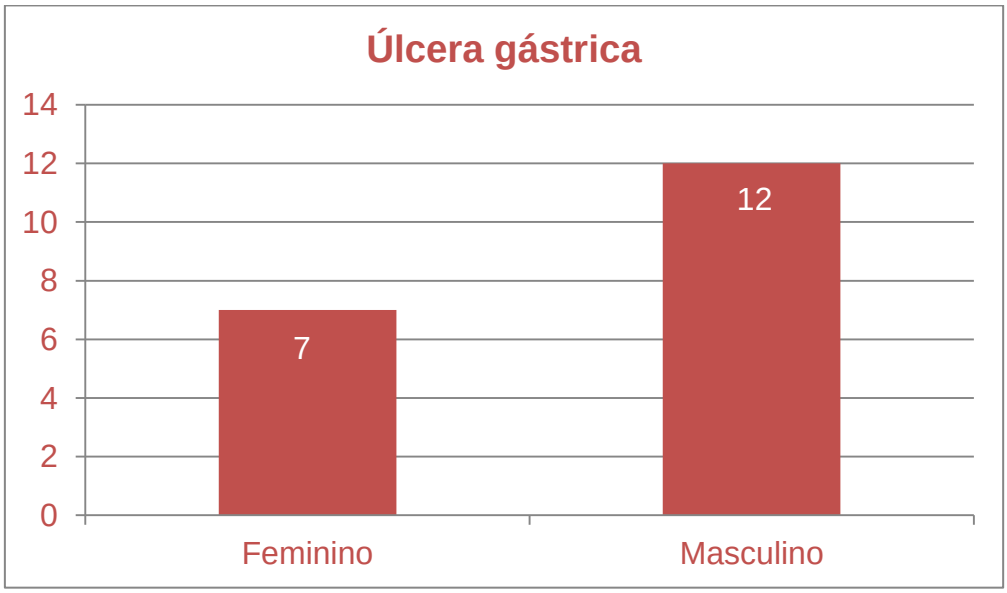
Em relação ao gênero, oitocentos e vinte nove pacientes são do sexo feminino (66,6%) e quatrocentos e quatorze masculino (33,3%), sendo feminino e positivo no teste da urease duzentos e setenta e dois (60,57%) e masculino também positivo no teste cento e setenta e sete (39,42%).





A média de idade dos pacientes foi de 50,82 anos, sendo a média de idade dos positivos no teste da urease de 51,71 anos.

Foram diagnosticados com úlcera gástrica dezenove pacientes (1,5%), sete do sexo feminino (31,5%) e doze do sexo masculino (68,42%). Apenas seis (31,57%) desses pacientes tiveram teste da urease positivo, sendo um do sexo feminino e cinco do sexo masculino. A média de idade dos pacientes com úlcera gástrica foi de 51,80 anos.



DISCUSSÃO

O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos[1,2]. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos,

colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero[1,2].

A principal via de transmissão é a interpessoal, podendo ser oral-oral ou oral-fecal. Acredita-se que o vômito e o refluxo esofágico possam ser um meio de propagação da bactéria, visto que já foi identificada no suco gástrico de pacientes infectados, havendo então a possibilidade de transmissão gastro-oral[1,2].

Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes evoluções clínicas[1,2]. Dentre os mecanismos patogênicos mais importantes estão os fatores de virulência da bactéria, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção gástrica[1,2].

Dentre os fatores de virulência bacteriana temos a aderência, urease, fosfolipase, citotoxina e gene cagA. A aderência acontece através de um tropismo que o *H. pylori* tem pela mucosa gástrica, ligando-se às células epiteliais, essa adesão parece atuar na patogênese da infecção por lesão direta da célula epitelial, fazendo com que os produtos tóxicos liberados pela bactéria atuem nas células produzindo citocinas[1,2].

A urease é uma enzima produzida pela bactéria que hidrolisa a uréia em amônia e CO2, produzindo um meio alcalino permitindo sua sobrevivência em meio ácido. A fosfolipases A2 e C alteram a integridade celular e a camada hidrofóbica da barreira gástrica, permitindo a retrodifusão de íons de hidrogênio[1].

Todas as cepas são portadoras do gene vacA, porém, apenas algumas produzem uma citotoxina vacuolizante que lesa o epitélio. Essas cepas são mais encontradas em pacientes portadores de úlcera péptica, atrofia gástrica e câncer gástrico[1]. O gene cagA é um marcador de produção de citotoxina e codifica a proteína cagA, essas cepas são mais virulentas que as cepas cagA negativas, causando maior grau de infiltração de polimorfonucleares, interleucina 8 e tem mais associação com cepas vacA sendo mais encontrados em portadores de úlcera duodenal, atrofia gástrica e carcinoma gástrico[1].

A infecção pelo *H. pylori* causa um infiltrado inflamatório na mucosa gástrica de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plasmócitos e a expressão de citocinas pró-

inflamatórias como interleucinas 1, 2, 6 e 8, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama. Essas respostas inflamatórias e imunes agravam a lesão da mucosa gástrica e são incapazes de eliminar a bactéria. Assim, acredita-se que essas respostas inflamatórias e imunes associadas a fatores de virulência da bactéria causem doenças gastroduodenais diferentes[1].

É sabido que a secreção gástrica participa da gênese da doença ulcerosa péptica e também que o *H. Pylori* está associado à diminuição da liberação de somatostatina, que normalmente inibe a produção de gastrina, levando a uma hipergastrinemia. Como consequência ocorre maiores níveis de ácido no duodeno devido a maior produção de ácido pelo estômago e menor produção de bicarbonato, predispondo o duodeno a uma metaplasia gástrica permitindo a infecção da bactéria nessas áreas levando a duodenite crônica e úlcera[1,2].

A úlcera gástrica geralmente é única, localizada na região da pequena curvatura do antro, próximo à incisura angular. Sua formação está relacionada á deficiência de fatores defensivos da mucosa contra o efeito do ácido e da pepsina[1,3]. Acredita-se que o H. Pylori, associado à gastrite, levaria a diminuição da defesa dessa mucosa através de um processo inflamatório agudo e crônico[1,3]. Os homens têm taxas mais elevadas de desenvolvimento de úlcera gástrica em alguns estudos, o que pode estar relacionado com estilo de vida como fumo, estresse e álcool[1,3].

O diagnóstico do *H.Pylori* pode ser realizado por diversos testes invasivos ou não invasivos. Os invasivos são dependentes de endoscopia para coleta de biópsia como o teste da uréase, cadeia de polimerase (PCR), histologia e cultura. Os não invasivos incluem teste respiratório da uréia, teste do antígeno fecal e sorologia. A escolha do método é feita de acordo com a situação clínica do paciente[1,4]. Neste estudo o método utilizado foi endoscopia digestiva alta associada ao teste da urease.

O teste da urease é o método de escolha em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta sendo altamente específico e sensível. Utiliza-se uma amostra de biópsia de mucosa que é colocada em um meio contendo uréia e um marcador de pH (vermelho fenol), a urease então hidrolisa a uréia em amônia e dióxido de carbono causando um aumento no pH e mudança da cor do meio de amarelo para vermelho/rosa, se essa mudança ocorrer dentro das primeiras 24 horas o teste é considerado positivo. A sensibilidade desse teste é menor se o paciente estiver em uso de bloqueadores dos receptores de H2 e inibidores da bomba de prótons[1,4,5,6].

O PCR apresenta altíssima especificidade e sensibilidade, podendo ser realizado através de biópsias gástricas ou duodenais, suco gástrico, placa dentária, saliva, cultura e fezes. São utilizados para identificação da bactéria os genes rRNA 16s rRNA, ureA e glmM[1].

A histologia é outro método de alta especificidade e sensibilidade, capaz de não só identificar a bactérias, mas também avaliar o tipo e a intensidade da inflamação da mucosa. É realizado após endoscopia digestiva alta, com retirada de fragmentos que são corados por uma variedade de colorações por várias horas ou até mesmo dois dias para obter o resultado. Pode ser utilizada coloração histológica como Giemsa, hematoxicilina e eosina Warthin-Starry, Steiner ou carbolfucsina[1].

A cultura é o método mais especifico para identificação da bactéria e é o único método que determina susceptibilidade antimicrobiana. O isolamento da bactéria é difícil, seu crescimento é afetado por vários fatores como biópsia, meio, duração, transporte, uso prévio de medicamentos, sendo menos utilizada para diagnóstico, sendo usada mais para pesquisas[1].

No teste respiratório da uréia o paciente ingere uma solução de uréia marcada com isótopos de carbono (C13 e C14), a urease produzida pela bactéria converte a uréia em amônia e CO2, com o carbono marcado que é absorvido pela circulação e eliminado na expiração. O paciente expira em um recipiente onde o carbono marcado é detectado por cintilação ou espectrografia. Tem alta sensibilidade e especificidade, e por não ser invasivo é o método de escolha para controle de cura e estudos epidemiológicos[1,5].

O teste do antígeno fecal é o método não invasivo utilizado para diagnóstico e controle de cura caso o teste respiratório da uréia não esteja disponível [5].

A sorologia se baseia na identificação de anticorpos específicos (imunoglobulina G) contra essa bactéria, sendo realizada geralmente através do ELISA ou látex-aglutinação. Por ser não invasivo tem sido utilizado em estudos epidemiológicos[1,5].

A melhor terapia para erradicação do *H. pylori*, até o momento, tem como base uma combinação de pelo menos três medicamentos utilizadas por tempo variável. No Brasil, o tratamento inicial tem como primeira opção de um inibidor de bomba de próton na dose padrão, amoxicilina 1 g e Claritromicina 0,5 g, administradas duas vezes por dia durante sete dias. Para pacientes com história de alergia a penicilina recomenda-se substituir a amoxicilina por furazolidona 200 mg duas vezes ao dia[5].

Em caso de falência da erradicação com a terapia tripla inicial emprega-se o tratamento de resgate. No Brasil, os tratamentos de segunda linha utilizados são: Inibidores da bomba de prótons (duas vezes ao dia dose padrão) + levofloxacino (500 mg uma vez ao dia) + amoxicilina (1 g duas vezes ao dia) por dez dias ou então Inibidor da bomba de prótons (dose padrão duas vezes ao dia) + levofloxacino (500 mg uma vez ao dia) + furazolidona (200 mg duas vezes ao dia) por sete a dez dias[5].

Uma terceira linha de tratamento, como resgate adicional, pode-se utilizar a terapia quádrupla: Inibidor da bomba de prótons (dose padrão duas vezes ao dia) + sal de bismudo (240 mg duas vezes ao dia) + amoxicilina (1g duas vezes ao dia) ou doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia) + furazolidona (200 mg duas vezes ao dia) por quatorze a dez dias[5].

O controle de cura é feito normalmente por testes não invasivos, sendo o teste respiratório da urease o preferencial, após quatro a seis semanas do fim do tratamento, com o paciente sem uso de inibidor da bomba de prótons[5].

No presente estudo, a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* foi de 36,1 %, menor que o encontrado em outros estudos prévios realizados no Brasil e em outras localidades do mundo, como no estudo realizado por MARQUES, S. B que encontrou uma prevalência de 53%, SABER, T. e col que encontraram 72,8% e ARCHAMPONG, T. N. A. e col. 75%[4,7,8].

ARCHAMPONG, T. N. A. e col. encontraram uma prevalência de 23,5% de pacientes com úlcera gástrica e positivo para *H. pylori*, uma prevalência que apesar de baixa, é superior ao presente estudo que encontrou uma prevalência de 1,5%.Uma leve preferência pelo sexo masculino nos pacientes com úlcera gástrica foi encontrada por MARQUES, S. B, 54%, corroborando com presente estudo que encontrou 68,42%[4,8].

MARQUES, S. B encontrou uma média de idade entre os pacientes positivos para o teste da urease de 51,14 anos, que corrobora com presente estudo que encontrou média de 51,71 anos. Vão contra ao encontrado nesse estudo a preferencia pelo sexo masculino, onde MARQUES, S. B encontrou 52,86% de masculino positivo no teste da urease e o presente estudo encontrou 39,42%[4].

CONCLUSÃO

A prevalência da infecção pelo *H. Pylori* na amostra de prontuários estudados foi menor que em estudos prévios realizados no Brasil, porém, não é possível identificar se algum dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta e teste da urease estava em uso

prévio de bloqueadores dos receptores de H2 e inibidores da bomba de prótons que diminuem a sensibilidade desse teste.

As úlceras gástricas tiveram baixa prevalência, mesmo entre os pacientes positivos para *H. Pylori*, e apesar de leve a preferência pelo sexo masculino, concorda com outras pesquisas. O que nos faz pensar que além da infecção pelo *H. Pylori*, outros fatores fisiopatológicos da bactéria ou do ambiente necessitam estar envolvidos para o desenvolvimento de úlcera gástrica.

AGRADECIMENTO

Ao Professor Maggione pelo apoio, incentivo e confiança ao trabalho, contribuindo grandemente para minha formação acadêmica.

REFERÊNCIAS

1. SIQUEIRA, J. S. e LIMA, P. S. S. et al. Aspectos gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão. Universidade Federal do Vale do São Francisco. 2007;39(1):9-13.

2. LADEIRA, M. S. P. e SALVADORI, D. M. F. et al. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista. 2003;39(4):335-342.

3. MARTINS, L. C. e CORVELO, T. C. O. et al. Soroprevalência de anticorpos contra o antígeno CagA do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica na região Norte do Brasil, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002;35(4):307-310.

4. MARQUES, S. B. Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta: análise retrospectiva de 1478 casos. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2009.

5. COELHO, L. G. e MAGUINILK, I. et al. 3 º Consenso Brasileiro de *Helicobacter pylori*. Federação Brasileira de Gastroenterologia. 2011.

6. CAETANO, A. e FELIX, V. N. et al. *Helicobacter pylori* e Doença Péptica. Estudo comparativo de métodos diagnósticos. Serviço de Endoscopia Multidisciplinar do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP. 2008;45(3).

7. SABER, T. e GHONAIM, M. M. et al. Association of Helicobacter pylori cagA Gene with Gastric Cancer and Peptic Ulcer in Saudi Patients. The Korean Society for Microbiology and Biotechnology. 2015;25(7):1146-1153.

8. ARCHAMPONG, T. N. A. e ASMAH, R. H. et al. Factors associated with gastro-duodenal disease in patients undergoing upper GI endoscopy at the Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. African Health Sciences. 2016;16(2).

9. GODOY, A. P. O. e MIRANDA, M. C. B. et al. Análises das impressões digitais de DNA e de fatores de virulência de linhagens de *Helicobacter pylori*. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia – UNIFAG, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP. 2007;44(2).

10. SILVA, M. R. e SAMPAIO, A. et al. Identificação dos polimorfismos dos genes IL1B, IL1RN e TNFA na gastrite crônica associada a infecção por *Helicobacter pylori* e no carcinoma gástrico. Instituto de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal. 2008;15:8-14.

11. MULLER, L. B. e FAGUNDES, R. B. et al. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras de câncer gástrico em pacientes dispépticos. Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria. 2007;44(2).

12. GUIMARÃES, J. e CORVELO, T. C. et al. *Helicobacter pylori*: FATORES RELACIONADOS À SUA PATOGÊNESE. Revista Paraense de Medicina. 2008;22(1).

13. BILMAN, F. B. e ÖZDEMIR, M. et al. Prevalence of *H. pylori* in gastric biopsy specimen in the southeastern region of Turkey. The Journal of Infeccion in Developing Countries. 2016;10(11):1177-1182.

14. CHEN, L. e CHANG, L. et al. Analyzing the influence of gastric intestinal metaplasia on gastric ulcer healing in Helicobacter pylori–infected patients without atrophic gastrites. BMC Gastroenterology. 2017;17(1).

15. GHOSH, N. e GHOSH, P.et al. Attenuation of Helicobacter pylori-induced gastric inflammation by prior cag-strain (AM1) infection in C57BL/6 mice. Gut Pathogens. 2017;9(14).

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

A síndrome do olho seco nos dias atuais
Uma Revisão Sistemática

Dry eye syndrome: an update
A systematic review

Beatriz S. Gonçalves

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina

no Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: João Maria Ferreira

Co-Orientador: Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A síndrome do olho seco é uma doença crônica que pode ter vários fatores envolvidos e é de extrema importância, pois afeta diretamente a qualidade de vida do indivíduo que a possui. O paciente queixa-se de sintomas como visão turva, lacrimejamento, dificuldade para trabalhar com o computador e dirigir, piorando à noite. Acomete principalmente adultos acima de 40 anos e mulheres. **Objetivo:** descrever a síndrome do olho seco, também denominada de ceratoconjuntivite cicca, e os principais tratamentos propostos para essa patologia. **Métodos:** revisão bibliográfica de materiais encontrados em bancos de dados online como Scielo, Medline, Portal da SOB, NCBI e livro texto. **Resultados:** os resultados mais relevantes foram encontrados e selecionados, desta forma foi possível reunir informações detalhadas sobre a fisiopatologia da síndrome e também os tratamentos propostos para ela. **Conclusão:** já descobriu-se minuciosamente como essa patologia afeta o corpo humano, e com isso foi possível aprimorar o tratamento, realizando-o de acordo com a gravidade.

Palavras-chave: ceratoconjuntivite cicca; filme lacrimal; glândula meibomiana; lágrima.

ABSTRACT

Introduction: Dry eye syndrome is a chronic disease that has several factors involved. It is of extremely importance because it affects the quality of life of the individual who has this disease. The patient complains of symptoms such as blurred vision, tearing, difficulty working with computer and driving, mostly at night. This syndrome affects mostly adults over 40 and women.

Objective: Describe the dry eye syndrome also known as cicatoconjunctivitis, and the main treatments proposed for this pathology. **Methods**: Materials found in online databases such as Scielo, Medline, SOB Portal, NCBI and textbook. **Results**: the most relevant results were found and selected, this way was possible to gather detailed information about the pathophysiology and treatments proposed for this syndrome.

Conclusion: it's been already discovered in detail how this pathology affects our body; with that was possible to improve the treatment techniques, doing it so according to its gravity.

Keywords: keratoconjunctivitis sicca; Tear film; Meibomian gland; tear.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do olho seco é uma doença crônica que pode ter vários fatores envolvidos e é de extrema importância, pois afeta diretamente a qualidade de vida do indivíduo que a possui. O paciente queixa-se de sintomas como visão turva, lacrimejamento, dificuldade para trabalhar com o computador e dirigir, piorando à noite. Acomete principalmente adultos acima de 40 anos e mulheres.

A fisiopatologia está dividida em dois tipos: associada à deficiência de produção aquosa (esta é subdividida em forma relacionada à Síndrome de Jjögren e forma não relacionada à Síndrome de Jjögren) e ao estado evaporativo (associado à fatores extrínsecos e intrínsecos). Dessa forma, fatores que prejudicam a estabilidade do filme lacrimal e a osmolaridade podem dar início à danos na superfície do olho e começar um processo inflamatório.

Ainda não se descobriu completamente a base para os sintomas dessa patologia, mas muito se deduz baseado na etiologia, mecanismos e respostas da síndrome ao tratamento.

O diagnóstico é realizado com base na análise da história clínica associada à testes que avaliam a superfície do olho, estabilidade lacrimal e evaporação da lágrima.

Por ser uma doença crônica, o sucesso da terapêutica depende muito da adesão do paciente à terapia proposta. E esta irá variar de acordo com a gravidade do olho seco.

2. OBJETIVOS

A presente revisão bibliográfica teve o objetivo de mostrar a definição da Síndrome do olho seco, suas principais etiologias, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Com o intuito de trazer os principais tratamentos propostos para esta patologia.

3. MÉTODOS

Para a construção dessa revisão bibliográfica foram utilizados materiais encontrados em bancos de dados como: Scielo, Medline, Portal da SBO, NCBI e livro texto, que abordavam a

síndrome discutida neste trabalho desde as suas principais etiologias até os tratamentos atuais.

4. DESENVOLVIMENTO

A síndrome do olho seco também denominada de ceratoconjuntivite cicca é uma doença multifatorial que acomete as lágrimas e a superfície do olho e gera sintomas como grande desconforto, visão turva e instabilidade do filme lacrimal[1].

Normalmente os sintomas variam durante o dia e são piores a noite[2].

Sintomas, como visão turva e embaçada que desaparece temporariamente com o piscar dos olhos, são relatados. Essas alterações passageiras podem ser intensas a ponto de diminuir a acuidade visual dos pacientes, tendo repercussões na produtividade no trabalho e qualidade de vida[3].

A prevalência mundial da síndrome varia entre 5 e 34 %, aumentando significantemente com a idade[4]. Chega a atingir 35% da população com 65 anos ou mais. Atinge principalmente adultos acima de 40 anos e mulheres[1]. No início, normalmente é insidiosa[5].

É uma doença que prejudica o funcionamento da visão, principalmente quando o indivíduo usa o computador ou dirige. A leitura mais rápida pode ser prejudicada em estágios mais severos da doença[1].

É relatada redução da qualidade de vida nas atividades do dia a dia e lazer por 60% dos pacientes. Sendo assim, uma patologia comumente associada à distúrbios de ansiedade e depressão[1]. Apesar de haverem pacientes assintomáticos, a grande maioria apresenta sintomas como queimação, fotofobia, sensação de corpo estranho, visão turva e lacrimejamento excessivo[4].

Os fatores de risco são divididos de acordo com os níveis de evidência:

• **Elevado nível de evidência**	• **Moderado nível de evidência**	• **Baixo nível de evidência**
- Idade - Sexo feminino - Terapia estrogênica pós menopausa - Anti-histamínicos - Doença vascular do colágeno - Cirurgia refrativa da córnea - Irradiação - Transplante de células estamais hematopoiéticas - Hepatite C - Deficiência de vitamina A - Insuficiência androgênica	- Medicamentos como antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, diuréticos, betabloqueadores - Diabetes mellitus - Infecção por HIV/HTLV1 - Quimioterapia sistêmica - Sarcoidose - Cirurgia de catarata com grande incisão - Ceratoplastia - Isotretinoína - Isotretinoína - Baixa humidade do ar - Disfunção ovariana	- Fumo - Etnia hispânica - Álcool - Menopausa - Acne - Injeção de toxina botulínica - Gota - Gravidez -Contraceptivos orais - Drogas anticolinérgicas como ansiolíticos, antipsicóticos

MM Elisabeth. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112: 71-82 [1]

Para se entender a fisiopatologia desta doença, é importante descrever anatomicamente as estruturas que compõe a superfície do olho: córnea, conjuntiva, glândulas lacrimais, glândulas meibomianas, ducto nasolacrimal, tecido conjuntivo, pálpebras e cílios, todos integrados por epitélios contínuos e nervos interligados por sistemas vasculares, endócrino, imune e nervoso[1].

Dentre as funções da glândula lacrimal está a de secretar o filme lacrimal que tem como função primordial a lubrificação da superfície ocular. É composto por duas camadas: uma fina camada formada por lipídios, produzida principalmente pelas glândulas meibomianas e que possui o papel de lentificar a evaporação e manter o filme lacrimal sobre a superfície; a outra camada, interna mais espessa, a camada mucoaquosa, composta por muco diluído que vai se concentrando em direção ao epitélio[4].

Por sua vez as glândulas meibomianas, localizadas nas pálpebras superior e inferior, são responsáveis pela excreção de lipídios na superfície do olho, favorecem a lubrificação ocular ao piscar e também protegem contra a evaporação lacrimal. Devido ao distúrbio destas glândulas, a secreção de lipídios fica reduzida, o que leva à instabilidade do filme lacrimal e perpetua a doença. Essa alteração glandular é a causa mais comum de doença do olho seco evaporativa[6].

A evolução da doença se constitui em duas fases: na primeira, pelo menos um estímulo ambiental inicia, em indivíduos susceptíveis, a lesão nos tecidos. Na segunda, fatores neuropáticos, metabólicos e/ ou inflamatórios provocam a instabilidade do filme lacrimal, a diminuição da secreção de lágrimas, aumento da evaporação ou alteração da composição da lágrima. E os resultados na superfície do olho provocam a continuação desse evento[4].

A diminuição na produção de lágrimas e ou o aumento da evaporação das mesmas ocasionam a hiperosmolaridade lacrimal, e isso origina a liberação de mediadores inflamatórios comandada por linfócitos. O epitélio da superfície sofre danos ocasionados pelos mediadores, o que provoca uma diminuição secundária de mucina. Além disso, o filme lacrimal se torna instável. Esse processo inflamatório também é responsável pela perda evaporativa[4.]

Fatores que afetam adversamente a estabilidade do filme lacrimal e a osmolaridade podem induzir danos na superfície ocular e iniciar uma cascata inflamatória que gera respostas imunes inatas e adaptativas. Estas respostas imunoinflamatórias conduzem a mais danos à

superfície ocular e ao desenvolvimento de um ciclo inflamatório autoperpetuante[4].

A doença é dividida em causas relacionadas à deficiência de produção aquosa e causas ligadas ao estado evaporativo[7].

A deficiência de produção aquosa é subdividida em:

A) Síndrome de Sjögren (primária e secundária)

Na deficiência aquosa associada à síndrome de Sjögren, a glândula lacrimal é acometida por células T ativadas que destroem as células acinares e as ductais, fazendo com que a secreção lacrimal diminua. A hipossecreção também é resultante de um bloqueio neurossecretor contra receptores muscarínicos dentro das glândulas[7].

Quando há deficiência de produção lacrimal, ocorre diminuição da secreção e do volume lacrimal, decorrentes de obstrução ou mau função dos ácinos glandulares. Isso tem como resultado a hiperosmolaridade da lágrima e, consequentemente, das células epiteliais da superfície ocular, o que resulta em uma cascata de eventos inflamatórios[7].

Ocorre aumento também de metaloproteinases da matriz (MMPs) no líquido lacrimal, que são responsáveis por lisar componentes da membrana basal epitelial corneana e proteínas de junção, que fazem parte da barreira epitelial da córnea[7].

Acredita-se que a MMP-9 faz parte da regulação da descamação epitelial corneana. Quando há deficiência no organismo de vitamina A, há menos atividade de MMP-9 e hiper estratificação do epitélio corneano. Já a atividade elevada da MMP-9 está relacionada ao aumento de permeabilidade à fluoresceína, descamação do epitélio e irregularidade superficial da córnea[4].

Existem duas formas da **Síndrome de Sjögren (SS)**:

- primária: caracterizada por olho seco e boca seca, com autoanticorpos. É evidenciada secreção salivar diminuída e a biópsia de glândulas salivares menores é positiva;

- secundária: apresenta as características da SS primária somada à outra doença autoimune do tecido conectivo, como por exemplo a artrite reumatóide, que é a mais comum, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, esclerose sistêmica,

esclerose biliar primária ou doença mista do tecido conjuntivo.

B) Não associada à Síndrome de Sjögren (por deficiência da glândula lacrimal, obstrução do ducto lacrimal, medicamentos sistêmicos e hiposecreção reflexa):

Ocorre uma disfunção lacrimal sem manifestações sistêmicas relacionadas à doença autoimune através de mecanismos distintos:

1- Deficiência primária da glândula lacrimal:

- Olho seco associado à idade: é a mais encontrada e normalmente tem como causa a obstrução dos ductos. O estresse oxidativo também está associado à esse processo, sendo responsável pelo acúmulo de lipofuscina nas células acinares das glândulas lacrimais.
- Disautonomia familiar (síndrome de Riley Day): é uma patologia autossômica recessiva que se caracteriza por insensibilidade à dor e ausência de reflexos tanto emocional quanto lacrimal. Isso é decorrente da inervação anormal simpática e parassimpática da glândula lacrimal.
- Alacrima congênita: é uma causa rara de olho seco em jovens, decorrente de uma mutação no gene que codifica a proteína ALADIN, responsável pelo transporte de RNA e/ou proteínas entre o núcleo e o citoplasma; também presente em outras síndromes[4].

2- Deficiência secundária da glândula lacrimal:

- Denervação parassimpática da glândula lacrimal
- Infiltração inflamatória da glândula
- Ablação da glândula lacrimal
- Doença enxerto-hospedeiro, normalmente ocorre após transplante de células-tronco hematopoiéticas, principalmente o alogênico[4].

3- Obstrução dos ductos da glândula lacrimal: Pode ocorrer por queimaduras químicas ou térmicas, após tratamento com radioterapia, tracoma, eritema multiforme, penfigóide cicatricial e de membrana mucosa e por tracoma[4].

4- Hipossecreção reflexa conseqüente à diferentes fisiopatologias

- Bloqueio dos reflexos sensoriais: A redução do estímulo sensorial a partir da superfície do ocular pode contribuir para o desenvolvimento do olho seco de duas formas: diminuição da secreção reflexo induzida e diminuição da frequência de piscar, gerando à evaporação. Os maiores fatores de risco associados à hipossecreção reflexa são o uso crônico de lentes de contato, que leva à hipoestesia da córnea; o diabetes mellitus, geradora da neuropatia autonômica ou sensorial e alterações microvasculares na glândula lacrimal; e a ceratite neurotrófica, com denervação sensorial do segmento anterior decorrente de lesão do herpes zoster oftálmico no nervo trigêmio. Também é necessário listar o olho seco relacionado à cirurgia refrativa, especialmente o LASIK que está se tornando cada vez mais comum[4].

-Bloqueio dos reflexos motores: Ocorre lesão central ao VII nervo craniano, acometendo o nervo intermédio que contém as fibras parassimpáticas provenientes do gânglio pterigopalatino, levando à hipossecreção lacrimal e fechamento palpebral incompleto. As principais condições associadas a este tipo de hipossecreção são a neuromatose múltipla e o uso de medicações sistêmicas, como por exemplo diuréticos, inibidores da recaptação de serotonina, anti-histamínicos, antiespasmódicos, antidepressivos tricíclicos e outros psicóticos e betabloqueadores[4].

O estado evaporativo está associado a:

▪Fatores intrínsecos:

- A disfunção das glândulas de Meibômio: é a causa mais comum de olho seco evaporativo. Está relacionada a várias condições, como acne rosácea, dermatite seborréica, dermatite atópica e tratamento com isotretinoína[4].

- Distúrbios do fechamento da pálpebra, até mesmo os causados por blefaroplastia; em virtude do maior número de cirurgias desse tipo realizadas atualmente, tornaram-se mais comuns as queixas associadas ao olho seco, sendo decorrentes principalmente de alterações da fissura palpebral e da excursão da pálpebra superior. Nos casos de doença tireoidiana com acometimento ocular e por conseguinte proptose, pode ocorrer evaporação em demasia da lágrima devido à exposição da superfície do olho[4].

- Ação de drogas sistêmicas

- Baixa frequência do piscar

▪Fatores extrínsecos:

- Deficiência de vitamina A

- Doenças da superfície do olho, principalmente a conjuntivite alérgica

- Uso de lentes de contato

- Uso de medicações tópicas e conservantes

Com relação aos fatores ambientais, divide-se entre internos e externos. Os internos englobam a fenda palpebral ampla, baixa frequência do piscar, idade, posição do olhar, baixo "pool" de androgênio e medicações sistêmicas, como por exemplo os antiespasmódicos, anti-histamínicos, betabloqueadores, diuréticos e alguns psicotrópicos. Os fatores externos são o ambiente ocupacional, baixa umidade do ar e alta velocidade dos ventos[4].

Outros fatores também têm relação no aparecimento da síndrome do olho seco, como:

Transplante de medula óssea e câncer

Olho seco devido à terapia de radiação, quimioterapia sistêmica ou doença ocular pós transplante de medula óssea pode ser observada em sobreviventes de câncer. Também se encontra em crianças que passaram por transplante de medula óssea e desenvolveram olho seco

após algum tempo. A quantidade de transplantes alogênicos de medula óssea aumentaram, as indicações para o procedimento se expandiram, e as taxas de sobrevivência também. O uso e a quantidade de terapia de radiação também mudaram, o que alterou o espectro clínico da síndrome[3].

Terapia hormonal para menopausa

Em um estudo realizado com mais de 25.000 mulheres, verificou-se que a terapia com estrogênio pós-menopausa estava associada a uma maior prevalência de olho seco. Foi encontrada a síndrome em 5,93% das mulheres que não realizaram a terapia, 6,67% das que utilizaram o estrogênio combinado com progesterona e 9,05% daquelas que fizeram uso de somente estrogênio. Nas mulheres na pós-menopausa, para cada 3 anos adicionais de terapia hormonal, o risco de olho seco foi de 1,16 (1,09-1,24) após ajuste para idade. Foi realizada também uma análise prospectiva dos dados deste estudo, que mostrou que o início da terapia com estrogênio precedeu o diagnóstico de síndrome do olho seco. O estudo de Shihpai confirma esses dados, nele a terapia hormonal para menopausa estava associada a um risco aumentado de olho seco com OR =1,28 e no estudo do Olho das Montanhas Azuis o OR =1,7[3].

Hormônios sexuais

Os hormônios sexuais promovem uma atividade na homeostase da superfície do olho. Tendo em vista que os níveis de androgênios se reduzem com o envelhecimento, em ambos os sexos, a deficiência de esteróides sexuais, principalmente os androgênios, tem sido relacionada ao olho seco. Ainda é necessário mais estudos para se esclarecer com mais detalhes a função dos hormônios sexuais tanto na fisiologia quanto em patologias oculares. Existem alguns relatos, porém conflitantes, de pequenos estudos acerca dessa síndrome relacionando-a com o uso de contraceptivos orais, gravidez, histerectomia, ooforectomia e disfunção ovariana[3].

Ácidos graxos essenciais

Existem evidências consistentes que atribuem função aos ácidos graxos essenciais na patologia dessa síndrome. Em um estudo com mais de 32.000 mulheres, Miljanovic et al demonstraram uma redução de 30% no risco de olho seco com cada grama de ácidos graxos ômega-3 consumidos por dia. Aqueles que consumiram 5 ou mais porções de 113g de atum por semana tiveram uma redução de mais 60% no risco de desenvolver o olho seco. Concluíram que quanto maior a ingestão de ácidos graxos ômega-3 em relação aos tipos mais comumente consumidos de ácidos graxos ômega-6, menor o risco de olho seco. Outro estudo demonstrou que as mulheres com Síndrome de Sjögren ingeriam menos ácidos graxos ômega-3, em comparação com os controles de mesma idade[3].

Ambientes de baixa umidade

As queixas oculares de irritação, como queimação e olho seco são muito encontradas em estudos epidemiológicos realizados em ambientes internos, principalmente em escritórios. Ainda que a causa desses sintomas não esteja totalmente elucidada, sabe-se que o olho seco ocasionado pelo aumento da evaporação do filme lacrimal pode ser devido à baixa umidade, velocidade do ar, poluição do ar, temperatura do ambiente elevada ou o ato piscar diminuído[3].

Uso do computador

Pessoas que usam computadores usualmente se queixam de tensão ocular, fadiga ocular, ardência, irritação, vermelhidão, visão turva e olhos secos. Essas queixas provenientes de pessoas que utilizam computadores associadas com taxas de piscar diminuídas podem ser associadas à um distúrbio, a síndrome da visão de computador (CVS). E o olho seco pode contribuir como um dos elementos principais[3].

Desgaste da Lente de Contacto

O desgaste da lente de contato está relacionado ao olho seco em um grande número de pacientes. Em média de 50-75% relatam os sintomas de irritação do olho. Os sintomas de olho

seco e desconforto ocular são os que mais interferem na decisão de descontinuar o uso da lente de contato[3].

Cirurgia refrativa

As manifestações do olho seco podem surgir após a cirurgia refrativa. A redução da sensação da córnea tem sido proposta como causa para a diminuição da secreção lacrimal intermitente após a cirurgia LASER, o que pode levar à deficiência aquosa. Contrariamente, foi sugerido que esse sintoma seja devido à interrupção sensorial trófica à região denervada. Uma condição semelhante, porém mais leve pode ocorrer como consequência da ceratoplastia fotorrefrativa. Entretanto,a prevalência de olho seco parece ser maior no período mais próximo à cirurgia. Ainda faltam dados epidemiológicos que relacionam o olho seco e a cirurgia refrativa. São necessárias novas pesquisas para identificar os fatores de risco para a síndrome após a cirurgia refrativa e para analisar se existem condições pré-existentes[3].

Outro aspecto clínico dessa doença é a epiteliopatia. Surgem alterações nas células do epitélio como aumento da densidade, da espessura, aumento do turnover e diminuição do tamanho. E isso é responsável pela inflamação da superfície ocular. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IFN-γ acarretam metaplasia escamosa de células epiteliais da superfície e a IFN-γ reduz a diferenciação de células caliciformes. A apoptose de células de superfície ocular em resposta ao estresse devido à baixa de líquido lacrimal, gera a destruição da matriz extracelular da córnea e o dano de células do epitélio[2].

A ceratoconjuntivite sicca envolve uma única forma de angiogênese patológica, que produz linfangiogênese sem estar associada à hemangiogênese. A presença de monócitos na conjuntiva foi associado ao desenvolvimento de vasos linfáticos na córnea[2].

Diante disso, a interrupção da linfangiogênese pode revelar-se um tratamento eficaz[2].

A córnea é uma estrutura altamente sensível, composta por aproximadamente 7000 terminações nervosas; e nos olhos saudáveis, suas terminações estão protegidas por estímulos externos. Verifica-se diminuição da densidade e alteração da morfologia dos nervos dessa

estrutura no olho seco[2].

O aumento da osmolaridade lacrimal leva à epiteliopatia induzida pela inflamação, que predispõe os nervos da córnea à danos mecânicos e inflamatórios. As citocinas inflamatórias induzem a síntese aumentada de fatores neutróficos que intensificam o crescimento de terminações nervosas[2].

Em suma, foi constatado uma elevada produção e ativação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1(IL-1) e TNF-α (fator de necrose tumoral alfa) e enzimas proteolíticas devido à estresse da superfície do olho e de células glandulares epiteliais, assim como pelas células inflamatórias. Também ocorre a elevação da concentração de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas no líquido lacrimal, como IL-6, IL-1, TNF-α. A hiperosmolaridade encontrada nessa doença também é comprovadamente um fator pró-inflamatório[2].

Existe uma tabela que classifica a gravidade da doença de acordo com os sinais, sintomas e alterações da superfície do olho, por meio da biomicroscopia e de testes específicos, como Schirmer e tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL ou, do inglês, tear film break-up time, TBUT)[4].

Gravidade do olho seco	1	2	3	4
Desconforto, gravidade e frequência	Leve e/ou episódico; ocorre sob estresse ambiental	Episódico moderado ou crônico; com ou sem estresse	Grave frequente ou constante; sem estresse	Grave e/ou incapacitante e constante
Sintomas visuais	Ausentes ou episódicos leves	Incomodam ou limitam atividades; episódicos	Incomodam, limitam atividades constantemente e/ou cronicamente	Constante e/ou possivelmente incapacitante
Injeção conjuntival	Ausente ou leve	Ausente ou leve	+/-	+/++
Coloração conjuntival	Ausente ou leve	Variável	Moderada a acentuada	Acentuada
Coloração corneal	Ausente ou leve	Variável	Acentuada central	Erosões puntactas graves
Sinais em córnea e lágrima	Ausentes ou leves	Debris leves, ↓ menisco	Ceratite filamentar, adesão de muco, ↑ debris lacrimais	Ceratite filamentar, adesão de muco, ↑ debris lacrimais, ulceração
Pálpebras/Glândulas meibomianas	DGM* variavelmente presente	DGM* variavelmente presente	Frequente	Triquíase, queratinização, simbléfaro
TFBUT**	Variável	≤ 10	≤ 5	Imediato
Schirmer (mm/5min)	Variável	≤ 10	≤ 5	≤ 2

*DGM= disfunção de glândulas lacrimais
**TFBUT= tear film break-up time (tempo de ruptura do filme lacrimal)

Foulks, G., Lemp, M., Jester, J., Sutphin, J., Murube, J., & Novack, G. (2007). report of the international dry eye workshop (DEWS). *Ocul Surf*. VOL. 5. N. 2 [4]

A causa dos sintomas dessa síndrome não foi totalmente descoberta, mas podemos ter

uma idéia baseado em suas etiologias, mecanismos e respostas do olho seco à terapia. O aparecimento dos sintomas ativa nervos sensoriais que se relacionam com a nocicepção do olho. Cita-se a hiperosmolaridade lacrimal e das superfícies do olho, instabilidade do filme lacrimal e ou a expressão reduzida de mucinas na superfície ocular; Presença de mediadores inflamatórios na superfície do olho e hipersensibilidade dos nervos sensoriais nociceptivos[3].

Diagóstico Clínico

É importante realizar uma anamnese, com o intuito de coletar informações para auxiliar o diagnóstico:

- Tempo de duração dos sinais e sintomas, se existe variação diurna dos sintomas, se há algum estresse no ambiente de trabalho (por exemplo, trabalhos que utilizam computador e fatores como poeira, ar seco e ar condicionado).

- Existência de doenças sistêmicas, principalmente doença de Graves, HIV, diabetes mellitus, hepatite C e doenças vasculares do colágeno.

- Fármacos utilizados[1].

Diagóstico Laboratorial

Alguns testes para avaliar a estabilidade do filme lacrimal, superfície ocular e a produção e evaporação de lágrima são importantes:

-Citologia de impressão

-TRFL

-Análise da altura ou espessura do menisco lacrimal

-Coloração da superfície ocular com fluoresceína, lisamina verde e rosa bengala

-Teste de Schirmer

Para fazer o diagnóstico de síndrome de Sjögren são realizados testes laboratoriais para identificação de autoanticorpos (FAN: Fator antinúcleo, anti-Ro e anti-La) e é realizada a

biópsia de glândula lacrimal e glândulas salivares menores. Na prática médica isso é pouco realizado em decorrência de as biopsias serem muito invasivas e ao baixo valor preditivo dos autoanticorpos[4].

Os testes utilizados para o diagnóstico são importantes para a diferenciação entre olho seco, processos alérgicos e infecções, já que esses três tipos de patologias têm a clínica muito parecida, mas devem ser tratadas de formas distintas. Se o diagnóstico clínico for realizado de maneira errada e anti-alérgicos ou antibióticos forem prescritos, a síndrome do olho seco pode piorar. A partir dos testes, é possível identificar os dois tipos da doença: deficiência de produção aquosa e causas ligadas ao estado evaporativo[8].

Em relação aos testes que auxiliam no diagnóstico, o mais empregado é o **teste de Schirmer**, que mede as secreções da glândula lacrimal. Valores de 5mm ou menos são considerados patológicos[8].

O **teste do fenol vermelho** constitui-se de um fio de algodão amarelo imbuído de fenol vermelho. O comprimento do vermelho que surgiu, em milímetros, é analisado[8].

O **TRFL** (tempo de ruptura do filme lacrimal) se refere à estabilidade do filme lacrimal. É considerado normal entre 20 e 30 segundos. Valores menores de 10 segundos são classificados como patológicos[8].

O **rosa bengala** pode ser usado em solução a 1%, que deve ser colocada no saco conjuntival inferior. Também é possível a utilização de tiras oftálmicas de papel com o corante[8].

A coloração com **lisamina verde** colore o olho de forma parecida com o rosa bengala, porém é tão bem tolerado como fluoresceína. Está disponível em tiras impregnadas ou pode ser encontrado como uma solução pré-preparada[8].

Esse teste é realizado a partir da colocação de uma fita de lissamina próxima ao menisco lacrimal do fundo de saco inferio [9].

A **análise da altura ou espessura do menisco lacrimal**: utiliza-se a lâmpada de fenda e fluoresceína. Se a espessura for menor que 0,1 milímetro, é tido como patológico, já que a espessura normal do menisco é de 0,2 a 0,5 milímetros[8].

A **citologia de impressão** é importante para determinar a quantidade de células caliciformes[10].

Tratamento

O tratamento da síndrome do olho seco tem como item importante a educação do paciente, já que esta é uma doença crônica, com tratamento longo e que pode precisar de alguns ajustes até ter bons resultados.A prevenção de situações que pioram a evolução do quadro é muito importante, como evitar ar quente e seco e o tabagismo[1].

O DEWS sugere níveis de tratamento:

Nível 1: engloba a educação e modificações ambientais e dietética. Nesse tipo de tratamento é enfatizada a importância de piscar os olhos durante a leitura e uso de computadores, além do uso de lentes de contato. Pode ser necessário aumentar a umidade do ambiente. Uso de lágrimas artificiais e géis e tratamento de afecções das pálpebras. E eliminação de medicações sistêmicas[4].

Nível 2: é iniciado quando os tratamentos contidos no nível 1 não foram eficazes, então é indicado associar: medicações como anti-inflamatórios e tetraciclinas, secretagogos. Realizar a oclusão do ponto lacrimal e utilizar óculos que retém a umidade[4].

Nível 3: é iniciado quando os tratamentos propostos no nível 2 não foram eficientes, então é indicado associar: soro autólogo, lentes de contato e oclusão permanente do ponto lacrimal[4].

Nível 4: é iniciado quando os tratamentos propostos no nível 3 foram inadequados, então é indicado associar: anti-inflamatórios sistêmicos e realizar cirurgias (pálpebras, membrana mucosa, transplante de membrana amniótica, glândula salivar)[4].

E isso varia desde a orientação do paciente até a realização de cirurgias. Se ocorrer a falha no tratamento, é importante analisar se esta ocorreu devido à má aderência ao tratamento ou se houve um agravamento das condições do ambiente que exacerbam a doença. Nesses casos, uma correção do método deve ser feita antes de se intensificar o tratamento[4].

As **lágrimas artificiais** promovem o alívio temporário sintomático. A necessidade de aplicar várias vezes ao dia e a via tópica dificultam a continuidade do uso por longos períodos[5]. São importantes para todos os pacientes com essa síndrome. Esse tipo de tratamento foi analisado por pequenos estudos randomizados, os quais concluíram que as mesmas têm as seguintes características:

- aumentam a estabilidade do filme lacrimal;

- reduzem o estresse da superfície do olho;

- melhoram a qualidade de vida[1].

Estão disponíveis no mercado muitos tipos de substâncias, que de acordo com a gravidade da doença, são escolhidos desde preparações de baixa viscosidade a géis de alta viscosidade. Para as patologias que acometem a superfície do olho, são recomendadas substâncias que não possuem cloreto de benzalcónio, como conservantes. Em casos de disfunção da glândula meibomiana, lágrimas artificiais compostas por lipídios são mais indicadas[1].

Normalmente fazem parte do primeiro tratamento proposto, com o intuito de amplificar a umidade na superfície do olho e favorecer a lubrificação. Os casos de gravidade leve, sem danos à conjuntiva ou córnea, podem ser tratados com essas substâncias até quatro vezes ao dia. Nos casos de gravidade moderada, com danos leves à córnea, é necessário tratamento mais frequente[11].

Em relação à **mudança no ambiente**, deve-se reduzir a temperatura ambiental para diminuir a evaporação lacrimal. Também é possível a utilização de umidificadores de ambiente, porém a maioria dos aparelhos não é capaz de elevar significativamente a umidade relativa do local onde está[11].

Os **colírios autólogos de soro** são fabricados com o próprio soro do paciente, utilizados em concentrações de 20% a 100%. Possuem fatores de crescimento do epitélio e também substâncias anti-inflamatórias. São reservados para casos de doença grave[11].

Em relação ao tratamento com **anti-inflamatórios,** é importante salientar que mesmo em olho seco de gravidade moderada, há reação inflamatória, mesmo que subclínica, da superfície do olho e da glândula lacrimal. E com o intuito de parar a cadeia de danos da

superfície e a inflamação, essa classe de medicamentos é necessária nos pacientes com doença moderada[11].

Os **corticóides tópicos** foram analisados em estudos clínicos randomizados e controlados, e foi demonstrado que os colírios que contém essas substâncias melhoram os sinais e sintomas da síndrome moderada e grave quando utilizados por 2 a 4 semanas. Porém, com terapia prolongada, alguns pacientes acabaram desenvolvendo aumento da pressão intraocular e catarata, diante disso, indica-se o uso dessa classe de medicamentos por um período reduzido[1].

A **ciclosporina A** também tem a função de se ligar à ciclofilina D, e o complexo formado pode atrapalhar a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial em resposta a estímulos de stress, prevenindo assim a apoptose. A ação tópica desse fármaco, intensifica a produção de líquido lacrimal. Isso ocorre provavelmente devido à liberação local de neurotransmissores parassimpáticos. Foi demonstrado em ensaios clínicos randomizados e controlados, que o tratamento ocular com esse fármaco em forma de gotas a 0,05% 2x/dia levou à uma redução da ceratopatia, valores no teste de Schirmer elevados, diminuição de sintomas (visão turva, olho seco, sensação de corpo estranho e lacrimejamento). Isso está relacionado à uma redução na superfície do olho de células inflamatórias e marcadores inflamatórios e também à elevação da quantidade de células caliciformes na conjuntiva[1].

Alguns pacientes apresentam efeitos adversos como sensação de queimação ou irritabilidade ocular, o que dificultam a tolerância ao fármaco[2].

Os **tacrolimus/ pimecrolimus** a 0,03% utilizados de 1 a 2x/dia normalmente. Podem ser comparados com a ciclosporina A em relação à eficácia e são utilizados nos pacientes que não conseguem usá-la[1].

As **tetraciclinas** são classificadas como antibióticos bacteriostáticos com efeito anti-inflamatório. Os análogos da tetraciclina vêm sendo usados em alguns estudos controlados de pequeno porte e tem-se obtido bons resultados no tratamento do distúrbio da glândula meibomiana e rosácea. As doses do tratamento são de 40 a 400 mg por dia para a doxiciclina e de 50 a 100 mg por dia para a minociclina. Em consequência dos efeitos colaterais como os gastrointestinais e de pele, que ocorrem principalmente em doses mais altas, indica-se usar doses baixas e por 6 a 12 semanas[1].

Os macrolídeos tem como representante a azitromicina, que possui efeito antibiótico e anti-inflamatório. Ela é responsável pela melhoria da atividade da glândula de meibomio, normalizando o perfil lipídico da secreção dessa glândula[1].

Os **ácidos graxos ômega** são representados pelos ômega 3 e ômega 6, considerados ácidos graxos essenciais para a homeostase da superfície do olho. Os ômega 3 têm a função de bloquear eicosanóides pró-inflamatórios e reduzir citocinas, já que possuem função anti-inflamatória[1].

A **higiene das pálpebras** tradicional foi comparada com as compressas quentes, óculos ou máscaras de proteção para olho, aquecedores infravermelhos e massagem das pálpebras em estudos clínicos, e observou-se melhora na morfologia na margem da pálpebra, com diminuição dos canais excretores da glândula de meibomio, melhora na estabilidade do filme lacrimal e da camada de lipídios da película lacrimal[1].

Os **tampões** de colágeno ou silicone são utilizados para ocluir por curto período de tempo os canais lacrimais em portadores de síndrome do olho seco grave do tipo deficiência aquosa. Em um estudo retrospectivo, esses tampões foram responsáveis pela melhora dos sintomas em 73,9 % dos pacientes. Raramente eles migram para os ductos nasolacrimais, o que resulta em inflamação ou granuloma piogênico, erosão epitelial conjuntival ou epífora. Visto que existem poucos estudos acerca desse tema, uma Revisão Cochrane de 2010 sugeriu a realização de estudos controlados, randomizados para analisá-los melhor[1].

Cirurgias como tarsorrafia, transplante de membrana e ceratoplastia são indicadas em casos de úlcera e perfuração de córnea persistentes. Tentou-se transplantar as glândulas salivares com o intuito de substituir as glândulas lacrimais, porém com o passar do tempo ocorreu edema de córnea e lacrimejamento excessivo[1].

O **diquafosol** a 3% tem a função de estimular a secreção o fluido lacrimal e de mucina na superfície do olho, a partir das células do cálice conjuntival, na superfície do olho, interagindo com os receptores P2Y2. Também melhora estabilidade da película lacrimal e a hidratação do olho, independentemente da secreção das glândulas lacrimais. Além disso, recupera a barreira de epitélio da córnea e elimina o dano corneano produzido pelo olho seco. Tem bons resultados principalmente nos pacientes com deficiência de produção aquosa[12].

Apesar de as lentes de contato poderem piorar o quadro de olho seco, em decorrência das ações inflamatória, sensorial e evaporativa, elas possuem também ação de reservatório de fluidos presos atrás da lente e aliviam os sintomas de alterações corneanas secundárias, o que pode compensar o seu uso. Porém os pacientes devem saber que existe a probabilidade de ceratite bacteriana[10].

- **Lentes de baixa hidratação:** contém o hidroximetilmetacrilato, podem ser usadas em olhos secos de gravidade moderada.

- **Lentes siliconadas:** não têm água em sua composição, são muito boas para proteger a córnea de pacientes com deficiência extrema de filme lacrimal. Pode ocorrer o acúmulo de resíduos na superfície da lente.

- **Lentes de contato esclerais:** permeáveis ao gás oclusivas, formam um depósito de solução salina em cima da córnea. Podem ser indicadas em pacientes com olhos muito secos[10].

CONCLUSÃO:

A realização desta revisão bibliográfica foi importante para entender que a ceratoconjuntivite cicca afeta diretamente as atividades cotidianas, dificultando ou até mesmo impedindo algumas atividades profissionais.

Apesar de amplamente estudada, não estão completamente explicados todos os sintomas; entretanto considera-se fundamentais para seu entendimento, os agentes etiológicos, mecanismos e as respostas específicas do paciente.

Por ser considerada patologia crônica depende muito do paciente o tratamento que é longo e envolve um vasto arsenal terapêutico, além de condutas gerais que buscam minimizar os agentes externos que desencadeiam ou agravam o problema.

Já estão disponíveis vários tipos de tratamentos, que são escolhidos de acordo com a gravidade da doença, e auxiliam o profissional a melhorar a qualidade de vida do paciente.

5. BIBLIOGRAFIA

1- Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015; 112(5): 71–82.

2- de Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome.Arq Bras Oftalmol. 2008; 71(6 Suppl): 89-95.

3- Foulks GN, Lemp MA, Jester JV, Sutphin Jr J, Murube J, Novack GD, et al. 2007 report of the international dry eye workshop (DEWS). Ocul Surf. 2007; 5(2): 65-204.

4- Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. Arq Bras Oftalmol. 2010; 73(2): 197-203.

5- Liu KC, Huynh K, Grubbs Jr J, Davis RM. Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca. Curr Allergy Asthma Rep. 2014; 14(1): 403.

6- Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. Br J Ophthalmol. 2016; 100(3): 300-306.

7- Lemp MA, Foulks GN. The definition & classification of dry eye disease. Guidelines from the 2007 international dry eye workshop. 2008.

8- Tu EY, Rheinstrom S. Olho seco. In: Yanoff M, Duker JS. Oftalmologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 324-328.

9- Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol. 2012; 130(1): 90-100.

10- Queiroga IBW, Diniz MFFM. Coloração da Superfície Ocular por RosaBengala e o Diagnóstico do Olho Seco. Rev bras ciênc saúde.2008; 12(1): 95-102.

11- Leite RA, Nosé RM, Daga FB, Lui TAF, Lui GAF, Lui-Netto A. Análise quantitativa e qualitativa do filme lacrimal nos pacientes submetidos a PRK e LASIK com femtossegundo. Rev bras oftalmol. 2014; 73(5): 273-8.

12- Kanski JJ. Olho seco. In: Kanski JJ. Oftalmologia clínica. 8. ed. Sydney. Elsevier; 2016. p. 127- 129.

13- Yavuz B, Bozdaq PS, Ünlü N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. Scientific WorldJournal. 2012: 1-12.

14- Gentil RM, Okawa CSG, Carvalho CM, Barison DM. Síndrome da visão do computador. Sci Health. 2011; 2(1): 64-6.
15- Koh S. Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. Clin Ophthalmol. 2015; 9: 865-872.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Transtorno do Espectro Autista: Um olhar Clínico sobre o tema

Autism Spectrum Disorder: A Clinical view on the subject

Bruna Bollani

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em Medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

- UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista é uma desordem do Neurodesenvolvimento caracterizada por um défice na interação social associado a um conjunto de padrões restritos e repetitivos comportamentais, de interesse e atividades, com ampla variação de grau e intensidade de comprometimento. O transtorno do espectro autista engloba transtornos antes chamados de Transtorno Autista, Transtorno de Rett, Transtorno Desintegrativo da Infância, Transtorno de Asperger e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra Especificação.
Objetivo: O objetivo deste trabalho é captar as diferentes apresentações clinicas que este distúrbio pode expressar, abrangendo de forma ampla a sintomatologia com a utilidade de suprir um interesse tanto para fins didáticos quanto de pesquisa.
Metodologia: o exposto trabalho tem como fundamento uma revisão da literatura por meio de uma consulta de livros, artigos e sites através do sistema MEDLINE e procura direta.
Conclusão: O conhecimento acerca do Autismo e suas características diagnósticas viabiliza a oportunidade para que os indivíduos com esse distúrbio, que em outras épocas eram considerados raros, sejam vistos atualmente com um maior interesse e responsabilidade pela população.

Descritores: Transtorno do Espectro Autista, Transtorno Autístico, Transtornos do Neurodesenvolvimento, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

ABSTRACT

Introduction: The Autism Spectrum Disorder is a disorder of Neurodevelopment characterized by a deficit in social interaction associated with a set of restricted and repetitive behavioral patterns, of interest and activities, with wide variation of degree and intensity of commitment. Autism Spectrum Disorder encompasses disorders formerly called Autistic Disorder, Rett Disorder, Childhood Disintegrative Disorder, Asperger Disorder and Global Development Disorder without any other Specification.

Objective: The objective of this work is to capture the different clinical presentations that this disorder can express, broadly covering the symptomatology with the utility of supplying an interest for both didactic and research purposes.

Methodology: The above work is based on a review of the literature through a search of books, articles and websites through the MEDLINE system and direct search.

Conclusion: The knowledge about Autism and its diagnostic characteristics allows the opportunity for individuals with this disorder, who at other times were considered rare, to be seen with a greater interest and responsibility for the population.

Medical Subject Headings: Autism Spectrum Disorder, Autistic Disorder, Neurodevelopmental Disorders, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

1. INTRODUÇÃO

O termo “autismo” foi empregado pela primeira vez em 1911, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler que o descreveu como um “desligamento da realidade combinado com a predominância relativa ou absoluta da vida interior”, apontando o termo como um dos sintomas fundamentais da Esquizofrenia. Anos depois, em 1943, o psiquiatra austríaco Leo Kanner através de uma pesquisa com 11 crianças que tinham em comum um comportamento peculiar de forte resistência em estabelecer contato afetivo-social, utilizou o mesmo termo autista para designar tal condição.[1,2,3]

Kanner descreveu em sua publicação intitulada de Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo, que essas crianças apresentavam respostas incomuns ao ambiente, insistência ao isolamento social, erros no uso da linguagem para comunicação, olhar vazio e comportamentos repetitivos e estereotipados.[1,3,4,5]

Neste momento, ficou estabelecido que o autista apresentava como característica uma desatenção extrema desde o início da vida (antes dos 3 anos de idade), entretanto não apresentava pensamentos fantasiosos como na Esquizofrenia infantil, diferindo assim do Autismo descrito anteriormente por Bleuler.[1,4]

A partir do trabalho realizado por Kanner, diversos pesquisadores passaram a estudar o Autismo ampliando seu conceito e aprimorando os conhecimentos acerca de suas manifestações.[6] Em 1944 o pediatra austríaco Hans Asperger apresentou uma tese na qual demonstrou um conceito bem mais amplo sobre a psicopatologia autista. Ele constatou que o autismo se tratava de uma síndrome, a qual nomeou de Psicopatia Autista Infantil.[1,4]

Asperger estudou casos de pacientes que atendeu na Clínica Infantil da Universidade de Viena e concluiu em seu trabalho “*Die Autistichen Psychopathen im Kindersaltern*” que, diferentemente do que havia sido descrito por Kanner , as crianças com a síndrome autista possuíam um bom nível de inteligência e linguagem. Concluiu alem disso que existiam casos que poderiam demonstrar um dano orgânico severo, bem como casos leves que

poderiam passar por estados de normalidade, e que os sintomas dessa síndrome apareceriam após o terceiro ano de vida.[1,3,4]

Discordando em alguns pontos de Asperger, em 1979, a psiquiatra inglesa Lorna sintomas autísticos e a propor uma tríade diagnóstica que denominaram de Tripé do Espectro Autista. Este tripé abrangia a falha na interação social recíproca, a dificuldade na comunicação verbal e não verbal e a alteração no comprimento da imaginação, os quais Wing e Gould defendiam como sendo obrigatórios em qualquer pessoa com autismo.[1,3,6]

2. OBJETIVO

Este artigo aborda o Autismo e traz como objetivo compreender as variações clinicas que este transtorno pode apresentar, trazendo de forma abrangente as diversas áreas do conhecimento em relação ao tema. A elaboração do mesmo despertou o interesse de aprofundar os estudos sobre a atual classificação do Transtorno do Espectro Autista e suas diferentes apresentações.

O conhecimento sobre o Autismo abre a possibilidade para que os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, que em outros tempos eram considerados raros, sejam vistos atualmente com um maior interesse e responsabilidade pela população

3. METODOLOGIA

A metodologia terá como fundamento a revisão bibliográfica através da consulta de livros, artigos e sites por meio do sistema MEDLINE e procura direta.

A consulta desses materiais tem como importância refletir sobre os conhecimentos básicos acerca da criança com Autismo a fim de despertar a atenção para um transtorno que se tornou um problema de saúde pública e que se estima hoje que atinja 1% da população no mundo inteiro.

4. DESENVOLVIMENTO

Classificando o Autismo

Ao longo dos anos o Autismo foi sendo estudado e tendo seu conceito e classificação modificados nas diferentes edições do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM, da Associação Americana de Psiquiatria) e da Classificação Internacional de Doenças (CID, da Organização Mundial de Saúde).[6] A primeira vez que o termo autismo surgiu em uma dessas publicações foi em 1952, na primeira edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – DSM-I, sendo classificado como um subgrupo da Esquizofrenia Infantil, ou seja, o Autismo ainda não era considerado como um diagnóstico distinto.[7,8]

No DSM-II, publicado em 1968, ainda não havia uma especificação e um detalhamento acerca das desordens apresentadas e seus sintomas, permanecendo o Autismo inserido no quadro de Esquizofrenia Infantil.[1,7] Somente na terceira edição – DSM-III, em 1980 o autismo é retirado da categoria de Psicose e passa a ser reconhecido como uma nova classe de transtornos: os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento.[1,3,7]

Em 1994 foi publicado o DSM-IV, no qual foram atribuídos novos critérios capacitantes para o autismo sendo este considerado um Distúrbio Global do Desenvolvimento. É também inaugurado nesta edição o termo “qualitativo” para descrever os défices inclusos na tríade de sintomas clínicos, estabelecendo dessa forma uma extensão das incapacidades clínicas em lugar de estabelecer a presença ou ausência absoluta de um sintoma especifico como bastante para chegar ao critério diagnóstico.[3,7]

Uma outra edição ainda lançada em 1994 foi acompanhada de redações atualizadas sobre os transtornos autistas e outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, sendo definida como DSM-IV-TR. Entretanto esta edição contava com os mesmos critérios diagnósticos estabelecidos pelo DSM-IV.[7]

De acordo com as normas do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV-TR (DSM-IV-TR),

> "para que a criança seja diagnosticada com transtorno autista, ela deve apresentar pelo menos seis da lista de doze sintomas, sendo que pelo menos dois dos sintomas devem ser na área de interação social, pelo menos um na área de comunicação, e pelo menos um na área de comportamentos restritos, repetitivos e estereotipados" (SILVA;MULICK. 2009).[8]

Com a finalidade de evitar a eventual dúvida entre clínicos e pesquisadores que trabalham em diferentes países, os sistemas de avaliação CID-10 e DSM-IV passaram a ser equivalentes também no ano de 1994. Outra importante mudança foi a adição do Transtorno de Asperger ao DSM-IV, ampliando o espectro de distúrbios autistas e incluindo casos mais leves, em que os pacientes são mais operantes e independentes.[3,7] Os Transtornos Globais do Desenvolvimento passaram, portanto, a incluir nesta edição 5 subtipos classificados de acordo com as apresentações qualitativas de comportamento: Transtorno Autista (Autismo clássico), Transtorno de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância (Sd. de Heller), Transtorno de Rett e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação (TGD-SOE).[3]

O Autismo fica assim conceituado de acordo com DSM-IV até o ano de 2013, quando então é lançada a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), que passa a defini-lo como Transtorno do Espectro Autista (TEA). O DSM-5, propondo novas orientações acerca do diagnóstico do Autismo, especifica que o autista é um indivíduo que pode apresentar uma gama de alterações comportamentais, incluindo a hiperatividade, impulsividade, agressividade ou em contrapartida uma hiporreatividade.[3,9,10]

No DSM-5 o Autismo passa a ser posicionado na classe de Transtornos do Neurodesenvolvimento e os subtipos de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento que existiam antes passam a ser substituídos e abordados agora pelo termo único e amplo de Transtornos do Espectro Autista (TEA).[1]

Outra importante alteração conceitual argumentada no DSM-5 remete à circunstância de que o atraso na consecução e aprimoramento da linguagem, que antes era considerado item diagnóstico para o Autismo, foi retirado dos critérios, visto que ele pode estar presente em outras perturbações do neurodesenvolvimento e mesmo não existir em algumas crianças com autismo (nomeadamente aquelas com Síndrome de Asperger).[9]

Atualmente de acordo com as normas do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5,

> "as características essenciais para o diagnóstico do transtorno do espectro autista são o prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social (Critério A), padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (Critério B). Sendo que, esses sintomas devem estar presentes desde o início da infância e limitar ou prejudicar o funcionamento diário da criança (Critérios C e D)".[11]

Diagnosticando o Autismo

Tendo conhecimento de que o Autismo é um transtorno caracterizado por um conjunto de comportamentos que variam em gravidade, não existe um exame complementar que seja capaz de estabelecer o diagnóstico, apenas elementos clínicos que são observados ou relatados em depoimentos dos pais ou cuidadores.[6]

A princípio, portanto, o diagnóstico parte através da percepção direta de um comportamento diferenciado feita pelos pais, família ou cuidadores que, à vista disso, são motivados a procurar um especialista. Os sinais clínicos podem ser verificados facilmente aos 3 anos de idade, entretanto dependendo da gravidade da perturbação, é possível realizar o diagnóstico em torno dos 18 meses de vida.[5,6,8,10]

O diagnóstico precoce e a intervenção são de extrema importância para um bom desenvolvimento e melhora do quadro autista. Em vista dessa importância, uma ONG americana chamada Autism Speaks desenvolveu uma escala de alerta denominada de Red Flags (sinais de alerta) em que estão presentes os sinais tipicamente característicos do Autismo. Dentre essas características destaca-se a falta de expressões faciais já aos 9 meses de idade e a ausência de tentativa de fala aos 16 meses.[8]

Existe uma variabilidade moderada entre as preocupações e incertezas que os pais manifestam acerca dos sintomas apresentados pelas crianças autistas, porém, entre as queixas mais frequentes e consensuais então as alterações de atraso no desenvolvimento da fala.[5] Muitas vezes essa ausência de resposta da criança quando chamada é interpretada

como uma deficiência auditiva, entretanto a criança por outro lado mostra reação em resposta a sons especiais como por exemplo o esfregar de um papel de bala.[3,5]

É recomendado pela Academia Americana de Pediatria (AAP) que todas as crianças recebam uma avaliação para o Autismo entre seus 18 e 24 meses de idade. Uma das ferramentas indicadas pela AAP é o M-CHAT, uma escala de rastreamento que pode ser utilizada durante visitas pediátricas em todas as crianças, com a finalidade de reconhecer sinais do Autismo em crianças de idade precoce.[12,13]

O M-CHAT é composto por 23 questões de respostas do modelo sim/não que devem ser preenchidas pelos pais de crianças que apresentam entre 18 e 24 meses de idade. As questões são embasadas em sintomas habitualmente presentes em crianças autistas e tem como objetivo rastrear traços de autismo em crianças com idade precoce.[12,13]

Tabela – Tradução para o português da escala M-CHART.[12]

Escala original (inglês)	**Versão traduzida (português)**
Does your child enjoy being swung, bounced on your knee, etc.?	Seu filho gosta de se balançar, de saltar no seu joelho, etc.?
Does your child take an interest in other children?	Seu filho se interessa por outras crianças?
Does your child like climbing on things, such as up stairs?	Seu filho gosta de subir em coisas, como escadas?
Does your child enjoy playing peek-a-boo/ hide-and-seek?	Seu filho gosta de brincar de esconder o rosto e depois mostrar/esconde-esconde?
Does your child ever pretend, for example, to talk on the phone or take care of dolls, or pretend other things?	Seu filho já brincou de faz-de-contas, como por exemplo, fazer de contas que está falando no telefone ou que está cuidando da boneca, ou qualquer outra brincadeira de faz-de-contas?

Does your child ever use his/her index finger to point, to ask for something?	Seu filho já usou o seu dedo indicador para apontar algo, para pedir alguma coisa?
Does your child ever use his/her index finger to point, to indicate interest in something?	Seu filho já usou o seu dedo indicador para apontar algo, para indicar interesse em algo?
Can your child play properly with small toys (e.g. cars or bricks) without just mouthing, fiddling, or dropping them?	Seu filho consegue brincar corretamente com pequenos brinquedos (ex. carros ou tijolos) sem simplesmente ficar murmurando sozinho, mexendo no brinquedo ou jogando-o para o alto e soltando?
Does your child ever bring objects over to you (parent) to show you something?	O seu filho alguma vez trouxe objetos para você (pais) para lhe mostrar alguma coisa?
Does your child look you in the eye for more than a second or two?	O seu filho olha para você no olho por mais de um segundo ou dois?
Does your child ever seem oversensitive to noise? (e.g., plugging ears)	O seu filho já se mostrou hipersensível ao barulho (ex. tapando os ouvidos)?
Does your child smile in response to your face or your smile?	O seu filho sorri em resposta ao seu rosto ou ao seu sorriso?
Does your child imitate you? (e.g., you make a face-will your child imitate it?)	O seu filho imita você? (ex. você faz expressões/caretas e seu filho imita?).
Does your child respond to his/her name when you call?	O seu filho responde quando você o chama pelo nome?
If you point at a toy across the room, does your child look at it?	Se você aponta um brinquedo do outro lado do cômodo, o seu filho olha para ele?
Does your child walk?	Seu filho anda?
Does your child look at things you are looking at?	O seu filho olha para coisas que você está olhando?
Does your child make unusual finger movements near his/her face?	O seu filho faz movimentos incomuns com os dedos perto da face dele?
Does your child try to attract your attention to his/her own activity?	O seu filho tenta atrair a sua atenção para a atividade dele?

Have you ever wondered if your child is deaf?	Você alguma vez já se perguntou se seu filho é surdo?
Does your child understand what people say?	O seu filho entende o que as pessoas dizem?
Does your child sometimes stare at nothing or wander with no purpose?	O seu filho às vezes fica encarando o nada ou vagando sem direção?
Does your child look at your face to check your reaction when faced with something unfamiliar?	O seu filho olha para o seu rosto para conferir a sua reação quando está diante de algo que não lhe é familiar?

Os critérios atualmente utilizados para diagnóstico são os descritos no DSM-5 e CID-10 que enquadram o Transtorno do Espectro Autista na categoria de Transtorno do Neurodesenvolvimento.[9,10,11] Os subtipos dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento que hoje são englobados pelo termo único de Transtorno do Espectro Autista sem uma distinção de subtipos, serão discutidos separadamente com a utilidade de suprir um interesse tanto para fins didáticos quanto de pesquisa.

O Transtorno Autista

O Transtorno Autista é também denominado, eventualmente, de Autismo Infantil Precoce, Autismo Clássico, Autismo da Infância ou Autismo de Kanner. É um dos transtornos mais severos e, além disso, o mais conhecido. O prejuízo na interação social mútua é extenso e persistente, podendo haver marcante agravo no uso de diversos comportamentos não-verbais (por ex. expressão facial, contato visual direto, gestos corporais e posturas) que norteiam as relações sociais e a comunicação.[8,14,15]

As crianças com esse transtorno podem desconsiderar a presença de outras crianças, inclusive de seus irmãos, podendo também não notar sentimentos como o sofrimento alheio, ou ainda, não ter noção das necessidades das pessoas ao seu redor. Indivíduos mais jovens podem exibir limitado ou nenhum interesse por iniciar amizades enquanto

que os mais velhos podem até demonstrar curiosidade por amizades, mas não assimilam as práticas da interação social. [14,15]

O prejuízo da comunicação também é acentuado e persistente, podendo haver atraso ou inexistência total de desenvolvimento da linguagem falada. Em crianças que chegam a falar, as estruturas gramaticais são constantemente imaturas e incorporam o uso estereotipado e repetitivo da linguagem (por ex. repetição de frases ou palavras sem relação de significado, repetição de comerciais ou *jingles*).[14,15]

As áreas de interesse que esses indivíduos expressam são acentuadamente restritas e limitadas (por ex. datas, bandeiras de países, números de telefone, animais). Eles podem enfileirar um número preciso de brinquedos ou outros objetos repetidas vezes, ou então imitar incontáveis vezes as ações de um ator ou cena da televisão insistindo na mesmice e demonstrando resistência ou até mesmo sofrimento frente a mudanças banais (por ex. a criança pode apresentar uma reação dramática a uma modificação insignificante no ambiente, tal como a mudança de um móvel de lugar).[14,15]

Na maior parte dos casos (75%) existe um diagnóstico associado de Retardo Mental que pode variar de leve a profundo. Pode existir um comprometimento no desenvolvimento das habilidades cognitivas sendo as habilidades verbais frequentemente mais deficientes do que as não verbais.[14,15]

O indivíduo Autista pode apresentar uma cadeia de sintomas comportamentais abrangendo hiperatividade, impulsividade, agressividade, acessos de raiva, desatenção e comportamentos autodestrutivos (por ex. bater a cabeça, morder os dedos ou as mãos). Respostas incomuns a diferentes estímulos sensoriais (por ex. hipersensibilidade a sons ou toque, reações dramáticas a luz ou odores) podem existir. Ausência de medo em resposta a perigos reais e em contrapartida temor excessivo em resposta a objetos inofensivos.[14,15]

Tabela - Critérios diagnósticos para Transtorno Autista.[2,14,15]

A. Pelo menos seis dos 12 critérios abaixo, sendo dois de (1) e pelo menos um de (2) e (3):
   1) Déficits qualitativos na interação social, manifestados por:
      a. dificuldades marcadas no uso de comunicação não-verbal
      b. falhas do desenvolvimento de relações interpessoais apropriadas no nível de desenvolvimento
      c. falha em procurar, espontaneamente, compartilhar interesses ou atividades prazerosas com outros
      d. falta de reciprocidade social ou emocional
   2) Déficits qualitativos de comunicação, manifestados por:
      a. falta ou atraso do desenvolvimento da linguagem, não compensada por outros meios (apontar, usar mímica)
      b. déficit marcado na habilidade de iniciar ou manter conversação em indivíduos com linguagem adequada
      c. uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem
      d. inabilidade de participar de brincadeiras de faz-de-conta ou imaginativas de forma variada e espontânea para o seu nível de desenvolvimento
   3) Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados:
      a. preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados
      b. aderência inflexível a rotinas ou rituais
      c. maneirismos motores repetitivos e estereotipados
      d. preocupação persistente com partes de objetos
B. Atrasos ou função anormal em pelo menos uma das áreas acima presente antes dos 3 anos de idade
C. Esse distúrbio não pode ser melhor explicado por um diagnóstico de síndrome de Rett ou transtorno desintegrativo da Infância.

O Transtorno de Rett

É uma condição relatada apenas no sexo feminino. A particularidade essencial do Transtorno de Rett traduz-se no desenvolvimento de numerosos défices específicos após uma fase de funcionamento normal no decorrer dos primeiros meses de vida. O desenvolvimento psicomotor desse indivíduo apresenta-se sem alterações durante os seus 5 meses de idade e após esse período começa a haver uma desaceleração do crescimento craniano e uma perda das habilidades manuais que haviam sido adquiridas anteriormente.[14,15,16]

Subsequentemente ocorre um desenvolvimento de movimentos estereotipados característicos, que se afigura ao ato de torcer ou lavar as mãos. A afeição pelo ambiente social decresce nos primeiros anos após o início do transtorno, entretanto o convívio social pode frequentemente se desenvolver posteriormente.[14,15]

A criança com Transtorno de Rett frequentemente apresenta um Retardo Mental grave ou profundo associado. Existe severo comprometimento no desenvolvimento da linguagem expressiva ou receptiva, com grave retardo psicomotor. A duração do Transtorno é vitalícia, sendo o desaparecimento das habilidades persistente e progressivo. [14,15,16]

Tabela – Critérios Diagnósticos para Transtorno de Rett.[14,15]

A. Todos os quesitos abaixo: (1) desenvolvimento pré-natal e perinatal aparentemente normal (2) desenvolvimento psicomotor aparentemente normal durante os primeiros cinco meses de vida (3) perímetro cefálico normal ao nascer
B. Início de todas as seguintes características após o período de desenvolvimento normal: (1) desaceleração do crescimento cefálico entre a idade de 5 e 48 meses (2) perda de habilidades manuais voluntárias anteriormente adquiridas entre a idade de 5 a 30 meses, com o desenvolvimento subsequente de movimentos estereotipados das mãos (p. ex. gestos como torcer ou lavar as mãos) (3) perda do envolvimento social no início do transtorno (embora em geral a interação social se desenvolva posteriormente) (4) incoordenação da marcha ou dos movimentos do tronco (5) desenvolvimento das linguagens expressiva ou receptiva severamente comprometido, com severo retardo psicomotor

O Transtorno de Asperger

A característica fundamental do Transtorno de Asperger, também definido como Síndrome de Asperger, reside num comprometimento grave e persistente do convívio social e na aquisição de padrões restritos e repetitivos de comportamento, preferências e práticas. [8, 14,15,17] O transtorno deve acarretar disfunção clinicamente importante nas áreas social, ocupacional ou demais áreas. Com relação a uma característica de gênero, o transtorno é diagnosticado com uma frequência muito superior (pelo menos cinco vezes mais) no sexo masculino.[14,15]

Opostamente ao que ocorre no Transtorno Autista Clássico, não existem atrasos ou desvios clinicamente relevantes no desenvolvimento da linguagem, embora noções mais sutis do diálogo social (por ex. alternância da conversa) possam ser comprometidos. Ademais, no decorrer dos 3 primeiros anos de idade, não processam-se atrasos clinicamente importantes no desenvolvimento cognitivo, o que se evidencia na manifestação de uma curiosidade normal frente ao ambiente. É um indivíduo que pode ter uma inteligência normal ou por vezes até acima da média.[8,14,15,17]

Muitos dos indivíduos com Sd. de Asperger apresentam uma habilidade para expressar-se verbalmente de forma criativa, fazendo uso de linguagem aprimorada e construção gramatical corretas, ainda que exista uma complexidade em utilizar a linguagem afetiva no cotidiano.[17] O défice na interação social recíproca é extenso e permanente, podendo haver comprometimentos acentuados no uso de diversos comportamentos não-verbais (por ex. contato visual direto, linguagem corporal, expressões faciais).[14,15,17]

Embora o comprometimento social na Sd. de Asperger seja importante, a carência de reciprocidade coletiva se apresenta mais tipicamente através de um comportamento social extravagante e unilateral (por ex. insistência em um assunto de diálogo independente do retorno do interlocutor) do que por meio do desinteresse social e emocional.[14,15,17]

Os padrões restritos e repetitivos constantemente se evidenciam pela aquisição de preocupações insistentes sobre um determinado tópico ou interesse limitado, a respeito do qual o indivíduo é capaz de acumular uma vasta quantidade de fatos e informações. A devoção a estes interesses é muito acentuada, muitas vezes descartando por completo quaisquer outras atividades.[14,15]

A criança com Asperger frequentemente é descrita pelos pais como uma criança que desenvolveu a habilidade de falar antes de caminhar e pode realmente fazer os pais

acreditarem que a mesma seja uma criança precoce (por ex. com um vocabulário rico ou "adulto"). Ainda que comprometimentos sutis possam existir, os pais frequentemente não se preocupam com eles até que a criança comece a frequentar a pré-escola ou passe por outras circunstâncias onde ocorre a exposição ao convívio com outras crianças da mesma idade, evidenciando neste ponto suas dificuldades sociais com o grupo de iguais.[14,15]

Sintomas de hiperatividade e desatenção são muito comuns nesses indivíduos, sendo que constantemente é realizado um diagnóstico de Transtorno de Déficit de Desatenção/Hiperatividade antes de se diagnosticar o Transtorno de Asperger.[14,15]

Tabela - Critérios diagnósticos para Síndrome de Asperger.[2,14,15]

A. Déficits qualitativos na interação social, manifestados por, pelo menos, dois dos seguintes:
   (1) déficit marcado no uso de comportamentos não-verbais, tais como contato visual, expressão facial, postura corporal e gestos para regular a interação social
   (2) incapacidade de estabelecer relações com seus pares de acordo com o seu nível de desenvolvimento
   (3) falta de um desejo espontâneo de compartilhar situações agradáveis ou interesses (como, por exemplo, mostrando ou apontando para objetos de interesse)
   (4) falta de reciprocidade emocional ou social
B. Padrões de comportamento, atividades e interesses restritos e estereotipados, manifestados por:
   (1) preocupação excessiva, em termos de intensidade ou de foco, com interesses restritos e estereotipados
   (2) aderência inflexível a rotinas ou rituais
   (3) maneirismos motores repetitivos e estereotipados
   (4) preocupação persistente com partes de objetos
C. Esse transtorno causa distúrbios clinicamente significativos em termos sociais, ocupacionais ou em outras áreas importantes de funcionamento
D. Não há atraso clinicamente significativo de linguagem (por exemplo, palavras isoladas aos 2 anos, frases aos 3 anos)
E. Não há atraso clinicamente significativo do desenvolvimento cognitivo, de habilidades de auto-ajuda, de comportamentos adaptativos (excetuando-se interação social) e de curiosidade em relação ao seu ambiente durante a infância
F. Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia

O Transtorno Desintegrativo da Infância

O aspecto essencial do Transtorno Desintegrativo da Infância, conhecido também como Síndrome de Heller ou Psicose Desintegrativa, constitui-se na regressão nítida de diversas áreas do funcionamento, posteriormente a um período de pelo menos 2 anos de evolução aparentemente modelar. O desenvolvimento teoricamente normal expressa-se pela presença de linguagem verbal e não-verbal, interações sociais e comportamento adequado para a idade.[8,14,15,18-20]

Após os primeiros 2 anos de idade a criança experimenta um retrocesso clinico marcante de aptidões já desenvolvidas em ao menos duas das seguintes esferas: vocabulário expressivo ou receptivo, capacidades sociais ou reações adaptativas, controle esfincteriano, jogos ou capacidades motoras. O mais comum é que a criança perca as habilidades desenvolvidas em quase todos os campos.[14,15,18-20]

O Transtorno Desintegrativo da Infância ocorre em 90% dos casos no sexo masculino. Existem escassos dados epidemiológicos mas é uma desordem presumivelmente rara, muito mais que o Transtorno Autista.[19] Os indivíduos com esse diagnostico exibem os comprometimentos sociais e de comunicação e as particularidades comportamentais tipicamente observados no Transtorno Autista . Há um défice qualitativo na interação social e presença de padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento, interesses e atividades. [14,15, 20]

Tabela - Critérios diagnósticos para Transtorno Desintegrativo da Infância.[2,14,15]

A. Desenvolvimento aparentemente normal até, pelo menos, os 2 primeiros anos de idade, manifestado pela presença de comunicação verbal e não-verbal, interação social, habilidade lúdica e comportamentos adaptativos apropriados
B. Perda clinicamente significativa, antes dos 10 anos de idade, de habilidades previamente adquiridas em, pelo menos, duas das seguintes áreas:
   (1) linguagem expressiva ou receptiva
   (2) habilidades adaptativas ou sociais
   (3) controles esfincterianos
   (4) habilidade lúdica
   (5) habilidades motoras
C. Deficiências funcionais qualitativas em pelo menos duas das seguintes áreas:
   (1) interação social (uso de comunicação não-verbal, desenvolvimento de relações interpessoais, reciprocidade social ou emocional)
   (2) comunicação (desenvolvimento de linguagem, habilidade de iniciar ou manter conversação, uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático de linguagem, habilidade de brincar de forma variada e espontânea)
   (3) padrões de comportamento, atividades e interesses restritos, repetitivos e estereotipados, incluindo maneirismos motores e estereotipias
D. Não há critérios suficientes para o diagnóstico de outro transtorno invasivo de desenvolvimento ou esquizofrenia

O Transtorno Global do Desenvolvimento sem Outra Especificação (incluindo Autismo Atípico)

Esta classe é utilizada quando ocorre um déficit grave e completo do desenvolvimento da relação social recíproca ou de aptidões de interação verbal ou não-verbal, ou quando os interesses, comportamento e ocupações são repetitivos e estereotipados , mas não há critérios diagnósticos suficientes para enquadrar esse indivíduo em um Transtorno especifico. Essa ordem inclui o Autismo Atípico que apresenta comportamentos que não satisfazem os parâmetros diagnósticos para o Transtorno Autista em consequência de uma idade tardia de seu início, comportamentos com manifestações atípicas ou uma sintomatologia subconsciente.[14,15]

O atual Transtorno do Espectro Autista

Seguindo um projeto de promover um olhar extenso sobre o decurso dos Transtornos Mentais, o DSM-5 substituiu os “Transtornos Globais do Desenvolvimento”, que incluíam o Transtorno Autista, Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Rett e Asperger, por um diagnóstico único de “Transtorno do Espectro Autista” (TEA).[21]

A atualização refletiu a perspectiva científica de que esses transtornos são na realidade uma mesma conjunção com variantes em duas ordens de sintomas: Défice na interação social e comunicação; Padrão de interesses, atividades e comportamentos restritos e estereotipados.[11,21]

Mesmo havendo críticas por parte dos clínicos que defendem que existem diferenças significativas entre os transtornos, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) manteve a nova classificação argumentando que não existem vantagens diagnósticas ou terapêuticas na separação e acrescentando que a complexidade em subclassificar o transtorno aumentaria o risco de causar confusão ao clinico, prejudicando um diagnóstico adequado.[21]

Tabela- Critérios diagnósticos para Transtorno do Espectro Autista.[11]

A. Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado pelo que segue, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto):
   1. Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais.
   2. Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal e não verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal.
   3. Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares.

   Especificar a gravidade atual:

A gravidade baseia-se em prejuízos na comunicação social e em padrões de comportamento restritos e repetitivos (ver Tabela Níveis de Gravidade para TEA).

B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, conforme manifestado por pelo menos dois dos seguintes, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto):
   1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (p. ex., estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou girar objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).
   2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (p. ex., sofrimento extremo em relação a pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões rígidos de pensamento, rituais de saudação, necessidade de fazer o mesmo caminho ou ingerir os mesmos alimentos diariamente).
   3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (p. ex., forte apego a ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverativos).
   4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente (p. ex., indiferença aparente a dor/temperatura, reação contrária a sons ou texturas específicas, cheirar ou tocar objetos de forma excessiva, fascinação visual por luzes ou movimento).

   Especificar a gravidade atual:

A gravidade baseia-se em prejuízos na comunicação social e em padrões restritos ou repetitivos de comportamento (ver Tabela Níveis de Gravidade para o TEA).

C. Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida).
D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.
E. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento. Deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista costumam ser comórbidos; para fazer o diagnóstico da comorbidade de transtorno do espectro autista e deficiência intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.

Nota: Indivíduos com um diagnóstico do DSM-IV bem estabelecido de transtorno autista, transtorno de Asperger ou transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação devem receber o diagnóstico de transtorno do espectro autista. Indivíduos

com déficits acentuados na comunicação social, cujos sintomas, porém, não atendam, de outra forma, critérios de transtorno do espectro autista, devem ser avaliados em relação a transtorno da comunicação social (pragmática).

Especificar se:

Com ou sem comprometimento intelectual concomitante

Com ou sem comprometimento da linguagem concomitante

Associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental

Os especificadores de gravidade podem ser utilizados para elucidar a sintomatologia atual do paciente de maneira breve, admitindo que o nível de gravidade pode ser alterado conforme o contexto ou ser modificado com o tempo. Os níveis descritos de gravidade não devem ser utilizados para determinar a escolha e o decreto de atividades, sendo isso estabelecido de maneira individual e conforme a discussão de prioridades e objetivos pessoais.[11]

Tabela- Níveis de Gravidade para o Transtorno do Espectro Autista.[11,13]

Nível de Gravidade	**Comunicação Social**	**Comportamentos Repetitivos e Restritos**
Nível 3	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, limitação	Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos

“Exigindo apoio muito substancial”	em iniciar interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros	restritos/repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações.
Nível 2 “Exigindo apoio substancial”	Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal, prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio, limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem dos outros.	Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar coma mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações.
Nível 1 “Exigindo apoio”	Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros.	Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento

Pode aparentar pouco interesse por interações sociais.	são obstáculos à independência.

CONCLUSÃO

Através da revisão da literatura embasada em pesquisas bibliográficas, pode-se concluir que o Transtorno do Espectro Autista confere um quadro de importante complexidade que compromete especialmente sua capacidade de comunicação, interação social, iniciativa, atividades e interesses desse indivíduo. A maior parte dessas crianças nasce supostamente sem nenhuma disfunção, mas já nos meses iniciais de vida começam a surgir os primeiros sintomas configurando um cenário de difícil compreensão aos pais e familiares.

As alterações de classificação realizadas no DSM-5 foram baseadas na melhor evidência científica disponível, sendo cada parâmetro diagnóstico detalhadamente avaliado em pesquisas de campo procurando ratificar sua utilidade, validade e seriedade.

Ficou elucidado que para atingir uma compreensão adequada sobre o Autismo e suas inferências, visando despertar a atenção para um transtorno que se tornou um problema de saúde pública atual, é preciso ter conhecimento sobre o desenvolvimento habitual da criança para que ocorra distinção do que é de fato um comportamento autista. Diferenciar suas apresentações principais, suas limitações, suas preferências e necessidades, além de seus potenciais e capacidades é de extrema importância para que se torne possível proporcionar maior estabilização emocional atendendo as particularidades do indivíduo.

O nosso universo é muito complexo para o Autista, repleto de detalhes e diversidades, portanto é preciso compreender que antes de qualquer julgamento, é necessário conhecer a relevância do tema abrindo a possibilidade para que o Transtorno do Espectro Autista,

que em outros tempos era considerado raro, seja visto atualmente com um maior interesse e responsabilidade pela população.

REFERÊNCIAS

1. Dias S. Asperger e sua síndrome em 1944 e na atualidade. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental. 2015; 18(2), 307-313.
2. Gardia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. Jornal de Pediatria. 2004; 80(2).
3. Caminha VL, Huguenin JY, Assis LM, Alves PP. Autismo: Vivências e Caminhos. 1ª ed. São Paulo: Blucher. 2016.
4. Alves MMC, Souza RCS, Neves CGB. A criança autista no mundo chamado escola. 9º Fórum Permanente de Inovação Educacional. 2015; 8(1).
5. Machado FP, Lerner R, Novaes BCAC, Palladino RRR, CunhaMC. Questionário de Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil: avaliação da sensibilidade para transtornos do espectro do autismo. Audiol Commun Res. 2014; 19(4).
6. Locatelli PB, Santos MFR. AUTISMO: Propostas de Intervenção. Revista Transformar. 2016(8).
7. Autismo e Realidade. Disponível em: < http://autismoerealidade.org/informe-se/sobre-o-autismo/historia-do-autismo/>
8. Araújo MS. Inclusão de criança com Autismo em sala de aula regular: Percepção de professores [Trabalho de Conclusão de Curso]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, curso de Pedagogia. 2015
9. Lima CB, Afonso C, Calado AC, Torgal F, Gouveia R, Nascimento C. O impacto do Programa Integrado para o Autismo (PIPA). Revista de Psicologia da Criança e do Adolescente. 2014(1).
10. Oliveira DS, Moura ARS, Feijó LP, et al. Interação vincular de pais com filhos Autistas. Revista de Psicologia da Criança e do Adolescente. 2014(2).
11. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais DSM-5. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento, et al. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.
12. Losapio MF, Pondé MP. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de Autismo. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. 2008(30).
13. Associação de Amigos do Autista. Disponível em <http://www.ama.org.br/site/escalas.html>
14. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais DSM-IV. Tradução de Dayse Batista; - 4.ed. - Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.

15. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais DSM-IV-TR. Tradução de Cláudia Dornelles; - 4.ed. rev. – Porto Alegre: Artmed, 2002.
16. Murillio PC. O Processo Cognitivo nas Interfaces da Aprendizagem Motora da Criança com Síndrome de Rett. Revista Eletrônica de Psicologia e Epistemologia Genéticas. 2012(4).
17. Cota FVH, Botti NCL. Cinema como recurso no ensino do Transtorno de Asperger. Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro. 2016(1).
18. Mercadante MT, Gaag RJV, Schwartzman JS. Transtornos invasivos do desenvolvimento não-autísticos: síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2006(28).
19. Rosman NP, Bergia BM. Childhood Disintegrative Disorder: Distinction From Autistic Disorder and Predictors of Outcome. Journal of Child Neurology. 2013(28).
20. Shirazi E, Hosseinpoor S, Mirhosseini SM, Bidaki R. Childhood disintegrative disorder with seasonal total mutism: A rare clinical presentation. Adv Biomed Res. 2016;5:30.
21. Araújo AC, Neto FL. A nova classificação americana para os transtornos mentais – o DSM-5. Jornal de Psicanálise 46. 2013(85).

Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO

Depressão Puerperal: uma nova visita aos fatores de risco e suspeita

Bruna Máximo De Carvalho

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano 2017

Orientador Prof. Marcus José Do Amaral Vasconcellos

Teresópolis - RJ

2017

RESUMO

INTRODUÇÃO- psicose puerperal é um transtorno bipolar com tinturas psicóticas com incidência de 10% a 20%. **METODOLOGIA -** Estudo prospectivo, descritivo, em duas etapas. Questionário realizado com puérperas do HCT. A 1ª etapa em 2015 e a segunda entre janeiro e dezembro de 2016. O questionário teve como objetivo duas vertentes: avaliação emocional e avaliação de possíveis fatores de risco da literatura. **RESULTADOS -** primeira amostra com 230 pacientes. As respostas demonstraram percentual significativo de alterações emocionais, sem agressões aos que estavam a sua volta, principalmente filho. O segundo percebeu uma maioria de gestações não planejadas, boa aceitação do companheiro e da família, desemprego importante e baixo nível de escolaridade. Segunda amostra com 570 puérperas. Análise emocional mostrou um quinto das puérperas com alteração de humor, seguida de cerca de 15% com vontade de chorar e irritação. Os fatores de risco determinantes foram não planejar a gestação, o desempregado do núcleo familiar e a falta de aprendizado formal. Registra-se que apoio familiar e aceitação do pai da criança são fatores que a protegem. A vontade de chorar, irritação em torno e arrogância foram maiores que na segunda. Na avaliação de risco aumentou-se o desemprego da paciente e melhor formação fundamental de ensino. Consolidado com 800 pacientes, citam diminuição de sintomas em relação a sinais de rejeição. Desemprego, falta de educação formal e não planejar a gestação colocam em

risco pacientes das duas etapas estudadas. **DISCUSSÃO -** No Ceará os fatores de risco encontrados foram: depressão na gravidez, histórico de depressão, autoestima limitada, problemas conjugais, ausência de parceiro e instabilidade financeira. Entre os fatores de risco emocionais, se destacam o nervosismo, a tristeza e o choro fácil. O trabalho mostra que a insatisfação conjugal é causa e efeito da depressão após o parto. Revisão com 21 artigos mostrou que filhos de mães com depressão no puerpério apresentaram dificuldades afetivas desde 1 ano de vida, insegurança, transtornos de conduta e repercussões físicas. **CONCLUSÕES -** é comum a depressão puerperal sem diagnóstico inicial. Fatores de risco são falta de educação formal, o desemprego e não planejamento da gestação, além de fatores externos estressantes. É importante a observação desses fatores para a detecção precoce da doença.

Palavras chave:

Depressão puerperal - disforia puerperal - patologias do puerpério

ABSTRACT

INTRODUCTION- puerperal psychosis is a bipolar disorder with psychotic tinctures with an incidence of 10% to 20%. **METHODOLOGY** - Prospective, descriptive, two-step study. Questionnaire carried out with mothers of HCT. The first step in 2015 and the second between January and December 2016. The objective of the questionnaire was twofold: emotional evaluation and evaluation of possible risk factors in the literature. **RESULTS** - first sample with 230 patients. The responses showed a significant percentage of emotional changes, without aggression to those around him, especially son. The second noticed a majority of unplanned pregnancies, good acceptance of the partner and the family, important unemployment and low level of schooling. Second sample with 570 puerperae. Emotional analysis showed one fifth of puerperae with mood alterations, followed by about 15% with a desire to cry and irritation. The determining risk factors were not planning the gestation, the unemployed family member and the lack of formal learning. It is recorded that family support and acceptance of the child's father are factors that protect her. The urge to cry, irritation around, and arrogance were greater than in the second. In the risk assessment, the patient's unemployment and better basic education were increased. Consolidated with 800 patients, they cite decreased symptoms in relation to rejection signs. Unemployment, lack of formal education and not planning for pregnancy endanger patients of the two stages studied. **DISCUSSION** - In Ceará, the following risk factors were found: depression in pregnancy, history of depression, limited self-esteem, marital problems, absence of partner and financial instability. Among the emotional risk factors are nervousness, sadness and easy crying. The study shows that marital dissatisfaction is the cause and effect of postpartum depression. A review with 21 articles showed that children of mothers with depression in the puerperium presented affective difficulties from 1 year of life, insecurity, conduct disorders and physical repercussions. **CONCLUSIONS** - puerperal depression without early diagnosis is common. Risk factors are lack of formal education, unemployment and not gestational planning, in addition to stressful external factors. It is important to observe these factors for the early detection of the disease.

Key words:

Puerperal depression - puerperal dysphoria - puerperal pathologies

1 - INTRODUÇÃO

Nos séculos XVII e XVIII, relatos de casos de " *insanidade puerperal* " começaram a aparecer na literatura médica francesa e alemã. Em 1818, Jean Esquirol foi o primeiro a fornecer dados detalhados e quantitativos de 92 casos de psicose puerperal retirados de seus estudos na Salpétriére. O médico Frances Victor Louis Marcé, em 1856, sugeriu que mudanças fisiológicas associadas ao puerpério influenciavam o humor materno. ([1])

Na década de 1960, pesquisadores descreveram uma condição chamada disforia puerperal (*maternity blues ou pospartum blues*). Eles observaram que, após alguns dias do parto, grande parte das mulheres apresentava choro com facilidade e que esse choro não tinha relação com sentimento de tristeza. Notaram que estas mulheres apresentavam empatia exacerbada e ficavam com sensibilidade excessiva à rejeição. ([1])

A doença mental constitui um problema de saúde pública em nosso meio, com custos altos, e com maior incidência em mulheres. O período gestacional e o puerpério são considerados momentos estressantes, podendo ser um estopim para processos mais sérios.

A psicose puerperal é considerada como um transtorno bipolar com tinturas psicóticas. Gressier et al ([2]) discorrem sobre os principais sintomas e citam flutuações de humor rápidas, confusão, alucinações, delírios e comportamento estranho. Dependendo do grau destes sintomas necessitam de rápido tratamento. Novamente a equipe de saúde que atende esta paciente em seu processo de parto deve ficar atenta a estes sintomas.

Outra estatística indica que 10 a 15% das mulheres experimentam diferentes graus de depressão puerperal na Suécia. Os autores chamam a atenção das equipes de pré-natal para estes diagnósticos, pois eles certamente terão papel fundamental nas dificuldades do puerpério. ([3])

A depressão pós-parto corre em todo o mundo, conforme a região e a forma de se fazer o diagnóstico, e sua incidência varia de 10% a 20%, na proporção de um caso para 1.000 mães ([4] [5]). No Brasil, a última publicação, de base populacional sobre o tema, realizada em Pelotas-RS, com 410 mulheres, divulgada em 2006, destacou uma prevalência de 19,1% ([3]). Outra publicação anterior, desenvolvida em São Paulo-SP, em 2005, identificou uma prevalência de 37,1% em uma amostra de 70 puérperas ([6]).

Esta depressão parece ser fruto da adaptação psicológica, social e cultural inadequada da mulher frente à maternidade. Segundo alegam determinados estudos, mulheres com mais eventos estressantes de vida durante a gestação e no início do puerpério possuem níveis maiores de sintomas depressivos ([4] [7]).

Por fim, psiquiatras comentam que a etiologia das síndromes psíquicas pós-parto envolve a interação de fatores orgânicos / hormonais, psicossociais e a predisposição feminina ([7] [8]). Antecedentes familiares de depressão, antecedentes pessoais ou, até mesmo, um episódio de depressão puerperal são fatores de análise para o risco da depressão pós-parto; outros aspectos são os seguintes: personalidade pré-mórbida, qualidade da saúde materna, complicações gravídicas, parto de risco ou complicado e o puerpério com algum comprometimento clínico ([9]).

Foi identificado um artigo que avalia uma série de estudos sobre aspectos da puérpera nesse quadro clínico, além dos fatores ora citados: estado civil tem sido associado principalmente no caso de mães solteiras sem o apoio social; também o encontro entre mãe-filho após o nascimento pode induzir a uma doença específica, ou seja, os riscos de adoecimento, visto que ela vivencia uma série de emoções conjuntas em tempo real ([10]). Assim, como se pode afirmar, os transtornos depressivos puerperais determinam-se mais pela interação do que propriamente por uma doença preexistente da mulher. De modo geral, o transtorno depressivo puerperal apresenta o mesmo quadro clínico característico da depressão em outros momentos da vida feminina, acrescido de particularidades relativas à maternidade em si e ao desempenho do papel de mãe.

O diagnóstico das depressões é feito pelas escalas de depressão. A mais conhecida é a de Edinburgh (EPDS). Entre nós, Matijasevich et al ([11]) na cidade de Pelotas (Rio Grande do Sul), aplicaram a escala em 447 gestantes com mais de 20 anos. A validação foi feita por grupo de psiquiatras que tinham acesso aos pacientes. Concluíram que

quando a escala foi igual ou maior que 8 pontos, a sensibilidade foi de 80% e a especificidade foi de 87%.

Com a finalidade de detectar o mais precocemente possível estes transtornos emocionais, Simpson et al ([12]) sugerem que apliquemos de rotina a Escala GAD-7 (*Generalized Anxiety Dosorder*) no período perinatal. Os autores compararam com a conhecida Escala de Edinburgh, e concluíram que apresenta maior acurácia e especificidade.

A Estratégia de Saúde da Família, alicerçada ao princípio da integralidade, a exemplo de outras iniciativas, propícia recursos físicos e humanos para já no pré-natal fazer frente à problemática da depressão pós-parto. ([13])

2 - OBJETIVOS

O estudo teve como objetivos investigar os possíveis fatores de risco para a Depressão Puerperal e comparar duas amostras expostas a diferentes fatores externos.

Através da realização de questionários, o trabalho possibilitou reconhecer os fatores de risco que devem nortear a suspeita diagnóstica e a investigação da Depressão Puerperal, tornando possível traçar condutas assistenciais mais precoces à paciente.

3 - METODOLOGIA

O estudo apresentado pode ser classificado como descritivo e de caráter prospectivo. Este foi realizado em 2 etapas não contemporâneas. A primeira etapa foi realizada em 2015 e a segunda etapa entre janeiro e dezembro de 2016.

Quanto à metodologia, o trabalho tem função comparativa e dedutiva. A opção se justifica pois permite equiparar a incidência de alterações emocionais no puerpério em duas diferentes amostras: a primeira exposta à obras da maternidade e a segunda sem o mesmo fator externo. Além disso, o estudo permitiu, detectar os fatores de risco para a Depressão Puerperal.

Aplicou-se um questionário, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, em puérperas da maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT

), que tinha duas vertentes: os possíveis fatores de risco para a depressão puerperal e avaliação emocional das puérperas acometidas pela doença.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde
Graduação em .Medicina

Protocolo de pesquisa

Análise de alguns parâmetros obstétricos na enfermaria de Obstetrícia do HCT

Identificação e Hábitos de vida
Estado civil □ solteira □ união estável □ casada
Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40
Número de gestações □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3
Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □
Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 □ entre 6 e 8 □ > 8

Toxoplasmose resultado do exame IgG _____ IgM _____
Recomendações preventivas ? □ sim □ não
Explicação dos resultados □ sim □ não
Tratamento se necessário □ sim □ não

Questionário sobre depressão puerperal

- Avaliação do estado emocional:

1- Você possui vontade de chorar, sem saber explicar o motivo? (avaliar labilidade emocional)
[ ]sim [ ]não
2- Você notou alguma alteração em seu humor nas últimas 48h? (avaliar alteração de humor)
[ ]sim [ ]não
3- Ultimamente você tem se irritado facilmente? (avaliar irritabilidade)
[ ]sim [ ]não
4- Você tem se achado agressiva com algum familiar? (avaliar agressividade)
[ ]sim [ ]não
5- Você tem se achado agressiva com algum acompanhante? (avaliar agressividade)
[ ]sim [ ]não

6- Você tem se achado agressiva com algum profissional de saúde? (avaliar agressividade)
[ ]sim [ ]não
7- Você tem se achado agressiva com o seu bebê? (avaliar agressividade)
[ ]sim [ ]não
8- Você está se sentindo arrogante? (avaliar elação)
[ ]sim [ ]não

- Avaliação dos fatores de risco:

1- Sua gravidez foi planejada? [ ]sim [ ]não
2- O pai de seu filho aceitou sua gravidez? [ ]sim [ ]não
3- Você e o pai de seu filho moram juntos? [ ]sim [ ]não
4- Sua família lhe deu suporte emocional durante a gravidez? [ ]sim [ ]não
5- Existiram muitas brigas, durante a gravidez, em sua residência? [ ]sim [ ]não
6- Você possui emprego? [ ]sim [ ]não
7- O pai de seu filho possui emprego? [ ]sim [ ]não
8- Você terminou o ensino fundamental? [ ]sim [ ]não
9- Você terminou o ensino médio? [ ]sim [ ]não
10- Você possui ensino superior? [ ]sim [ ]não
11- Seu filho nasceu de parto prematuro? [ ]sim [ ]não

1ª Testagem do HIV _____semanas de gestação

Sua gravidez foi planejada [ ]sim [ ]não
Se não, foi bem aceita [ ]sim [ ]não
Se não, aconteceram manobras abortivas [ ]sim [ ]não

Diabetes
Pré-eclampsia
Prolongamento da gestação
Premturidade
Abortamento

Anticoncepção antes de gestação não desejada

Pílula _____
Preservativo _____
Tabela _____
DIU _____
Nada _____

Data da aplicação do questionário _____

4 - RESULTADOS

Os resultados da primeira amostra envolveu 230 pacientes que concordaram em responder as perguntas formuladas pela pesquisadora. Em relação ao questionário, as **TABELA 1 e 2** podem explicitar os resultados obtidos.

A **TABELA 1** se preocupou com as questões de relacionamento e de emoções que experimentaram as pacientes após o parto.

TABELA 1 – Respostas dadas por 230 puérperas relacionadas com aspectos emocionais, de humor e relacionamento após o parto.

Questão proposta	**SIM**	**NÃO**	**% de risco**
Vontade de chorar sem motivo	65	165	28,2
Alteração de humor nas 48 horas	47	183	20,4
Ultimamente irritação fácil	62	168	26,9
Você tem sido agressiva com familiar	32	198	13,9
Agressiva com algum acompanhante	8	222	3,4
Agressiva com profissional saúde	8	222	3,4
Agressiva com seu filho	2	228	0,8
Você está se sentindo arrogante	11	219	4,7

As respostas do primeiro questionário mostraram um percentual significativo de alterações emocionais, mas sem agressões aos que estavam a sua volta, principalmente seu filho. As alterações de humor nas primeiras 48 horas pós-parto, parece ser uma continuação do final da gestação, pois elas admitiram este comportamento antes do parto.

TABELA 2 – Respostas dadas por 230 puérperas a perguntas que abordavam aspectos de sua gestação e de sua família.

Questão proposta	**SIM**	**NÃO**	**% de risco**
Gravidez planejada	83	147	63,9
O pai de seu filho aceitou a gestação	216	14	6,0
Você e o pai seu filho moram juntos	185	45	19,5
Sua família deu suporte emocional	210	20	8,6
Existiam brigas em casa na gestação	59	171	25,6
Você possui emprego	85	145	36,9
O pai de seu filho tem emprego	202	28	12,1

Você terminou ensino fundamental	132	98	42,6
Você terminou ensino médio	67	163	70,8
Você terminou ensino superior	17	213	92,6
Seu filho nasceu de parto prematuro	34	196	14,7

O segundo questionário percebeu uma maioria de gestações não planejadas, uma boa aceitação do companheiro e da família, um desemprego importante, e um baixo nível de escolaridade.

Já na segunda amostra, o questionário já apresentado foi aplicado em 570 puérperas na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESO.

A entrevista acontecia no dia da alta da paciente, de forma mais discreta que o observador conseguia, pois as dependências desta maternidade não possuem lugar reservado para que conversas mais íntimas possam ser realizadas, quaisquer que sejam as necessidades, inclusive técnicas. Neste período foram realizados 887 partos com recém-natos vivos, o que corresponde a cerca de 65% das pacientes internadas para seu parto.

O questionário também foi dividido em duas partes: avaliação do estado emocional e avaliação dos fatores de risco. Na **TABELA 3** podemos observar os resultados da análise emocional. O que mais chamou a atenção foi que um quinto das pacientes informa alteração de humor nas últimas 48 horas, seguida de cerca de 15% com vontade de chorar e irritação sem motivo.

TABELA 3 – Percentual das respostas dadas pelas 570 pacientes as perguntas de caráter emocional.

Pergunta	**SIM**	**NÃO**	**% de SIM**
Vontade de chorar sem motivo	85	485	14,9
Alteração de humor últimas 48 horas	100	470	21,2
Irritada facilmente	83	487	14,5
Agressiva com familiar	42	528	7,3
Agressiva com acompanhante	15	555	2,6
Agressiva com profissional saúde	8	562	1,4
Agressiva com seu bebê	1	569	0,1
Se sentindo arrogante	15	555	2,6

A **TABELA 4** aborda os fatores que são considerados de risco para depressão puerperal, segundo a literatura abordada. A terceira coluna informa o percentual de cada um dos fatores de risco, buscando assim criar um perfil das pacientes atendidas em nossa maternidade. O resultados mostram que esta população, segundo a literatura, teria no fato

de não planejar a gestação, o desempregado do núcleo familiar e a falta de aprendizado formal, os seus maiores fatores de risco.

Também permite observar que o apoio familiar e a aceitação do pai da criança são dois fatores que protegem esta mulher de um quadro depressivo.

TABELA 4 – Percentual das respostas a pesquisa dos fatores de risco para depressão puerperal entre as 570 puérperas entrevistadas no HCT

Pergunta	SIM	NÃO	% de risco
Gravidez planejada	216	354	62,1
Pai aceitou a gestação	521	49	8,5
Vocês moram juntos	447	123	21,5
Família deu suporte emocional	526	44	7,7
Muitas brigas em sua residência	116	454	20,35
Está empregada	215	355	62,2
O pai do seu está empregado	511	59	10,3
Você terminou ensino fundamental	413	157	27,5
Você terminou ensino médio	196	374	65,6
Você terminou ensino superior	22	548	96,1
Seu filho nasceu prematuro	67	503	11,7

As **TABELAS 5 e 6** procuraram comparar as duas etapas do estudo, entendendo que se tratavam de duas épocas no serviço, onde fatores externos locais (obras da maternidade), na primeira fase, poderiam ter influenciado as respostas.

Podemos observar que a vontade de chorar, a irritação com quem a cercava e a arrogância foram menores que na segunda etapa, quando as condições externas foram bem melhores.

Na avaliação de risco notamos um aumento no desemprego da paciente, e uma melhor formação fundamental de ensino. Portanto somente dois fatores de risco mostraram uma queda. Os demais permaneceram inalterados.

TABELA 5 – Comparação entra as duas etapas da pesquisa que tinham como diferença fatores externos ao parto.

Pergunta	1ª etapa	2ª etapa
Vontade de chorar sem motivo	28,2	14,9
Alteração de humor últimas 48 horas	20,4	21,2
Irritada facilmente	26,9	14,5
Agressiva com familiar	13,9	7,3
Agressiva com acompanhante	3,4	2,6
Agressiva com profissional saúde	3,4	1,4
Agressiva com seu bebê	0,8	0,1
Se sentindo arrogante	4,7	2,6

TABELA 6 – Comparação entra as duas etapas da pesquisa que tinham como diferença fatores externos ao parto.

Pergunta	1ª etapa	2ª etapa
Gravidez planejada	63,9	62,1
Pai aceitou a gestação	6,0	8,5
Vocês moram juntos	19,5	21,5
Família deu suporte emocional	8,6	7,7
Muitas brigas em sua residência	25,6	20,3
Está empregada	36,9	62,2
O pai do seu está empregado	12,1	10,3
Você terminou ensino fundamental	42,6	27,5
Você terminou ensino médio	70,8	65,6
Você terminou ensino superior	92,6	96,1
Seu filho nasceu prematuro	14,7	11,7

E finalmente as **TABELAS 7 e 8** fazem um consolidado com as duas amostras, somando assim 800 pacientes entrevistadas, aumentando assim o peso da observação. Na primeira tabela notamos um número maior de sintomas em relação a sinais de rejeição. Na segunda tabela podemos observar que o desemprego, a falta de educação formal e não planejar a gestação colocam em risco as pacientes de nossa amostra total nas duas etapas estudadas.

TABELA 7 – Consolidado da amostra de 800 pacientes entrevistadas em relação aos sinais e sintomas compatíveis com uma possibilidade de depressão pós-parto.

Pergunta	SIM	NÃO	% de SIM
Vontade de chorar sem motivo	150	650	18,75
Alteração de humor últimas 48 horas	147	653	18,37
Irritada facilmente	145	655	18,12
Agressiva com familiar	74	726	9,25
Agressiva com acompanhante	23	777	2,85
Agressiva com profissional saúde	16	784	2,00
Agressiva com seu bebê	3	797	0,37
Se sentindo arrogante	26	774	3,25

TABELA 8 – Consolidado da amostra de 800 pacientes entrevistadas em relação aos fatores de risco compatíveis com uma possibilidade de depressão pós-parto.

Pergunta	Número absoluto (n = 800)	% risco
Gravidez não planejada	501	62,6
Pai não aceitou a gestação	63	7,8
Vocês não moram juntos	168	21,0
Família não deu suporte emocional	64	8,0
Muitas brigas em sua residência	175	21,8
Não está empregada	300	37,5
O pai do filho não está empregado	87	10,8
Não acabou ensino fundamental	255	31,8

Não terminou ensino médio	537	67,1
Não terminou ensino superior	761	95,1
Seu filho nasceu prematuro	101	12,6

5 - DISCUSSÃO

Para discutir nossos dados fomos buscar dados nacionais, pois entendemos que comparar com outras culturas incorreria em erros muito importantes, tendo em vista o tema deste trabalho.

Em pesquisa realizada em 2008, no Ceará, área com Índice de Desenvolvimento Humano muito baixo, através de levantamento de prontuários, ocorreram 4 casos de depressão puerperal. Os autores entrevistaram a paciente e seus familiares, inclusive o pai do recém-nato.(14).

Os resultados mostraram que as quatro mães pesquisadas tinham entre 19 e 35 anos de idade, apenas uma não havia cursado o Ensino Médio, e uma cursava o nível Superior. A respeito dos antecedentes obstétricos todas eram primíparas e com parto normal, mas duas tiveram intercorrências clínicas durante o parto. Duas possuíam vida profissional, uma era estudante. Já a renda familiar variou de pouco mais de R$ 400,00 até R$ 1.000,00. Os fatores de risco relacionados à depressão mais citados foram: sintoma depressivo durante a gravidez, histórico depressivo anterior à gestação, autoestima limitada, problemas conjugais, ausência de parceiro e instabilidade financeira.

As alterações emocionais mais mencionadas pelas mães foram o aumento do nervosismo, tristeza e choro fácil; estas alterações, segundo elas eram reflexo da cobrança delas consigo mesmas com vistas a alcançar uma postura de tranquilidade e paciência. Algumas frases anotadas no trabalho chamam a atenção:

- *"Eu fiquei mais é nervosa. Ah! Eu ficava nervosa demais. Eu não tinha paciência. Para ela eu tinha paciência, mas para os outros, eu não tinha. Eu não tinha paciência com as pessoas que eu mais gostava, eu não tinha paciência..."*
- *"Eu fiquei nervosa demais, brigava com todo muito, fiquei sem condições de cuidar do meu filho..."*
- *"Eu fiquei nervosa. Ela chorava muito e queria mamar a toda hora. Eu não sabia nem como colocar no peito para dar de mamar. Aí, eu ficava mais nervosa".*
- *"Eu comia e chorava, eu tomava café e chorava, eu olhava para minha filha mamando e chorava".*

- *“Eu percebi que eu fiquei muito sensibilizada no caso. Eu chorava à toa, chorava à toa”.*
- *“Eu me senti estranha na primeira mamada e chorava por ter alguém tocando no meu corpo, aliás, eu chorava por qualquer coisa”.*
- *“No primeiro instante em casa, olhei para ela e comecei a chorar sem parar porque vi todos os meus sonhos indo embora”.*

As pesquisadas sentiam-se frustradas e sofriam de forte sensação de fracasso porque se consideravam incompetentes para exercer a maternidade. Embora o nascimento de um filho seja um momento ímpar de realização e alegria para as mães, especialmente, para as primíparas, houve uma sensação de insegurança a respeito dos cuidados com o recém-nascido

Neste trabalho, percebeu-se que muitos dos familiares entrevistados relataram conhecer a sensibilidade da saúde mental das respectivas mães com depressão. Mesmo assim, o desconhecimento dos familiares sobre o problema, infelizmente, predominou, como se observa no discurso de alguns familiares estudados.

Em comum com a literatura, os resultados deste estudo mostraram que as principais alterações emocionais e comportamentais das pesquisadas foram o nervosismo, a tristeza e o choro fácil. No Sul do Brasil, um estudo constatou, entre puérperas de um serviço público, que ser mãe acarreta em um momento de sentimentos antagônicos, variáveis da alegria/prazer ao sofrimento psíquico simultaneamente ([15]).

Ainda entre nós, Hollist et al ([16]) realizou um trabalho, que utilizando uma variável que também utilizamos, estudou a relação depressão puerperal e satisfação conjugal. Seus resultados são claros em demonstrar que a insatisfação conjugal é causa e efeito da depressão logo após o parto. Sua amostra de 99 mulheres foi entrevistada com o instrumento *Self-Reporting Questionaire (SRQ-20)* com 4 meses e 2 anos após o parto.

Uma metanálise composta por 141 estudos em países (Estados Unidos da América, Austrália, Canadá, China, Finlândia, Islândia, Suécia, Turquia e Malásia), constatou que as principais contribuições para o enfrentamento da depressão são os seguintes: detecção de novos casos, cuidados ao binômio mãe-filho e na dinâmica familiar, o fortalecimento da amamentação, o cuidado transcultural, o incentivo a utilização dos serviços de saúde e educação em saúde materna sobre DPP ([10]).

Interessante artigo foi publicado por McMahon et al ([17]) em 2015, aceitando que a depressão pós-parto pode aparecer meses ou até dois anos após o parto. O estudo recrutou 592 mulheres no terceiro trimestre da gestação, divididas em três grupos de

acordo com a idade: < 30 anos, 31-36 anos e > 37 anos. Entre as entrevistadas 434 foram acompanhadas até 2 anos pós-parto. Os resultados afirmaram que esta hipótese não se confirmava, e que quadros que fortuitamente apareceram, estavam relacionados a outras causas e desfechos.

Um amplo artigo retrospectivo publicado em língua inglesa, mas realizado na China por Yang et al ([18]), estudaram 6017 casos confirmaram que entre as mulheres orientais, a prevalência das depressões pós-parto é muito maior que no resto do mundo. Os autores não se comprometem em explicar as causas, mas sabemos que os valores culturais são muito diferentes, principalmente a relação homem/mulher.

Seguindo este mesmo raciocínio do aspecto cultural, Seok et al ([19]) na Coréia, propuseram um algoritmo para tratamento das desordens depressivas em geral. Para o grupo de gestantes e puérperas, indica o uso de uma medicação antidepressiva. A associação com um antipsicótico, somente em casos graves, quando o estado da mulher puder colocar em risco seu filho.

Como análise final procuramos algum artigo que relacionasse a depressão puerperal com o desenvolvimento do recém-nato. Encontramos em Oliveira & Braga ([20]) uma revisão sistemática que se preocupou com este tema.

A revisão correspondeu ao período de 2005 a 2015, com os descritores: depressão e fatores de risco e relação mãe e recém-nascido. Foram selecionados 21 artigos que preenchiam os pré-requisitos dos investigadores. Os resultados mostraram que filhos de mães com depressão no puerpério, apresentavam dificuldades afetivas desde 1 ano de vida, episódios de insegurança, transtornos de conduta e até repercussões físicas (neuroendócrinas e autonômicas) foram mais frequentes nestas crianças.

6 - CONCLUSÕES

A depressão puerperal é mais comum do que podemos imaginar. O que nos falta é o conhecimento das manifestações iniciais da doença para a realização do diagnóstico precoce.

Considerando os dados escolhidos na literatura como fatores de risco, nossos resultados mostram que na amostra de 800 pacientes, os fatores de risco mais preponderantes foram a falta de educação formal, o desemprego e o não planejamento da gestação. Além disso, comparando-se os cenários das duas amostras, notou-se que um ambiente pacífico e agradável à essas pacientes pode diminuir o índice de irritabilidade, agressividade e labilidade emocional.

Portanto, o estudo demonstra a importância do planejamento gestacional, da estruturação financeira e do apoio familiar durante a gestação para a diminuição da incidência de Depressão Puerperal. Além disso, evidencia as alterações emocionais iniciais da doença e reconhece a importância de um ambiente agradável às pacientes para a manutenção de um equilíbrio emocional neste período de grandes transformações.

REFERÊNCIAS

1 - Cantilino A, Zambaldi CF, Sougey EB et al. Transtornos psiquiátricos no pós-parto. Ver Psiquiatr Clin.2010;37(6):324-30.

2 – Gressier F, Letranchant A, Hardy P. Psychose du post-partum.Rev Prat.2015;6592):232-4.

3 - Moraes IGS, Pinheiro RT, Silva RA et al. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. Rev Saúde Pública = J Public Health. 2006;40(1):65-70.

4 - Leung S, Arthur DG, Martinson I. Stress in women with postpartum depression: a phenomenological study. J Adv Nurs 2005;51(4):353-60.

5 - Austin MP, Frilingos M, Lumley J et al. Brief antenatal cognitive behaviour therapy group intervention for the prevention of postnatal depression and anxiety: a randomised controlled trial. J Affect Disord. 2008;105(1-3):35-44.

6 - Cruz EBS, Simões GL, Faisal-Cury A. Rastreamento da depressão pós-parto em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(4):181-8.

7 - Beck CT. Postpartum depression: a metasynthesis. Qual Health Res. 2002;12(4):453-72.

8 - Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica. 8a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2003.

9 - Silva ET, Botti NCL. Depressão puerperal: uma revisão de literatura. Rev Eletrônica Enferm. 2005;7(2): 231-8.

10 - Schwengber DDS, Piccinini CA. O impacto da depressão pós-parto para a interação mãe-bebê. Estud Psicol (Natal). 2003;8(3): 403-11.

11 – Matijasevich A, Munhoz TN, Tavares BF et al. Validation of the Edinburgh Posnatal Depression Scale (EPDS) for screening of major depressive episode among adults from the general population. BMC Psychiatry.2014;14:284.

12 – Simpson W, Glazer M, Michalsky N et al. Comparative efficacy of the generalized anxiety disorder 7-item scale and the Edinburgh Postnatal Depression Scale as screening tools for generalized anxiety inpregnancy and the postpartum priod. Can J Psychiatry.2014;59(8):434-40.

13 - Francisca Cláudia Sousa da Silva1, Thiago Moura de Araújo2, Márcio Flávio Moura de Araújo3, Carolina Maria de Lima Carvalho4, Joselany Áfio Caetano.*Depressão pós-parto em puérperas: conhecendo interações entre mãe, filho e família*Acta Paul Enferm 2010;23(3):411-6.

14 - Manning PK, Cullum S. Betsy narrative, content and semiotic analysis. In: Denzin NK, Lincoln YS. Handbook of qualitative research. Thousand Oaks: Sage; 1994.

15 - Saraiva ERA, Coutinho MPL. A estrutura das representações sociais das mães puérperas acerca da depressão pós-parto. Psico USF. 2007;12(2):319-26.

16 – Hollist CS, Falcetto OG, Seibel BL et al. Depressão pós-parto e satisfação conjugal: impacto longitudinal emu ma amostra brasileira. Rev Bras Med Fam Comunidade.2016;11(36):1-13.

17 – McMahon CA, Boivin J, Gibson FL. Older maternal age and major depressive episodes in the first two years after birth: findings from the Parental Age and Transition to Parenthood Australia (PATPA) study. J Affect Disord.2015;175:454-62.

18 – Yang F, Gardner CO, Bigdeli T et al. Clinical featuures of and risk factors for major depression with history of postpartum episodes in Han Chinese women: a retrospectivy study.

19 – Seok SJ, Rim SH, Bin LH et al. The Korean Medication algorithm for depression disorder: second revision. J Affect Disord.2014;167:312-21.

20 – Oliveira AP, Braga TL. Depressão pós-parto: consequências para mãe e o recém-nascido – uma revisão sistemática. 2016;5(1):133-43.

ANEXO

Centro Universitário Serra dos Órgãos
Centro de Ciências da Saúde
Graduação em Medicina

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa **Aspectos da gestação que podem interferir no seu bem estar ou na saúde de seu filho .** Esta pesquisa está sendo realizada pelo Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de 6 alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis, sendo desenvolvido no Hospital de Clínicas.

A gestação tem vários acontecimentos que podem atrapalhar o parto ou interferir na saúde de seu filho. Por isso importante saber várias coisas que aconteceram não no seu passado, como também nesta gestação que agora terminou. Algumas informações poderão ser úteis para os pediatras neste filho, ou para os obstetras em futuras gestações.

Portanto seria melhor que todas as crianças nascessem bem. Podemos tomar como exemplo a depressão após o parto, a toxoplasmose, repetição de problemas em novas gestações, o HIV, e a anticoncepção. O interesse desta pesquisa é tentar saber se você teve algum destes fatores, e relacionar com o seu filho e o seu futuro.

Você foi selecionada porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua saída não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito, e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação farão com que atitudes sejam feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos com saúde. As informações obtidas através dessa pesquisa

serão confidenciais e nunca divulgaremos suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Ou seja: tudo que você responder só chegará ao conhecimento dos médicos e estudantes envolvidos na pesquisa. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando escondendo seu nome.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço ido pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, que é o setor do Hospital que toma conta das pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador
Endereço e telefone institucional do
Pesquisador Principal e do CEP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Sujeito da pesquisa

Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO

Epidemiologia do Zika Vírus no Brasil em 2015 e 2016

Zika Virus epidemiology in Brazil in 2015 and 2016

Bruno Morais Campos

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Flávio Morgado

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: O vírus Zika é um RNA vírus, do gênero flavivírus e família Flaviridae, transmitido pelos mosquitos Aedes. Tal vírus detém um tempo de incubação ainda não estabelecido, a sintomatologia se assemelha com as outras arboviroses, com o paciente apresentando febre, exantema, conjuntivite, mialgia, artralgia, cefaleia e mal-estar, durando cerca de 2 a 7 dias. O vírus da Zika foi descoberto em Uganda na década de 50 e teve o primeiro caso confirmado em humanos 2 anos após sua descoberta.

Objetivo: Esse trabalho tem como objetivo fazer um estudo epidemiológico do Zika vírus no Brasil, analisando dados do sistema de vigilância em saúde do ministério da saúde, visando a consequente análise sobre a qualidade do mesmo.

Métodos: Análise de dados do sistema de vigilância em saúde do ministério da saúde brasileiro, avaliando distribuição e crescimento nos números de infecção pelo Zika vírus e suas taxas de incidência no país.

Conclusão: O estudo epidemiológico do Zika vírus nos anos de 2015 e 2016 revela a fragilidade do sistema de vigilância em saúde brasileiro. Após a confirmação do primeiro caso de infecção por Zika vírus no país os estudos demonstraram apenas o alcance do vírus no Brasil sem qualquer dado objetivo de incidência. Apenas na semana epidemiológica 13 de 2016 os números de casos prováveis e confirmados e as taxas de incidência por região e unidades federativas foram surgindo nos boletins epidemiológicos, evidenciando números importantes e alarmantes, como os da região Centro-Oeste e do estado de Mato grosso, que apareceram em todos os boletins epidemiológicos como região e estado mais afetados pelo Zika vírus; Este levantamento revela a importância do estudo epidemiológico desse vírus para demonstrar as áreas mais vulneráveis e que necessitam de maior atenção do Ministério da saúde.

Descritores: Zika vírus, Epidemiologia, Monitoramento Epidemiológico, História, Óbito.

ABSTRACT

Introduction: The Zika virus is an RNA virus of the genus flavivirus and family Flaviridae, transmitted by Aedes mosquitoes. This virus has an incubation time not yet established, the symptomatology resembles the other arboviruses, with the patient presenting with fever, rash, conjunctivitis, myalgia, arthralgia, headache and malaise, lasting about 2 to 7 days. The Zika virus was discovered in Uganda in the 1950s and had the first confirmed human case 2 years after its discovery.

Objective: This study aims to make an epidemiological study of the Zika virus in Brazil, analyzing data from the health surveillance system of the Ministry of Health, aiming the consequent analysis on the quality of the same.

Methods: Visa data analysis of the health surveillance system of the Brazilian health ministry, assessing distribution and growth in numbers of infection by Zika virus and their incidence rates in the country.

Conclusion: The epidemiological study of Zika virus in the years 2015 and 2016, reveal the fragility of the Brazilian health surveillance system. After confirmation of the first case of Zika virus infection in the country the studies demonstrated only the reach of the virus in Brazil. Only in 2016 in the epidemiological week13 did the probable and confirmed case numbers and incidence rates by region and federative units appear in the epidemiological bulletins, showing important and alarming numbers, such as in the Midwest and in the state of Mato Grosso, Which appeared in all epidemiological bulletins as region and state respectively more affected by the Zika virus, revealing how important the epidemiological study of this virus is to demonstrate areas more vulnerable and that need greater attention of the Ministry of health, as well as other arboviruses such as Dengue and Chikungunya.

Keywords: zika vírus, Epidemiiology, Epidemiological Monitoring, History, Deat

INTRODUÇÃO

O vírus Zika é um RNA vírus, do gênero Flavivírus e família Flaviridae, transmitido pelos mosquitos Aedes, vetores comumente encontrados em zonas subtropicais e tropicais da América, África, Ásia e Pacífico. Tal vírus detém um período de incubação ainda não estabelecido, porém acredita-se que seja de alguns dias. A sintomatologia é semelhante à de outras arboviroses, como a dengue, com o paciente apresentando febre, exantema, conjuntivite, mialgia, artralgia, cefaleia e mal-estar, geralmente os sintomas são autolimitados durando cerca de 2 a 7 dias[2].

A história do Zika vírus começa no continente africano, em Uganda, a palavra "zika" em Lugandan, principal idioma do país, significa "coberto", e o vírus recebeu esse nome pois foi descoberto na Floresta Zika, que se encontra a 25km da capital de Uganda, chamada Kampala.

Pesquisadores do Instituto de pesquisa viral da África Ocidental, liderados por Alexander J. Haddow, estavam no oeste de Uganda para estudar a epidemiologia da Febre amarela na Floresta Zika. Então escolheram uma região em que existiam muitos macacos Rhesus e larvas do mosquito Aedes africanus. Em abril do ano de 1947, um dos macacos teve a temperatura registrada em 40˚C. Quando completou o terceiro dia de febre, uma amostra de sangue foi colhida do macaco, sendo o soro injetado em dois grupos de camundongos, um grupo sendo injetado no cérebro e outro no peritônio. O grupo que recebeu o soro infectado via cerebral adoeceram em 10 dias após a inoculação.

Após o adoecimento dos camundongos, três pesquisadores, Geroge W. Dick, Stuart F. Kitchen e Alexander J. Haddow, conseguiram isolar um agente transmissível do tecido cerebral dos camundongos, e a cepa viral isolada foi chamada de Zika em 1952, quando um dos pesquisadores revelou ter evidências que comprovavam que a cepa não era idêntica a nenhum vírus conhecido[1].

Dois anos após essa descoberta, em 1954, um médico chamado Mac Namara relatou o caso de uma garota africana de 10 anos de idade com quadro clínico de febre e cefaleia. Então meia-dúzia de camundongos foram inoculados por via intracerebral pelo soro da criança, sendo que 4 ficaram doentes. Exames foram realizados e mostraram que o soro de um macaco Rhesus imunizado pela inoculação do Zika vírus era capaz de

neutralizar os vírus isolados do tecido cerebral dos camundongos, sendo assim, foi feita a primeira descrição do Zika vírus em humanos[3].

Esse trabalho tem como objetivo abordar como foi a disseminação e crescimento do alcance do Zika vírus no território brasileiro, se tornando uma epidemia na metade da segunda década do século XXI, tendo como principal foco o caminho tomado pelo vírus nos Estados Brasileiros, avaliando aqueles que atingiram maior taxa de incidência, avaliando a quantificação dos casos prováveis e dos casos confirmados através da notificação dos municípios do Brasil e fazendo um breve relato dos casos envolvendo as três primeiras mortes confirmadas pelo Zika vírus.

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho contempla o estudo epidemiológico do Zika vírus no Brasil, revelando sua distribuição pelo território brasileiro, número de casos prováveis e sua taxa de incidência, número de casos confirmados, taxa de incidência por regiões geográficas e unidades federativas, visando a avaliação do sistema de vigilância em saúde brasileiro.

MÉTODOS

Esse trabalho é baseado em uma revisão bibliográfica e análise de dados sobre o Zika vírus, com enfoque na epidemiologia das infecções por tal vírus. O estudo epidemiológico foi realizado através do sistema de vigilância em saúde do ministério da saúde, utilizando os boletins epidemiológicos com atualizações sobre o alcance das infecções pelo Zika vírus, atualizações sobre os casos prováveis e taxas de incidência, casos confirmados e taxas de incidência por regiões geográficas e unidades federativas.

Foram utilizadas fontes relacionadas ao Ministério da saúde, organização pan-americana de saúde e artigos da PubMed para análise de dados e revisão bibliográfica do tema abordado. “As palavras chave utilizadas para a busca de dados foram, “epidemiologia do zika vírus”, “zika virus epidemiology”, “ boletins epidemiológicos”, “ history of zika virus”, “ óbitos confirmados pelo Zika vírus”.

DESENVOLVIMENTO

A primeira confirmação de circulação autóctone do Zika vírus aconteceu em fevereiro de 2014 no Chile, sendo relatado novos casos até junho do mesmo ano[4]. Após tal confirmação, outro país da América do Sul foi afetado. No final de abril de 2015 o Brasil teve a confirmação dos primeiros casos de infecção pelo Zika vírus após estudo da Universidade Federal da Bahia (UFBA), que evidenciou a presença do vírus em 8 de 25 amostras através da técnica RT-PCR em Camaçari, região metropolitana de Salvador-BA.

Tal descoberta só foi possível pois um médico infectologista se deparou com uma quantidade muito grande de pessoas que estavam procurando as emergências dos hospitais se queixando de uma sintomatologia bem similar, como, febre, artralgia, exantema e conjuntivite, então, os exames desses pacientes foram enviados ao centro de pesquisa da UFBA passando por análises de virologistas, que confirmaram a presença do vírus já citado[5].

Aproximadamente 80% dos infectados pelo zika vírus não apresentam nenhuma sintomatologia[5], com isso o estudo epidemiológico envolvendo o número de casos infectados pelo vírus não foi bem realizado no ano de 2015, entretanto estudos foram divulgados apresentando a distribuição geográfica das infecções pelo país.

A organização Pan-Americana de Saúde junto à Organização Mundial de Saúde lançou no dia 1 de dezembro de 2015 um alerta epidemiológico em que evidenciava a distribuição do vírus através de 18 estados brasileiros, sendo eles: Paraná, Mato Grosso, São Paulo, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Piauí, Pernambuco, Paraíba, Maranhão, Ceará, Bahia, Alagoas, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, alcançando todas as cinco regiões do país[4].

Corroborando o alerta epidemiológico emitido pela Organização Pan-americana de saúde, a secretaria de vigilância em saúde do Ministério da saúde brasileiro lançou boletins epidemiológicos quase que semanais durante 2015 para averiguar os casos de arboviroses, tendo casos bem notificados e quantificados de dengue e chikungunya desde a primeira semana do mesmo ano.

Porém o Zika vírus teve sua primeira confirmação de transmissão autóctone apenas na semana 17 do ano de 2015, e mais tardiamente ainda foi introduzida nos

boletins epidemiológicos, tendo a primeira aparição na semana 45, onde uma tabela foi publicada evidenciando os estados afetados pelo vírus[6]. (Figura 1)

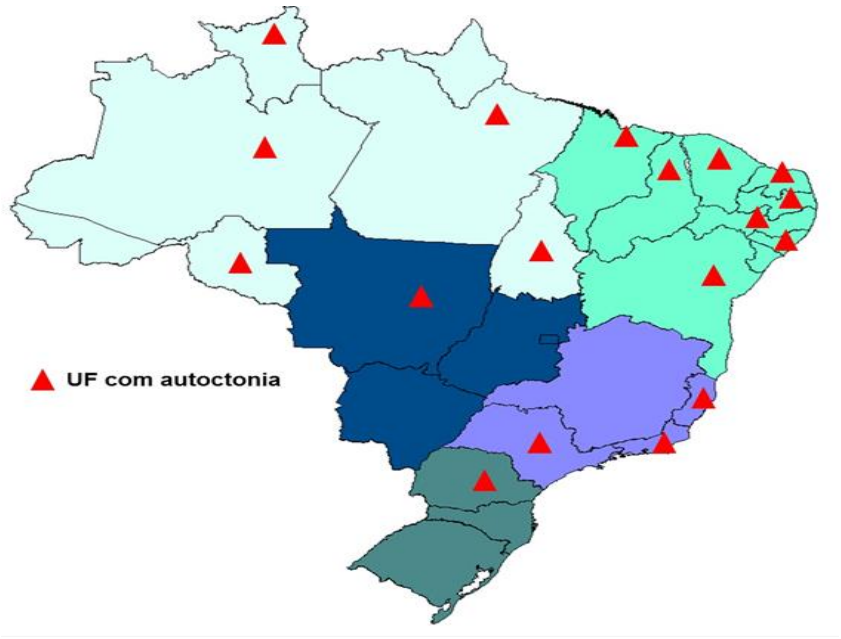


Figura 1 – Unidades da Federação com casos autóctones de febre pelo Zika vírus com confirmação laboratorial, Brasil, 2015

As Unidades da Federação afetadas com casos autóctones de febre pelo Zika vírus se mantiveram as mesmas até a semana 52 de 2015, período em que já se iniciava o ano de 2016[7].

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: Semana 2 de 2016

No início do ano de 2016, foram identificadas infecções autóctones em 21 estados brasileiros, com a doença chegando a Goiás, Distrito Federal e Minas Gerais, porém ainda sem quantificação em números pelo boletim epidemiológico do ministério da saúde[8].

Além dos 3 estados acrescidos no mapa epidemiológico do Zika vírus, foram confirmados dois óbitos em adultos pelo Zika Vírus, confirmados laboratorialmente.

1º e 2º óbitos em território brasileiro

O primeiro caso reportado foi de um açougueiro de 36 anos, morador de São Luís do Maranhão, que em sua história patológica pregressa apresentava histórico de abuso de álcool, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, porém o que levou o paciente a

procurar a emergência foram os seguintes sintomas: mal-estar, náuseas, vômitos, febre e diarreia. O paciente então foi medicado com acetaminofeno e liberado da unidade de emergência. Após dois dias do quadro inicial o paciente retorna a unidade de emergência com queixa de intensa dor abdominal, dificuldade para deambular e falta de ar.

Veio a falecer na unidade por insuficiência respiratória, tendo sido diagnosticado com dengue grave. Durante a autópsia, amostra de sangue intracardíaco, fragmentos do cérebro, baço e fígado foram retirados e congelados para realização de estudos virológicos. Os testes realizados para Chikungunya, dengue, encefalite de St. Louis, febre amarela, vírus do Nilo ocidental, rotavírus e hepatites virais A, B e C foram todos negativos, sendo que o único teste positivo foi para Zika Vírus através da técnica de RT-PCR em tempo real, utilizado para detectar o RNA do Zika.

O segundo caso foi de uma jovem de 16 anos, moradora de Benevides-PA, previamente hígida, que procurou a emergência local com quadro de febre, exantema, mialgia generalizada, mal-estar e cefaleia, com evolução de 7 dias. Durante o primeiro atendimento a paciente teve amostra de sangue colhida e foi submetida a exames e logo após liberada da unidade, porém sua condição piorou devido a fenômenos hemorrágicos, como epistaxe, hemorragia gengival, sangramentos vaginais, hematúria e equimoses cutâneas. Foi então transferida para uma unidade terciária.

Os achados laboratoriais da admissão revelaram: hemoglobina 7,9 g / dL, plaquetas 8000 / mm3, hemograma 10,600 / uL, bilirrubina (2,3 mg / dL total, 1,6 mg / dL indireto) e ácido lático Desidrogenase 1229 u / L. O exame físico revelava a paciente afebril, orientada, alerta, porém apresentando letargia, icterícia moderada equimoses e petéquias em tronco e extremidades. A ausculta cardíaca revelava apenas taquicardia e o exame do abdome apresentou discreta hepatoesplenomegalia.

Após 25 dias do início da doença sua situação clínica piorou e a paciente foi a óbito. Não foi realizada autópsia, mas foram testados em amostra de sangue e soro da paciente os vírus da dengue, chikungunya e zika, além de doença de chagas, sífilis, HIV, HTLV e hepatites virais. A única amostra positiva foi a detecção do RNA viral do Zika vírus[9].

Boletim epidemiológico: semana 3 de 2016

Na semana 3 de 2016, uma semana após a emissão do boletim anterior, um novo boletim epidemiológico foi lançado pelo Ministério da saúde, tendo como única alteração os locais de casos confirmados: o Minas Gerais saiu do mapa epidemiológico do Zika vírus e Mato Grosso do Sul foi acrescido. Não houve confirmação de novos óbitos pelo Zika vírus[10].

Através das atualizações do boletim epidemiológico do ministério da saúde, durante as semanas 4 e 5 não ocorreram modificações no perfil epidemiológico das transmissões autóctones do Zika vírus. As unidades federativas acometidas permaneceram as mesmas e nenhum caso de agravo pelo vírus foi notificado.

Nenhum estado federativo foi acrescido após a publicação do boletim da semana epidemiológica 6 do ano de 2016, sendo notificado porém o terceiro óbito envolvendo a infecção pelo Zika vírus em adultos desde o início dos boletins epidemiológicos em 2015[11].

3º óbito em território brasileiro

O óbito notificado na semana epidemiológica 6 de 2016 ocorreu em Serrinha- RN, em uma jovem de 20 anos de idade, que procurou o serviço de pronto atendimento com queixa de dispneia, tosse seca, febre e dor torácica. Foram realizados exames laboratoriais e de imagem, sendo que o hemograma revelou pancitopenia e o Radiografia torácica evidencio infiltrado bilateral e difuso. Após treze dias de internação o quadro da paciente se deteriorou e evoluiu para óbito. Durante a autópsia foram percebidos abscessos pulmonares bilaterais e foram coletadas amostras do pulmão, fígado e rim para realização de exame histopatológico.

As amostras coletadas pela autópsia evidenciaram RT-PCR para Zika vírus positivo em todos os tecidos retirados, sendo as amostras negativas para dengue, chikungunya e febre amarela. Não foi possível a realização de teste sorológico pois não se conseguiu coleta de soro suficiente para realizar os exames[9].

No decorrer do estudo, chega-se a um ponto em que o número de casos prováveis, taxa de incidência dos casos prováveis, por regiões geográficas e por Estados, começa a ser o alvo principal dentro dos boletins epidemiológicos.

A tabela 1 exibe a evolução do número de casos entre as semanas 13 e 52 de 2016, enquanto que a tabela 2 exibe a evolução da incidência do Zika vírus nestas mesmas semanas.

Tabela 1: Casos Cadastrados por Semana Epidemiológica de 2016

	Semana Epidemiológica				
Local	**13ª**	**20ª**	**32ª**	**49ª**	**52ª**
Brasil	91.387	148.905	196.976	211.770	215.319
Norte	6.295	8.432	12.017	12.749	12.973
Rondônia	618	974	156	982	976
Acre	375	923	287	79	58
Amazonas	1.520	2.172	4.407	4.561	4.493
Roraima	44	83	3.574	158	178
Pará	771	1.583	1.060	4.291	4.524
Amapá	74	162	124	410	452
Tocantins	2.893	2.535	2.409	2.268	2.292
Nordeste	30.286	54.165	72.222	75.733	76.016
Maranhão	1.202	2.276	6.398	4.376	4.523
Piauí	7	148	49.898	234	233
Ceará	156	1.238	4.217	4.087	4.305
Rio Grande do Norte	640	1.788	3.728	3.950	3.953
Paraíba	1.060	2.648	3.325	4.199	3.750
Pernambuco	333	496	435	381	391

Alagoas	1.479	2.812	337	6.883	6.874
Sergipe	348	499	3.490	295	220
Bahia	25.061	42.260	394	51.328	51.767
Sudeste	35.505	61.309	82.228	90.625	91.053
Minas Gerais	6.693	11.670	2.254	15.211	14.436
Espírito Santo	1.382	2.080	14.324	2.321	2.354
Rio de Janeiro	25.930	43.516	60.176	67.481	68.542
São Paulo	1.500	4.043	5.474	5.612	5.721
Sul	1.797	2.491	1.469	956	993
Paraná	1.540	2.045	1.121	685	714
Santa Catarina	62	102	262	90	92
Rio Grande do Sul	195	344	86	181	187
Centro-Oeste	17.504	22.508	29.040	31.707	34.284
Mato Grosso do Sul	296	696	336	1.640	1.719
Mato Grosso	16.055	18.226	6.361	21.879	21.911
Goiás	920	3.217	21.319	7.837	10.297
Distrito Federal	233	369	1.024	351	357

A tabela 2 mostra a taxa de incidência dos casos prováveis por regiões geográficas.

Tabela 2: Incidência- Semana Epidemiológica de 2016

Semana Epidemiológica

Local	**13ª**	**20ª**	**32ª**	**49ª**	**52ª**
Brasil	44,7	72,8	96,3	105,3	136%
Norte	36	48,3	68,8	74,2	106%
Rondônia	35	55,1	19,4	55,2	58%
Acre	46,7	114,9	37,4	7,2	-85%
Amazonas	38,6	55,2	111,9	114,1	196%
Roraima	8,7	16,4	43,7	35,2	305%
Pará	9,4	19,4	59,9	55,3	488%
Amapá	9,7	21,1	24,5	59	508%
Tocantins	190,9	167,3	159	151,3	-21%
Nordeste	53,5	95,8	127,7	134,4	151%
Maranhão	17,4	33	191,5	65,5	276%
Piauí	0,2	4,6	328,2	7,3	3550%
Ceará	1,8	13,9	47,4	48,3	2583%
Rio Grande do Norte	18,6	51,9	54	114,8	517%
Paraíba	26,7	66,7	83,7	94,4	254%
Pernambuco	3,6	5,3	4,7	4,2	17%
Alagoas	44,3	84,2	10,5	205,8	365%
Sergipe	15,5	22,2	101,4	9,8	-37%
Bahia	164,8	278	17,6	340,5	107%
Sudeste	41,4	71,5	95,9	106,2	157%

Minas Gerais	32,1	55,9	57,4	69,2	116%
Espírito Santo	35,2	52,9	68,6	59,9	70%
Rio de Janeiro	156,7	262,9	363,6	414,2	164%
São Paulo	3,4	9,1	12,3	12,9	279%
Sul	6,1	8,5	5	3,4	-44%
Paraná	13,8	18,3	10	6,4	-54%
Santa Catarina	0,9	1,5	2,3	1,3	44%
Rio Grande do Sul	1,7	3,1	1,3	1,7	0%
Centro-Oeste	113,4	145,8	188,1	222	96%
Mato Grosso do Sul	11,2	26,3	11,5	64,8	479%
Mato Grosso	491,7	558,1	96,2	671	36%
Goiás	13,9	48,7	652,9	155,8	1021%
Distrito Federal	8	12,7	38,6	12,2	53%

A tabela 3 mostra a evolução detalhada da taxa de incidência dos casos prováveis no Brasil e suas regiões geográficas.

Tabela 3: Evolução da incidência dos casos prováveis no Brasil e por Região - Semanas Epidemiológicas de 2016

Local	13ª	16ª	17ª	18ª	20ª	21ª	23ª	27ª	32ª	49ª	51ª	52ª	% Cresc.
Brasil	44,7	58,8	62,5	67,6	72,8	78,9	81,2	85,1	96,3	103,6	104,8	105,3	136%
Norte	36	48,9	48	46,1	48,3	51,6	60,9	62,6	68,8	73	73,8	74,2	106%
Nordeste	53,5	76	84,4	90,3	95,8	105,6	109,3	118,4	127,7	133,9	134,2	134,4	151%
Sudeste	41,4	54	56	63,9	71,5	76,2	76,8	78,8	95,9	105,7	105,6	106,2	157%

Sul	6,1	7,5	8	8,3	8,5	8,4	8,2	6,3	5	3,3	3,3	3,4	-44%
Centro-Oeste	113,4	130,2	138,3	140,9	145,8	159,8	163,5	172,7	188,1	205,3	219,2	222	96%

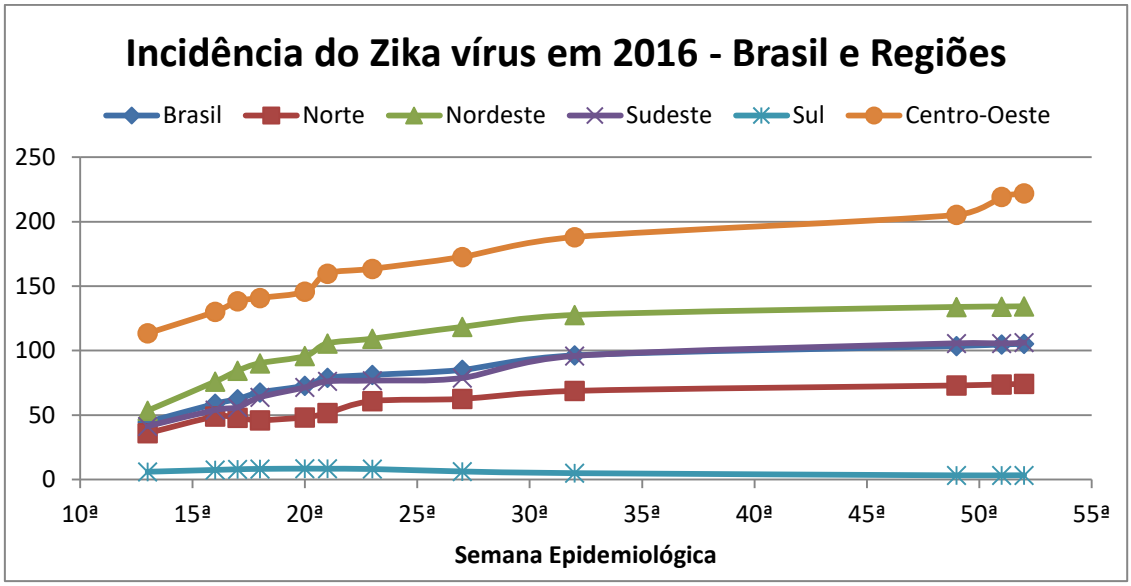


Gráfico 1: Evolução da incidência dos casos prováveis no Brasil e por Região – Semanas Epidemiológicas de 2016

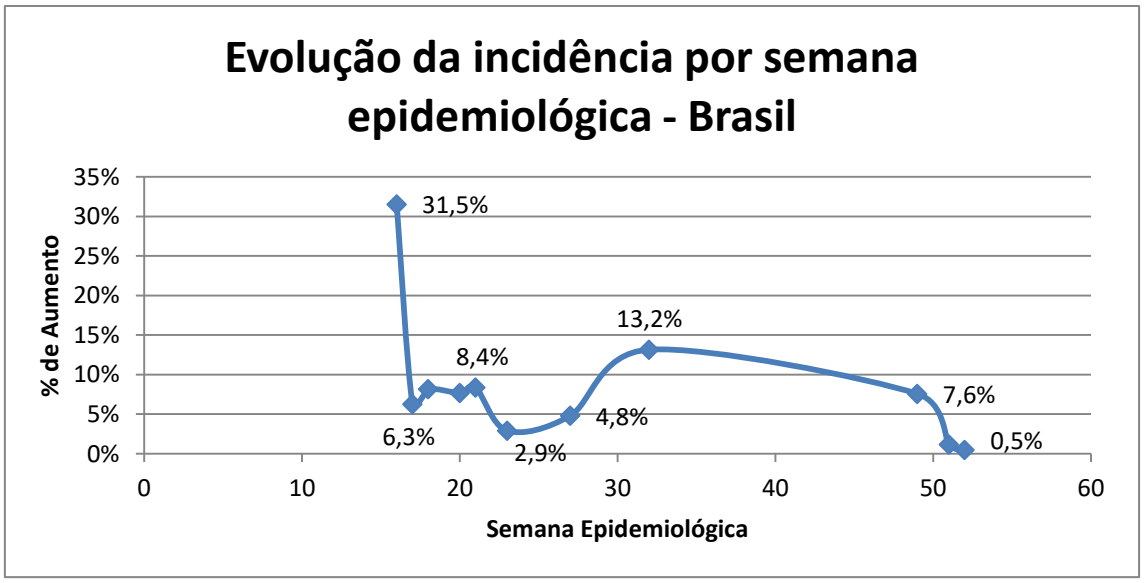


Gráfico 2- Evolução da incidência por semana epidemiológica- Brasil

Os dados descritos nas Tabelas 1, 2 e 3 e a evolução exibida no Gráfico 1 serão comentados no decorrer do trabalho, enfocando os números que mais chamaram a atenção dentro dos boletins epidemiológicos

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 13 DE 2016

Na semana epidemiológica 13, o boletim epidemiológico relata cerca de 91.387 casos prováveis de Zika vírus, com 31.616 casos confirmados desde o início de 2016, produzindo uma taxa de incidência de 44,7 casos/100 mil habitantes, distribuídos em 1359 municípios.

A maior taxa de incidência deste período ocorreu na região Centro-Oeste com uma incidência de 113,4 casos/100 mil habitantes.

Os estados brasileiros, mais atingidos foram: Mato Grosso, Tocantins, Bahia e Rio de Janeiro (incidências de 491,7, 190,9; 164,8 e 156,7 casos/100 mil habitantes, respectivamente). (Tabelas 1, 2 e 3)

Entre estes foram notificados 7.584 casos prováveis em gestantes com 2.844 casos confirmados laboratorialmente ou por critérios clinico-epidemiológicos. Não houve óbitos neste período[12].

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 16 DE 2016

O boletim epidemiológico para a na Semana Epidemiológica 16 evidenciou um aumento de 31,4% do número de casos prováveis e taxa de incidência e de 26,4% dos casos confirmados em relação ao boletim anterior (Semana 13).

Foram notificados 120.161 casos prováveis com taxa de incidência de 58,8 casos/ 100 mil habitantes e confirmados 39.993 distribuída por 1.605 municípios.

As infecções em gestantes também foram notificadas evidenciando um número de 9.892 casos prováveis e 3.598 casos confirmados por critérios clínicos-epidemiológicos.

Novamente a região Centro-Oeste foi a de maior taxa de incidência, apresentando 130,2 casos/ 100 mil habitantes. Os Estados com taxas de incidência mais elevadas foram, Mato Grosso, Tocantins, Bahia e Rio de Janeiro, (com 532,6; 238,4; 227,0 e 195,2 casos/ 100 mil habitantes respectivamente)[13].

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 17 DE 2016

Na semana epidemiológica 17 a porcentagem de aumento foi menos significativa, com 6,3% de aumento nos casos prováveis e 8% nos confirmados em relação à semana anterior (o boletim foi emitido com intervalo de foi de apenas uma semana, em comparação com aumento anterior, emitido com intervalo de três semanas).

Foram notificados cerca de 127.822 casos prováveis e 43.227 casos confirmados de Zika vírus com taxa de incidência de 62,5 casos/100 mil habitantes, afetando 1.677 municípios.

A região Centro-Oeste permaneceu como a de maior incidência com 138,3 casos/100 mil habitantes, havendo maior concentração de casos em Mato Grosso, Bahia, Tocantins e Rio de Janeiro, (com 558,2, 248,9, 215,4 e 195,2 casos/100 mil habitantes respectivamente) (Tabelas 1, 2 e 3)[14].

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 18 DE 2016

A porcentagem de aumento dos casos prováveis foi de 8% e dos casos confirmados de 15% em relação à semana anterior (novamente houve intervalo de 1 semana entre a emissão deste boletim e o anterior).

Nova atualização revelou cerca de 138.108 casos prováveis e 49.821 casos confirmados de Zika vírus com taxa de incidência de 67,6 casos/100 mil habitantes distribuídos em 1.750 municípios.

A região Centro-Oeste permaneceu com a mais elevada taxa de incidência de 140,9 casos/100 mil habitantes, sendo os Estados afetados Mato Grosso, Bahia, Rio de Janeiro e Tocantins (com 558,1, 265,9, 230,8, 167,3 casos /100 mil habitantes respectivamente).

Podemos observar aumento significativo da taxa de incidência no Estado do Rio de Janeiro, que atingiu nesta semana a terceira maior incidência nacional e a ocorrência do primeiro caso de febre pelo Zika vírus no estado de Santa Catarina, evidenciando o alcance do vírus por todo o território brasileiro (tabelas 1,2 e 3)[15].

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 20 DE 2016

Após 2 semanas do boletim anterior se registra um aumento de 7,8% nos casos prováveis e 13,9% nos confirmados. Mesmo realizando uma atualização com intervalo um pouco maior, o registro de aumento foi menos significativo do que entre as semanas 17 e 18.

Segundo os dados liberados pelo Sinan-NET, cerca de 148.905 casos prováveis e 56.763 casos confirmados de Zika vírus oram notificados, revelando taxa de incidência de 72,8 casos/100 mil habitantes, distribuídos em 1.789 municípios.

Dentre as regiões geográficas, a taxa de incidência permanece mais alta na região Centro-Oeste, com cerca de 145,8 casos/100 mil habitantes. Analisando a taxa de incidência nos estados brasileiros, o Mato Grosso, Bahia, Rio de Janeiro e Tocantins, com 558,1; 278,0; 262,9 e 167,3 casos/100 mil habitantes respectivamente[16]. (Tabelas 1, 2 e 3)

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 21 DE 2016

Os registros publicados pelo boletim epidemiológico do sistema de vigilância em saúde do ministério da saúde revelaram 161.241 casos prováveis e 64.311 casos confirmados de infecção pelo Zika vírus no Brasil, evidenciando taxa de incidência de 78,9 casos/100 mil habitantes, em 1.840 municípios brasileiros.

A região Centro-Oeste apresentou a maior taxa de incidência, com 159,8 casos/100 mil habitantes, e entre os estados brasileiros, os de maior incidência foram Mato grosso, Bahia, Rio de Janeiro e Tocantins (com 602,1, 298,7, 278,1 e 176,0 casos/100 mil habitantes respectivamente)[17]. (Tabelas 1, 2 e 3).

O aumento se mantém característico se avaliarmos as descrições semanais realizadas pelo trabalho, nessa semana o número de casos prováveis teve um acréscimo de 8,2% e 13,2% nos confirmados, porém com um intervalo de 1 semana entre os boletins.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 23 DE 2016

Duas semanas após o último boletim epidemiológico, o número de casos prováveis envolvendo infecção pelo Zika vírus foram de 165.932, casos prováveis e

66.180 casos confirmados, com taxa de incidência 81,2 casos/100 mil habitantes, alcançando 1.850 município.

A Centro-Oeste permaneceu como a mais acometida pelo Zika vírus com taxa de incidência de 163,5 casos/100 mil habitantes, e entre os estados brasileiros os de maior incidência foram Mato Grosso, Bahia, Rio de Janeiro e Tocantins, (com 612,0, 305,4, 278,1 e 184,5 casos/100 mil habitantes respectivamente)[18]. (Tabelas 1, 2 e 3).

A porcentagem de aumento nesta semana foi de 2,9% nos casos prováveis e 2,9% nos confirmados. Interessante, pois o intervalo entre os boletins foi de 2 semanas e podemos observar um crescimento discreto das infecções pelo Zika vírus nesse período. Interessante observar que exatamente quando as temperaturas começam a baixar no país, no mês de junho, ocorre uma diminuição considerável no número de infecções, o que se relaciona diretamente com o vetor do Zika vírus. (Gráfico 2)

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 27 DE 2016

Em nova atualização dos boletins epidemiológicos de 2016, foram notificados 174.003 casos prováveis de Zika vírus, revelando uma taxa de evidência de 85,1 casos/100 mil habitantes e 78.421 casos confirmados, notificados por 2.251 municípios.

Em relação as regiões geográficas, a Centro-Oeste apresentou uma taxa de incidência de 172,7 casos/100 mil habitantes. Dentre os Estados brasileiros o Mato Grosso, Bahia, Rio de Janeiro e Tocantins apresenta 610,8; 315,8 ; 278,1 e 166,1 casos/100 mil habitantes respectivamente[19]. (Tabelas 1, 2 e 3)

Após 4 semanas do último boletim epidemiológico, mesmo com o intervalo maior de estudo, o aumento entre os casos prováveis foi de 4,8% e 18,4% nos confirmados. Percebe-se uma variante mínima entre o número de semanas que se faz intervalo para estudo e o crescimento no número de casos prováveis.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 32 DE 2016

Segundo este boletim 196.976 casos prováveis foram notificados no Brasil, evidenciando uma taxa de incidência de 96,3 casos/100 mil habitantes e 101.851 casos confirmados, notificados por 2.277 municípios.

A região Centro-Oeste evidencia uma taxa de incidência de 188,1 casos/100 mil habitantes. Sobre as unidades de federação brasileiras, o Mato Grosso, Bahia e Rio de Janeiro, com 652,9; 328,2 e 363,6 casos/100 mil habitantes respectivamente.

Em relação aos casos prováveis ocorreu aumento de 13,2% e 29,8% nos confirmados. Essa atualização acontece 5 semanas após o último boletim, o que reflete o aumento significativo nos casos prováveis e confirmados.

Observa-se nesse boletim epidemiológico que apenas 3 estados recebem atenção no seu estudo. Tocantins sai do foco de estudo do sistema de vigilância em saúde e observando a tabela 2 pode-se perceber que o Alagoas se encontra como o quarto estado em taxa de incidência[20]. (Tabelas 1, 2 e 3)

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 49 DE 2016

Nova atualização ocorreu após 17 semanas em relação ao boletim anterior, revelando 7,5% de aumento nos casos prováveis e 24% nos confirmados. Usando esse intervalo entre os boletins como comparação, observamos que, da semana 32 até a 49, houve um aumento de 0,44% por semana nos casos prováveis e 1,4% nos confirmados.

Foram notificados 211.770 casos prováveis, com uma taxa de incidência de 103,6 casos/100 mil habitantes e 126.395 casos confirmados, espalhados por 2.280 municípios.

Analisando as taxas de incidência por regiões geográficas, o Centro-Oeste apresenta 205,3 casos/100 mil habitantes. Dentre as unidades federativas do país, o Mato grosso, Rio de Janeiro e Bahia, com 670,0; 407,7 e 337,6 casos/100 mil habitantes respectivamente[21]. (Tabelas 1, 2 e 3)

Observa-se o crescimento na taxa de incidência do Rio de Janeiro que passa ser o segundo estado na lista, ultrapassando a Bahia. Analisando a taxa de incidência do Rio de Janeiro na 13ª semana epidemiológica e na 49ª observa-se um aumento de 160%, e se compararmos ainda com os outros estados citados acima, sendo que Mato Grosso teve aumento de 36% e Bahia de 104%, claramente se percebe que o Rio de Janeiro é o estado que teve durante o estudo o maior potencial de crescimento no número de infecções e taxa de incidência.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 51 DE 2016

Novo Boletim epidemiológico evidenciou 214.193 casos prováveis, revelando taxa de incidência de 104,8 casos/100 mil habitantes e 128.266 confirmados, notificados por 2.282 municípios.

A taxa de incidência por regiões geográficas manteve o Centro-Oeste como a região mais afetada, com uma taxa de incidência de 219,2 casos/100 mil habitantes. Entre os estados, o Mato Grosso, Rio de janeiro e Bahia com 670,5 ; 407,7 e 338,5 casos/100 mil habitantes respectivamente[22]. (Tabelas 1, 2 e 3)

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: SEMANA 52 DE 2016

No último boletim epidemiológico referente ao ano de 2016, foram notificados 215.319 casos prováveis de febre pelo Zika vírus, revelando uma taxa de incidência de 105,3 casos/100 mil habitantes e 130.701 confirmados, distribuídos em 2.306 municípios brasileiras.

Analisando as regiões, a Centro-Oeste foi a mais afetada, revelando taxa de incidência de 222,0 casos/100 mil habitantes. Entre as Unidades da federação o Mato Grosso, Rio de Janeiro e Bahia, com 671,0 ; 414,2 e 340,2 casos/100 mil habitantes respectivamente[23].(tabelas 1, 2 e 3)

Ao final do estudo avaliamos o intervalo entre as semanas 49 e a 52, período em que se encerra 2016. Observamos aumento de 1,6% nos casos prováveis e 3,4% nos confirmados.

O estudo se encerra com um aumento de 135,6% nos casos prováveis e 313,4% nos confirmados. É de grande importância e relevância tais números, pois demonstram um alastramento e crescimento considerável das infecções pelo Zika vírus em um período de 2 anos.

CONCLUSÃO

A primeira confirmação de infecção pelo zika vírus no Brasil foi notificada em abril de 2015, e assim se iniciaram os estudos epidemiológicos para observar o alcance demográfico do Zika vírus.

Indubitavelmente pôde-se perceber no início do estudo a capacidade do vírus se disseminar por todo território brasileiro, já que seu vetor se encontra em todas as regiões do Brasil.

Durante o ano de 2015 os boletins epidemiológicos realizados pelo sistema de vigilância em saúde do ministério da saúde demonstravam apenas as unidades federativas em que o Zika vírus tinha apresentado suas infecções, porém sem qualquer quantificação do número de casos prováveis, casos confirmados ou taxas de incidência relativas às regiões e estados.

Apenas à partir das primeiras notificações dos casos de infecção do Zika vírus em gestantes e sua provável associação com a microcefalia em recém-natos é que os boletins começaram a se tornar mais precisos.

A partir da semana 13 do ano de 2016 surgiram os primeiros números para quantificar os casos prováveis e casos confirmados assim como, taxas de incidência por regiões geográficas, por estados, abrangendo todos os casos prováveis. Durante todo o ano de 2016 os números de casos prováveis, confirmados e taxas de incidência aumentaram bastante, com grande destaque para o Centro-Oeste e Mato grosso, que foram a região e estado respectivamente que se mantiveram com as maiores taxas de incidência durante todos os boletins epidemiológicos.

Após o estudo e revisão epidemiológica desde o primeiro caso confirmado de Zika vírus em abril de 2015 até o final do ano de 2016, conclui-se que as ações de saúde do país atuaram de forma competente, pois se percebe um decréscimo considerável da taxa de incidência dos casos prováveis no país, salvo exceções como o Rio de Janeiro, além de observar que o intervalo entre os boletins epidemiológicos em boa parte do estudo ficam maiores do que no início, ou seja, não necessitando de uma vigilância epidemiológica semanal, podendo espaçar em mais de uma semana.

REFERÊNCIAS

1. 1.Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. Setembro, 1952. Disponível em: Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46:509-520.
2. 2.Organização Mundial de saúde. Doença do Zika vírus. Janeiro, 2016. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheet-zika-virus-portuguese.pdf

3. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Março, 1954. Disponível em: Trans R Soc Trop Med Hyg. 1954;48:139-145.

4. 4.PAHO. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Dezembro, 2015. Disponivel em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=em

5. 5.Sociedade Brasileira de Pediatria. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. J. Pediatr. (Rio J.) vol.92 no.3 Porto Alegre, Maio/Junho, 2016.

6. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45, 2015.Disponível em:4http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/2015-dengue-SE45.pdf

7. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 2015 Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf

8. ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 2 2016 Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/2016-003-Dengue-SE2.pdf

9. PubMed.Zika virus epidemic in Brazil. I. Fatal disease in adults: Clinical and laboratorial aspects.2016 Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233712/

10. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 3 2016. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/2016-004---Dengue-SE3.pdf

11. 11.Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 6 2016 Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/23/2016-007---Dengue-SE-6-publica----o.pdf

12. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 13 2016 Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/27/2016-014---Dengue-SE13-substitui----o.pdf

13. 13.Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 20 2016 Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/17/2016-016---Dengue-SE16-publica----o.pdf

14. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 17 2016 Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/14/boletim-epid-2016-n23-dcz-se17.pdf

15. 15.Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 18 2016 Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/15/2016-018---Dengue-SE18-substitui----o.pdf

16. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 20, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/30/2016-020--1-.pdf

17. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 21, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/30/2016-021.pdf

18. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 23, 2016 Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/15/2016-boletim-epi-n28-dengue-chik-zika-se23.pdf

19. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 26, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/10/2016-026--2-..pdf

20. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 32, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/16/2016-028---Dengue-SE32.pdf

21. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---Dengue-SE49-publicacao.pdf

22. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51, 2016 Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/12/2017_001%20-%20Dengue%20SE51_publicacao.pdf

23. Ministério da saúde. Boletim epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/05/2017_002-Dengue%20SE52_corrigido.pdf

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO CENTRO DE CINÊNCIAS DA SAÚDE CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Curva de normalidade da altura do fundo de útero em amostra em Teresópolis

Normal curve of the height of the uterus fund sample in Teresópolis

CAMILA C. L. BEZERRA

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO- ano de 2017

Orientador: Marcus J A Vasconcellos

Teresópolis-- Rio de Janeiro 2017

RESUMO

Objetivos – definir uma curva de normalidade da altura do fundo de útero em pacientes atendidas em Teresópolis.

Métodos- estudo de casos para curva de normalidade da altura do fundo de útero em pacientes atendidas no HCT com cartão pré-natal. O pesquisador anotava idade gestacional e registrava altura de fundo de útero entre 13 e 41 semanas.

Resultados- entre 25/01 e 16/12/16, 42 cartões não tinham informações, e com 439 foi possível coletar dados (1549 medidas). Apresentamos moda, mediana e média com seu desvio padrão. A moda acompanha a idade gestacional, não havendo modificação relevante. A mediana sofre pequena alteração nas duas últimas semanas quando apresentam um patamar, parecendo parada de crescimento. A média é apresentada no trabalho. **Discussão –** a curva é fundamental para macrossomia e crescimento restrito em vários artigos apresentados. Nossa série apresenta: número de aferições pequeno até final do 2º trimestre pela captação tardia; pico com 37 semanas, pois não comparecem ao pré-natal, aguardando parto, um erro importante; tendência da curva é linear com inflexão entre 27 e 28 achatamento após 37 semanas.

Conclusões -Quanto mais afastada antropologicamente for população da outra, maior possibilidade de termos padrões diferentes, principalmente fisiológicos; curva de altura de fundo de útero em Teresópolis e arredores tende a ser linear, com achatamento no final da gestação; banco de dados traria informação mais consistente, e o índice de correlação de aproximaria da unidade.

Descritores: Crescimento e desenvolvimento fetal; Idade gestacional; Diagnóstico pré-natal.

ABSTRACT

Objectives - define a normal curve of the height of the uterus floor in patients treated in Teresópolis.

METHODS- Case study for curve of normal height of the uterus fundus in patients treated in the HCT with prenatal card. The researcher noted gestational age and recorded uterine fundus height between 13 and 41 weeks.

Results - between 25/01 and 16/12/16, 42 cards had no information, and with 439 it was possible to collect data (1549 measurements). We present fashion, median and average with its standard deviation. Fashion follows the gestational age, and there is no relevant modification. The median has undergone a small change in the last two weeks when they present a plateau, appearing growth stoppage. The average is presented at work.

Discussion - the curve is fundamental for macrossomia and restricted growth in several articles presented. Our series presents: small number of measurements up to the end of the 2nd quarter by late capture; Peak with 37 weeks, because they do not attend prenatal, awaiting delivery, an important error; Trend curve is linear with inflection between 27 and 28 flattening after 37 weeks.

Conclusions-The more anthropologically the population is separated from the other, the greater the possibility of having different, mainly physiological, standards; Height curve of the uterus floor in Teresópolis and surroundings tends to be linear, with flattening at the end of gestation; Database would bring more consistent information, and the correlation index would approximate the unit.

Keywords: Fetal growth and development - Gestational age - Prenatal diagnosis

INTRODUÇÃO

A pesquisa Nascer Brasil, realizada entre 2011 e 2012 com cerca de 24 000 puérperas, partiu do pressuposto que a data da última menstruação seria o parâmetro mais fidedigno para se calcular a idade gestacional. Este grupo estabeleceu uma correlação com este dado emitido pela paciente, e com uma ultrassonografia entre 7 e 20 semanas. A estatística mostrou que a correlação (muito perto do 1) foi maior com o exame de imagem, fazendo os autores recomendarem uma certa desconfiança com a informação da paciente. ([1])

Quando definimos se uma medida é correta ou errada, se um exame está adequado ou não, sempre será necessária que uma curva de normalidade exista, para que sirva de comparação entre o normal e o anormal. Além disso os aspectos demográficos devem ser levados em consideração, pois para cada região, as vezes aparentemente próximas em sua formação social, alimentar, ou até de miscigenação racial, algum fator externo pode ter exercido uma flutuação.

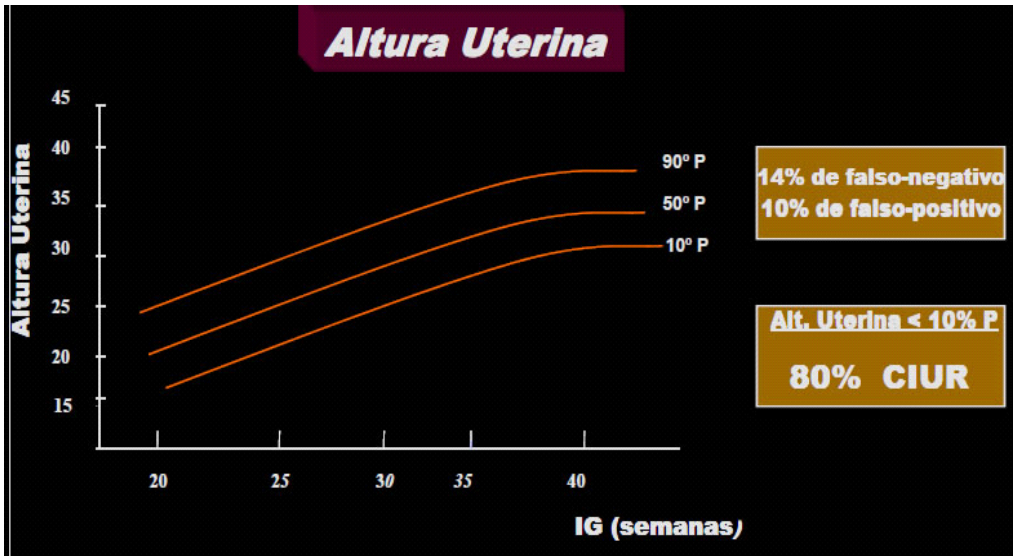
Talvez esta seja a principal razão para este trabalho. Como são as curvas de normalidade entre as duas curvas clínicas de acompanhamento da gestação: a altura do fundo de útero (AFU) e a medida da circunferência abdominal em uma gestante que foi atendida na cidade de Teresópolis. E em seguida compará-las com a idade gestacional e definir se alguma é melhor que a outra.

Estas curvas, por teoria, devem ser construídas com a sua população alvo. Com alguma frequência estas curvas não são iguais, mas as vezes pode acontecer a superposição. Bertagnon et al ([2]) que entre 2003 e 2007 em amostra de mais de 9 000 gestantes de um único hospital de bairro da periferia de São Paulo, concluíram que para esta população servia claramente a curva criada para toda a capital paulista.

Há 30 anos, Cunha et al ([3]) se preocuparam em construir a curva de altura do fundo do útero (AFU) e de circunferência abdominal que acompanham o crescimento da gestação. Em 180 gestantes que tinham um processo gestatório normal, na cidade de Ribeirão Preto, os autores desenvolveram uma curva de normalidade para o AFU, e a normalidade no termo foi de 34-35 centímetros. Quando calculada, com a ajuda da estatística, a correlação (índice r), foi encontrada uma razão de 0,93. A curva pode ser observada na **FIGURA 1**.

Entretanto a circunferência abdominal, o peso e altura fetal não demonstraram correlação significativa. Os autores acrescentaram a informação que quando esta medida estava abaixo do 10º percentil, a chance de termos um crescimento restrito foi de 80%.

FIGURA 1 – Correlação da altura do fundo de útero e a idade gestacional entre 180 gestantes normais na cidade de Ribeirão Preto ([3])



A maneira correta para se utilizar a fita métrica para a aferição tanto da altura do fundo do útero quanto da circunferência abdominal de uma gestante, deve seguir o seguinte protocolo:

- Fita ideal – 7 mm de largura, 2 metros de comprimento, de material flexível, mas não elástico, fundo branco ou amarelo graduado em milímetros;
- Colocar a fita em pele nua;
- Nunca colocar o dedo entre a pele e a fita;
- Não pressionar demasiadamente a fita nem solta ;
- Uniformidade nas mensurações.

A técnica correta do AFU é recomendada pelo Ministério da Saúde, é descrita seguindo os procedimentos abaixo citados ([4]). A **FIGURA 2** determina estes passos e cria a curva publicada por Fescina ([5]), e utilizada pela Comissão Latinoamericana de Perinatologia (CLAP), e aceita pelo nosso Ministério da Saúde. As medidas do trabalho de Fescina estão apresentadas abaixo.

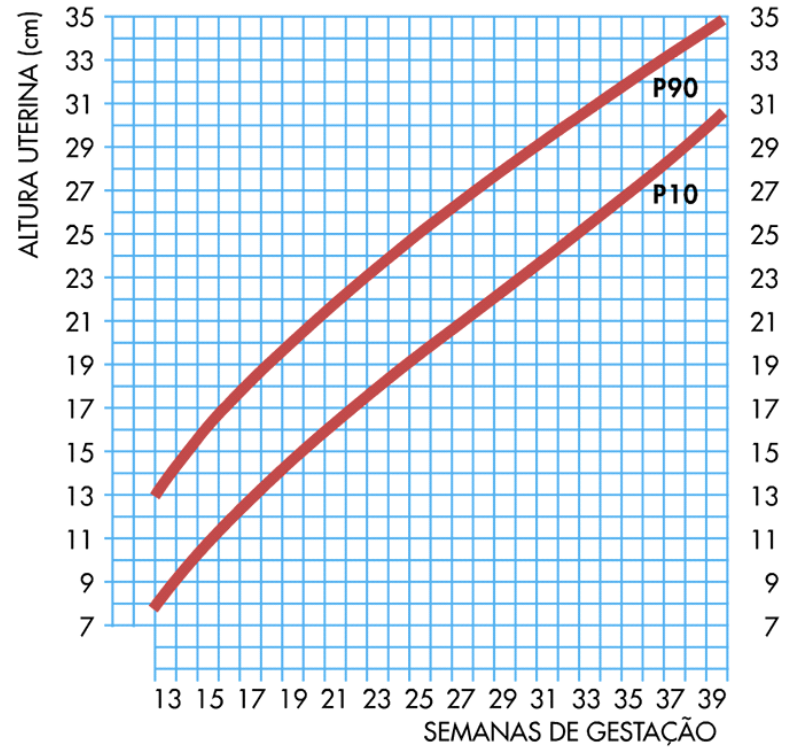
- Paciente em decúbito dorsal e abdome descoberto;
- Delimitar pela palpação do bordo superior da sínfise púbica e o fundo do útero;
- Fixar o início da fita métrica no bordo superior da sínfise;

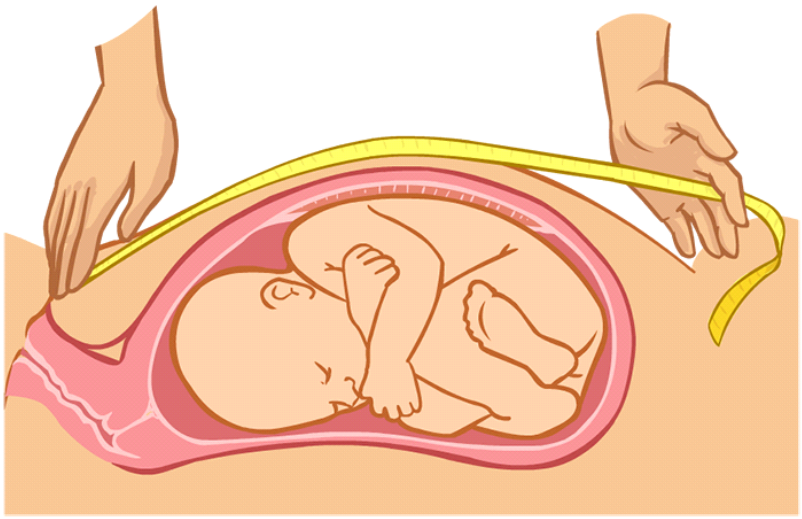
- Deslizar a fita entre os dedos indicador e médio da outra mão até o fundo uterino de forma perpendicular ao abdome;
- Determinar o valor na fita onde cai o fundo do útero.
- A bexiga da paciente deve estar vazia

FIGURA 2 – Curva de Fescina para o AFU aceita pelo Ministério da Saúde do Brasil, e qual a técnica para obtê-la ([6])

Tabela 1 - Valores dos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 da medida da AU para cada semana entre a 13ª e a 39ª semana.

IG sem	P5 cm	P10 cm	P25 cm	P50 cm	P75 cm	P90 cm	P95 cm
13	6,4	7,9	9,0	11,0	12,0	13,0	13,6
14	9,0	9,5	11,2	12,0	13,1	14,3	15,0
15	10,1	10,5	12,4	13,3	14,7	16,9	17,6
16	11,0	12,5	13,5	15,2	16,8	18,5	18,6
17	13,0	13,6	14,6	15,9	17,1	18,6	22,1
18	13,2	14,0	15,8	17,2	18,2	19,0	20,5
19	14,0	15,0	16,8	18,5	19,5	21,0	21,2
20	15,5	16,3	17,5	19,2	20,5	21,9	22,4
21	17,5	18,4	19,0	20,0	21,0	23,0	23,3
22	18,4	19,0	19,5	21,0	22,9	24,4	25,1
23	19,3	19,7	21,1	22,2	24,0	25,7	27,3
24	19,9	20,9	22,1	22,8	24,8	27,4	28,0
25	20,0	22,0	23,0	24,2	26,5	27,0	27,3
26	21,5	22,4	23,0	24,8	26,5	27,4	27,9
27	22,7	23,5	25,0	26,0	27,0	27,4	28,3
28	24,0	25,0	25,5	26,6	27,5	28,0	28,3
29	24,8	25,4	26,5	27,7	29,2	31,9	33,0
30	25,0	25,5	26,8	28,3	30,0	30,3	31,4
31	25,7	26,1	27,8	28,8	30,7	31,8	33,6
32	27,0	27,3	28,8	29,8	31,2	31,6	34,0
33	27,2	27,7	29,2	30,3	31,7	33,2	34,2
34	29,3	29,8	30,6	32,0	33,0	34,2	34,6
35	28,7	29,7	30,9	32,0	33,0	34,2	34,8
36	29,3	31,0	31,9	33,0	34,4	35,6	36,5
37	30,2	31,5	32,7	33,5	34,8	35,7	36,5
38	32,0	32,5	33,4	34,5	35,7	36,6	37,5
39	32,0	32,5	33,0	34,2	36,4	37,2	37,5





A técnica para a medida da circunferência abdominal é padronizada passando a fita pelas duas cristas ilíacas superiores e pela 5ª vértebra lombar. A fita tem as mesmas características da anterior, e existe uma dúvida muito grande se a melhor forma de mensuração é com a paciente em decúbito dorsal ou em pé (**FIGURA 3**).

Nossa opinião é pela primeira forma, pois o decúbito dorsal não permitirá que o abdome seja jogado para frente, falseando a medida do tamanho de útero. ([6])

FIGURA 3 – Medida da circunferência abdominal da gestante de pé.

JUSTIFICATIVA

O correto cálculo da idade gestacional é de fundamental importância para o pré-natalista, na hora de tomar uma decisão principalmente na gestação de alto risco. Ter como parâmetro máximo a data da última menstruação, certamente nos levará a erros grosseiros, principalmente nas camadas mais desfavorecidas sob o ponto de vista social e cultural.

No Brasil estima-se que a frequência de restrição do crescimento esteja por volta de 10-15% das gestações. O diagnóstico precoce desta complicação, com certeza, poderia melhorar o prognóstico destas crianças após o nascimento, com atuações durante o pré-natal.

Estudos de Villar e Belizan ([7]) e de Engstrom e Sittler ([8]) indicaram que a medida da AU é importante procedimento auxiliar no diagnóstico clínico, não somente para rastreamento da restrição de crescimento intra - uterino, mas também para identificar outras complicações na gravidez, tais como gestações múltiplas, alterações do volume do líquido amniótico e mola hidatiforme. As medidas da AU também podem ser usadas para identificação de erros na estimativa da idade da gestação, baseada na data da última menstruação (DUM). Com este procedimento, estima-se o baixo peso neonatal em um centro de atenção primária, com baixos custos, podendo-se referir as gestantes de risco para que sejam assistidas no nível de complexidade que o caso requeira.

Ainda com a utilização da fita métrica, podemos admitir a medida da circunferência abdominal, mas, como veremos mais tarde, a possibilidade de fatores de confundimento é maior nesta técnica.

A tecnologia atual nos permite, com a ultrassonografia, fazer este diagnóstico de forma bem precisa. Mas se não tivermos acesso a ela? E bem sabemos que nosso país apresenta desigualdades muito grandes, inclusive na saúde. Portanto precisamos fazer da fita métrica uma "arma" muito grande.

METODOLOGIA

A pesquisa consistiu em estudo de casos com caráter descritivo com a criação de uma curva de normalidade da altura do fundo de útero em pacientes atendidas nos pré-natais na cidade de Teresópolis. Esta curva servirá para se avaliar qualquer desvio da normalidade.

As pacientes internadas na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis, após o termo de consentimento livre e esclarecido, permitiram o acesso ao seu cartão de pré-natal,

quando o pesquisador anotava a idade gestacional confirmada pela última menstruação e/ou resultado de ultrassonografia de primeiro trimestre, além de registrar a altura de fundo de útero correspondente a consulta que se relacionava com aquela idade.

Como as medidas eram feitas por diversos observadores, a quantidade da amostra permite abandonar o erro inter-observadores. Com os resultados encontrados será analisado o coeficiente de correlação do método clínico e a idade gestacional.

Para cada idade gestacional, a partir de 13 até 41 semanas de gestação, será assinalado o número de amostras, a moda, mediana e média com seu desvio padrão respectivo. Com estes valores médios foi construída a curva da altura de fundo de útero para cada idade gestacional.

O questionário utilizado na pesquisa abrange outras pesquisas de outros trabalhos de conclusão de curso, permitindo assim que as amostras sejam maiores, pois um número maior de alunos se revezando na coleta de dados, permitiu uma cobertura quase de 100% dos partos acontecidos.

UNIFESO
Teresópolis - RJ
UNIFESO
Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

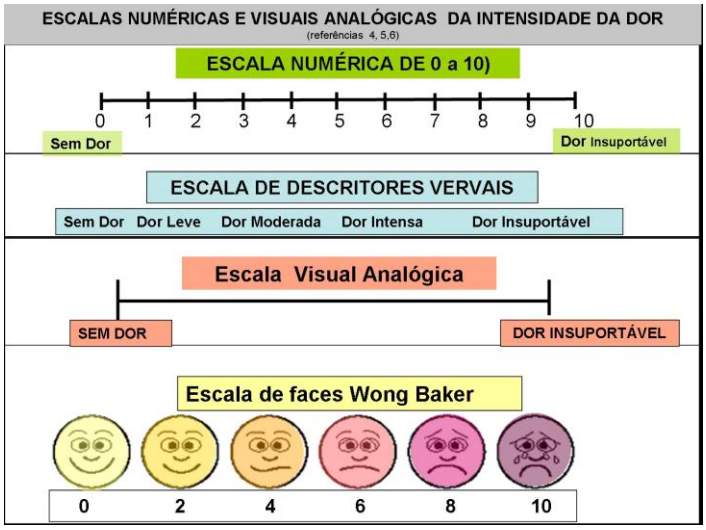
Protocolo de pesquisa

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40 **Nº de gestações** □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

ANÁLISE DA DOR NO PARTO VAGINAL



Parto há _____ horas

CURVA NORMAL DE PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial _____ idade gestacional _____

CORRELAÇÃO ENTRE ALTURA DE FUNDO DE UTERO E CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

AFU _____ idade gestacional _____

INDICAÇÃO DA CESARIANA está escrita no boletim operatório _____

Data da aplicação do questionário _____

RESULTADOS

Entre 25 de janeiro e 16 de dezembro de 2016, aconteceram 881 partos na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT), sendo 446 partos vaginais e 435 partos abdominais. Foi excluída da pesquisa uma paciente com gestação gemelar, pois as medidas da altura do útero merecem um estudo a parte.

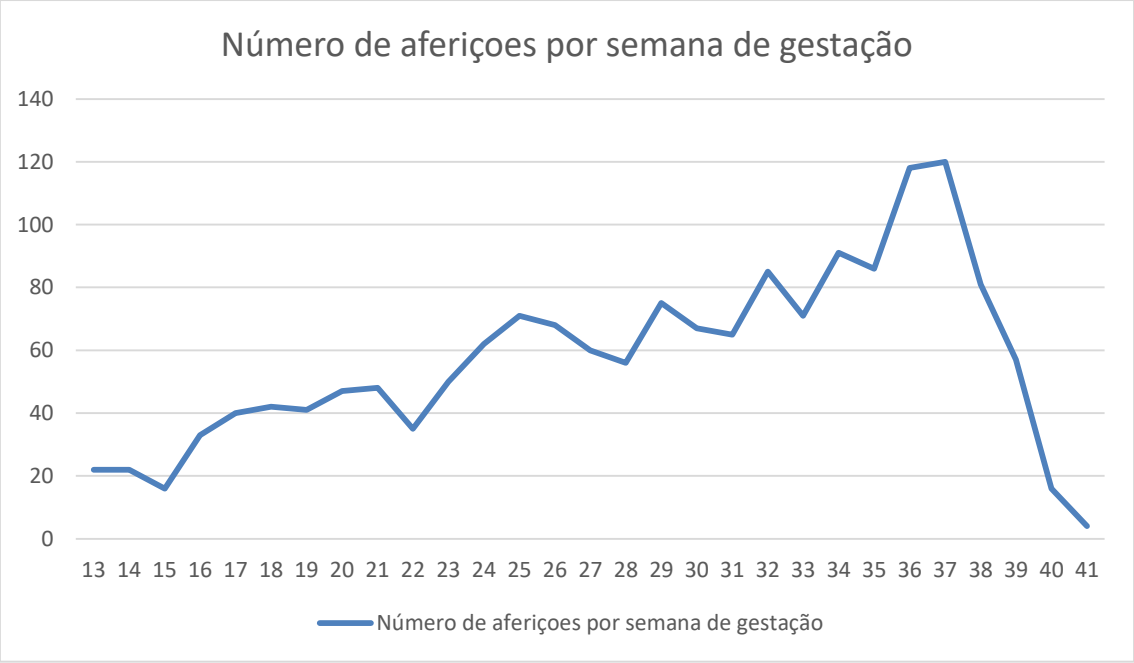
Durante a internação destas pacientes, solicitando uma consulta aos cartões de pré-natal, a pesquisadora notou que 42 delas não tinham as informações desejadas pelas razões mais diversas:

- Sem pré-natal – 23 pacientes
- Sem o cartão – 10 pacientes
- Sem anotações de fundo de útero no cartão – 9 pacientes

Portanto em 439 pacientes foi possível coletar os dados necessários para a apresentação dos resultados abaixo descritos. Foram aproveitadas 1549 medidas em idades gestacionais entre 13 e 41 semanas.

A **GRÁFICO 1** mostra a distribuição do número de medidas realizadas pelas idades gestacionais. Podemos notar um número crescente de medidas até 37 semanas quando sofrem uma queda brusca. Este fato será explicado no capítulo discussão.

GRÁFICO 1 – Distribuição do número de aferições da altura do fundo de útero por cada idade gestacional.



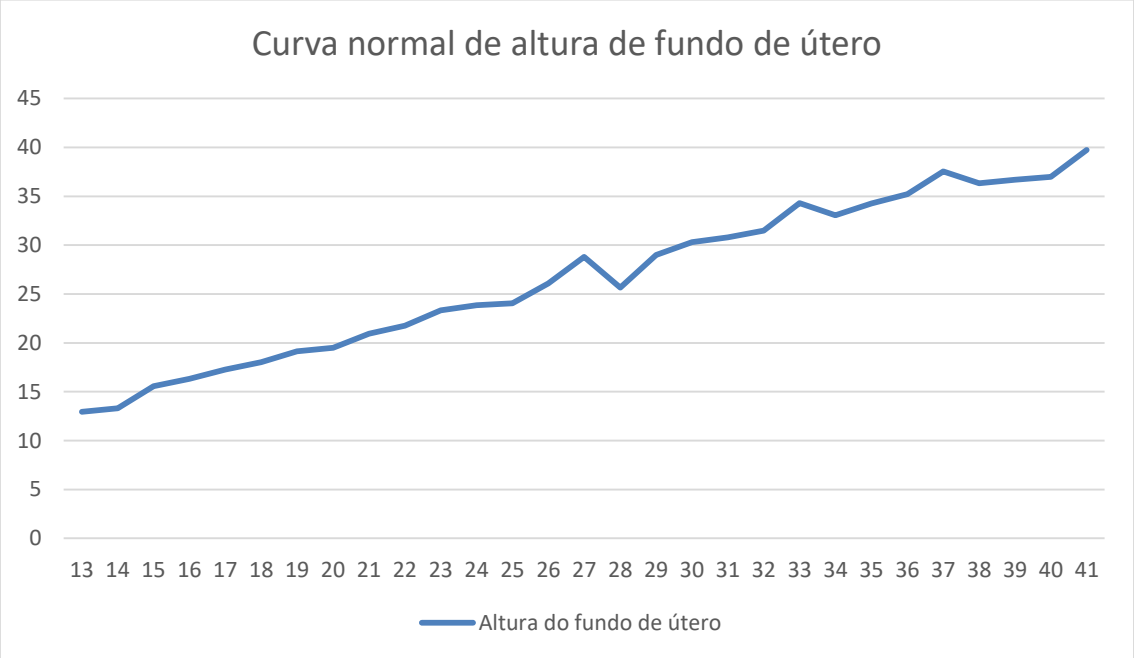
A **TABELA 2** consolida os valores obtidos nesta pesquisa quando para cada semana de gestação pesquisada, apresentamos o número de amostras já referido, a moda, a mediana e a média com seu respectivo desvio padrão. A moda acompanha a idade gestacional neste período, não havendo nenhuma modificação relevante. A mediana só sofre uma pequena alteração nas duas últimas semana de gestação quando apresentam um patamar, parecendo uma parada de crescimento. A média é mostrada na **TABELA 3**.

TABELA 2 – Consolidado das aferições do fundo do útero com a respectiva medida de dispersão: moda, mediana e média.

Semanas	**Nº aferições**	**Moda**	**Mediana**	**Media e desvio padrão**
13	**22**	**13**	**12,5**	**12,95 (3,50)**
14	**22**	**14**	**13,5**	**13,31 (3,64)**
15	**16**	**15**	**15,5**	**15,56 (3,94)**
16	**33**	**16**	**15,5**	**16,33 (4,04)**
17	**40**	**17**	**17**	**17,26 (4,19)**
18	**42**	**18**	**17,5**	**18,02 (4,24)**
19	**41**	**19**	**18,5**	**19,14 (4,37)**
20	**47**	**20**	**20**	**19,48 (4,41)**
21	**48**	**21**	**21**	**20,95 (4,57)**
22	**35**	**22**	**22**	**21,77 (4,66)**
23	**50**	**23**	**24**	**23,32 (4,82)**
24	**62**	**24**	**24**	**23,84 (4,84)**
25	**71**	**25**	**25**	**24,05 (4,90)**

26	**68**	**26**	**26**	**26,07 (5,10)**
27	**60**	**27**	**27**	**28,81 (5,36)**
28	**56**	**28**	**28**	**25,66 (5,06)**
29	**75**	**29**	**29**	**29,00 (5,38)**
30	**67**	**30**	**30**	**30,31 (5,50)**
31	**65**	**31**	**30**	**30,78 (5,54)**
32	**85**	**32**	**32**	**31,48 (5,61)**
33	**71**	**33**	**33**	**34,30 (5,85)**
34	**91**	**34**	**33**	**33,06 (5,75)**
35	**86**	**35**	**35**	**34,26 (5,85)**
36	**118**	**36**	**36**	**35,22 (5,93)**
37	**120**	**37**	**36**	**37,53 (6,12)**
38	**81**	**38**	**37**	**36,33 (6,02)**
39	**57**	**39**	**37**	**36,70 (6,05)**
40	**16**	**37**	**37**	**37,00 (6,08)**
41	**4**	**38**	**38**	**39,75 (6,30)**

GRÁFICO 2 – Média da altura do fundo do útero de amostra de pacientes atendidas na maternidade do HCT em 2016.



A curva de normalidade da média, como era de se esperar é crescente, e na medida que a amostra aumentar tenderá a uma reta. Na nossa curva há uma pequena inflexão entre 28 e 29 semanas, e uma tendência ao achatamento entre 37 e 40 semanas.

DISCUSSÃO

A discussão inicial, já abordada no capítulo inicial deste trabalho é a necessidade de uma curva nacional, regional ou quem sabe local para um parâmetro sujeito aos fatores externos ou de aferição.

Entre nós várias foram as curvas de referência da idade da gestação com as medidas do fundo do útero. No Serviço de Pré-natal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, foram analisadas retrospectivamente 180 gestantes consideradas normais clínico-laboratorialmente, atendidas, que tiveram pelo menos 3 visitas pré-natais e deram à luz neste hospital. Observou-se que a altura uterina cresce linearmente durante a gravidez e que sua medida para uma gestação a termo (padrão OMS) variou de 34 a 35cm. Na 36ª semana de gravidez, época em que normalmente se interrompem as gestações de alto risco, para termos comparativos, foi de 33cm. A correlação da altura uterina com idade gestacional foi quase perfeita (r = 0,93). Peso e altura fetais, assim como a circunferência abdominal, não apresentam correlações com a idade gestacional. ([9])

Seguindo a mesma técnica descrita na introdução, a **TABELA 1** é nítida em mostrar que os valores médios foi diferente para uma série de observadores. Podemos dar como exemplo a medida com 32 semanas de gestação que variou entre 31,8 e 27,5 cm.

Para a avaliação do crescimento fetal, foram construídas curvas relacionando a medida da altura uterina com a idade gestacional. Valores abaixo ou acima de determinado padrão (10º ou 90º percentil ou um ou dois desvios-padrão) são usados como método de triagem para o diagnóstico de RCF ou macrossomia. ([10])

Alguns autores encontraram bons valores preditivos para o diagnóstico da RCF pela medida da altura uterina, ao passo que outros não confirmaram estes achados. Para o diagnóstico de macrossomia, a literatura também se mostrou discordante. ([10])

Como já foi frisado anteriormente, cada população deva ter sua própria curva de altura uterina, dadas as diferenças encontradas entre as curvas já construídas. Em nosso meio, são poucos os estudos que relacionam uma curva de crescimento do útero com a idade gestacional. ([10])

Uma das mais conhecidas, e com metodologia bastante correta na sua confecção, foi a de Martinelli et al ([10]), que entre julho de 1997 e julho de 1999, realizou no Ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, estudo prospectivo envolvendo 100 gestantes, entre a 20ª e 42ª semanas de gravidez.

A análise da variação intra-observador (desvio-padrão) foi observada, e seis gestantes foram selecionadas, em diferentes idades gestacionais, e tiveram suas medidas de altura uterina verificadas seis vezes, em esquema de rodízio, pelo mesmo observador. Este desvio foi estimado como a raiz quadrada da média das variâncias calculadas dentro de cada gestante. O desvio-padrão intra-observador encontrado foi, em média, igual a 1,1 cm.

A variação intra-observador (desvio-padrão) encontrada foi em média 1,1 cm. Calvert et al.([11]) investigaram a reprodutibilidade da medida da altura uterina em 12 gestantes, com seis medidas realizadas por seis diferentes examinadores e a variação intra-observador foi de 1,24 cm. Bagger et al. ([12]) analisaram o desempenho de cinco examinadores, em que cada um fazia três medidas de altura uterina em 33 gestantes, no terceiro trimestre, e o coeficiente intra-observador encontrado foi, em média, de 1,5 a 2,0 cm.

Nossa série apresenta algumas características que podemos relatar a seguir:

- O número de aferições é pequeno até o final do 2º trimestre pela captação tardia que acontece no pré-natal da cidade. Podemos notar que um valor significativo só começa a acontecer a partir de 27-28 semanas

- O pico acontece com 37 semanas, pois a partir daí as pacientes não comparecem mais ao pré-natal, aguardando o parto em sua residência, o que consideramos um erro importante.

- A tendência da curva é linear com pequena inflexão entre 27 e 28 semanas e achatamento após 37 semanas de gestação.

Mas o artigo de Torloni et al ([13]) chamou muito nossa atenção para a avaliação correta do peso fetal no momento da assistência ao trabalho de parto. Os autores, até o presente,

afirmam que não existe evidência conclusiva que aponte que algum método de estimar o peso fetal seja superior aos outros. As fórmulas clínicas usadas para estimar o peso fetal são de fácil realização, mas pouco estudadas na literatura. Este estudo visou avaliar a acurácia das fórmulas clínicas na predição do peso fetal, comparadas ao peso estimado através da opinião materna e da ultrassonografia e ao peso ao nascer.

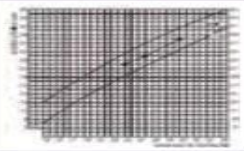
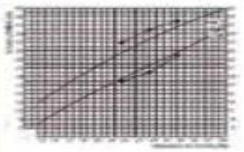
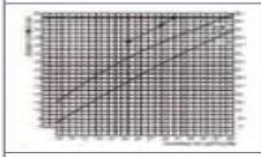
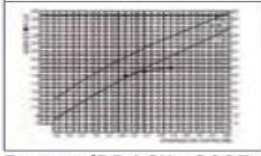
O estudo foi prospectivo envolvendo 100 gestantes de termo, com feto único e cefálico, que tiveram seus partos dentro de três dias da estimativa do peso fetal. O estudo foi realizado em maternidade ensino, pública e terciária, na cidade de São Paulo, Brasil.

Ao ser internada, a opinião da gestante acerca do peso fetal foi registrada. Mediu-se a altura uterina e a circunferência abdominal maternas e esses números foram usados em duas fórmulas clínicas para se estimar o peso fetal. Um especialista realizou então uma ultrassonografia para estimativa do peso fetal. As quatro estimativas foram comparadas com o peso ao nascer e a acurácia de cada método foi avaliada comparando-se a porcentagem de estimativas dentro de 10 por cento do peso ao nascimento. O teste do qui-quadrado foi usado para comparações e $p < 0,05$ considerado significante.

Os resultados mostraram que o peso ao nascer foi corretamente estimado (± 10 por cento) em 59 por cento, 57 por cento, 61 por cento e 65 por cento das vezes através da opinião materna, das duas fórmulas clínicas e da ultrassonografia, respectivamente. Não houve diferença significante na acurácia dos quatro métodos. Os autores concluíram que as fórmulas clínicas são tão precisas na avaliação do peso fetal quanto a opinião materna e a ultrassonografia.

A utilização clínica das duas curvas de crescimento aqui estudadas pode ser definida na **TABELA 5** que tem como fonte o Ministério da Saúde (2005)

Tabela 5 – Consultas subsequentes, avaliação do traçado

Gráfico	Traçado	Interpretação	Conduta
	Evoluindo entre as curvas superiores.	Crescimento normal.	Siga o calendário de atendimento de rotina.
	Evoluindo acima da curva superior (a) ou abaixo da curva inferior (b) com a mesma inclinação destas.	É possível que a IG seja maior (a) ou menor (b) do que a estimada.	Encaminhe a gestante à consulta médica para: 1. confirmar tipo de curva; 2. confirmar a IG, se possível com USG; 3. referir a paciente ao PN de alto risco, na suspeita de desvio do crescimento.
	Evoluindo acima da curva superior e com inclinação maior do que esta.	É possível tratar-se de gestação múltipla, polidrâmnio, macrossomia ou outra situação.	É necessário referir a paciente ao pré-natal de alto risco. Se possível, solicite USG.
	Evoluindo com inclinação persistentemente menor do que a curva inferior.	Se o traçado cruzar a curva inferior ou estiver afastando-se dela, há provável restrição do crescimento.	É necessário referir a paciente ao pré-natal de alto risco.

Fonte: (BRASIL, 2005e).

Observação: deve-se pensar em erro de medida quando ocorrer queda ou elevação abrupta em curva que vinha evoluindo normalmente.

CONCLUSÕES

Quanto mais afastada antropologicamente for uma população da outra, maior a possibilidade de termos padrões diferentes, principalmente fisiológicos.

A curva de altura de fundo de útero na cidade de Teresópolis e arredores tende a ser linear, com achatamento no final da gestação.

A criação de um banco de dados para o registro durante anos dos valores da altura do fundo do útero, certamente traria uma informação mais consistente, e o índice de correlação de aproximaria da unidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Pereira APE, Leal MC, Gama SGN et al. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. Cad Saude Publica.2014;30(Suppl.1):S59-S70.

2 – Bertagnon JRD, Armond JE, Rodrigues Cl et al. Distribuição do peso ao nascer da população do Hospital Geral do Grajau comparada à da população da cidade de São Paulo. Einstein(São Paulo).2010;8(1)

3 – Cunha SP, Ribeiro JU, Berezowsky AT et al. Evolução da altura uterina e circunferência abdominal em gestantes normais. Ver Paulist Med. 1985;103(5):231-4.

4 – Freire DMC, Paiva CSM, Coelho EAC. Utilização da curva de altura uterina no pré-natal. Rev Cienc Med.2004;13(4):371-80.

5 - Fescina RH, Quevedo C, Martell M et al. Uterine height as a method of predicting fetal growth. Bol Of Sanit Panam. 1984;96(5):377-86.

6 – Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Gestação de Alto Risco.2012.

7 - Villar J, Belizan JM. The evolution of the methods used in the diagnosis of intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol Surv. 1986;41(4):187-99.

8 - Engstrom JL, Sittler CP. Fundal height measurement. Part 1- Techniques for measuring fundal height. J Nurse Midwifery. 1993;38(1):5-16.

9 - Cunha SP, Ribeiro JU, Berezowsky AT et al. Evolução da altura uterina e circunferência abdominal em gestantes normais. Rev. Paul. Med; 1985;103(5):231-4.

10 - Martinelli S, Roberto E. Bittar RE, Zugaib M. Proposta de Nova Curva de Altura Uterina para Gestações entre a 20ª e a 42ª Semana. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2001;23:4.

11 – Calvert JP, Crean EE, Newcomb RG. Antenatal screening by measurement of symphysis fundus weight. Br Med J.1982;285:846-9.

12 - Bagger DJ. The long-term outcome of retardede fetal growth. Clin Obstet Gynecol.1997;40:853-65.

13 - Torloni MR, Sass N, Sato JL et al. Clinical formulas, mother's opinion and ultrasound in predicting birth weight / Fórmulas clínicas, opinião materna e ultra-sonografia na predição do peso ao nasceSão Paulo Med J.2008; 126(3): 145-149.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os coparticipantes desse trabalho, como meu orientador Marcus Vasconcellos, e aos meus familiares, principalmente aos meus pais e irmãos, que sempre me apoiaram na vida acadêmica.

ANEXO

UNIFESO
Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa *" Aspectos cirúrgicos em obstetrícia e curva da normalidade de pressão arterial e fundo de útero, indicações de cesariana e analgesia no parto vaginal* **"**

Esta pesquisa está sendo realizada sob a supervisão do Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis.

Existem algumas complicações que podem aparecer durante sua gestação, que são vistas através de sua relação com a pressão arterial. Portanto se o profissional que a está atendendo não tiver conhecimento destes fatores, certamente não conduzirá adequadamente sua gestação. Para isso ele precisa conhecer melhor a curva de normalidade da pressão arterial durante a gestação.

Além disso esta pesquisa vai tentar avaliar como é o tipo de dor qe acontece após um parto vaginal, procurando melhorar o atendimento após o parto.

Além disso procuraremos uma relação entre o tamanho de sua barriga, medida pela fita métrica, se está de acordo com o tempo de gestação, e uma última pesquisa, caso você tenha feito uma cesariana, qual foi a causa de sua execução.

Este trabalho está sendo feito exatamente para isso. Você só terá que responder algumas perguntas, e as respostas poderão não só ajudar você como todas as outras gestantes que virão depois de você.

Você foi selecionado porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação fazem parte de um conjunto de atitudes que serão feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos livres dos problemas graves. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos as suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando sua privacidade.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, setor do hospital que toma conta de todas as pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador

Rua Delfim Moreira 2211 - Vale do Paraíso

Telefone do Pesquisador principal – 88873765 Telefone do CEP - 21524900

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Sujeito da pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Toxoplasmose na gestação: falhas na prevenção da transmissão vertical em Teresópolis

Toxoplasmosis in pregnancy: failures to prevent vertical transmission in Teresópolis

CAMILA MENDONÇA LOPES

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Marcus J A Vasconcellos

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Objetivos: Este trabalho, continuação a trabalho anterior, que mostrou 50% de suscetibilidade à toxoplasmose em gestantes de Teresópolis, aponta as falhas de conduta que existem nestas pacientes.

Métodos: questionários aplicados em 587 pacientes no HCT em 2016.

Resultados: 88% das pacientes realizaram o exame. Os resultados: 228 IgG + / IgM –; 288 IgG- / IgM-; 1 IgG- / IgM+**;** 3 IgG+ / IgM+. A explicação dos resultados não foi dada para 61,61% das pacientes. Em 44,5% das pacientes que precisavam ouvir condutas preventivas severas, elas não foram feitas. Na única paciente que necessitava de tratamento, ele não foi feito.

Discussão: na África encontramos suscetibilidade igual a nossa. Já no Japão somente 1 caso de contaminação em 1 ano. Nosso trabalho mostra que estamos muito longe de atingirmos esta perfeição. Na França existe Programa que quer diminuir a 1,6/1000 gestações até 2010.

Conclusões: nossos resultados mostram que em Teresópolis não estamos lidando adequadamente com a toxoplasmose. Precisamos de treinamento forte nos profissionais de saúde de forma presencial ou pela mídia. A sala de aula precisa ser aproveitada. Este artigo abre uma discussão muito ampla sobre a utilização adequada da mídia eletrônica, que pode, pelo seu caráter abrangente, atingir uma fatia substancial da população jovem e/ou com pretensões de procriação: atuar sobre a população? Como? Atuar sobre o profissional? Como?

Palavras chave: Toxoplasmose na gestação - saúde pública - suscetibilidade à toxoplasmose

ABSTRACT

Objectives: This work, a continuation of previous work, which showed 50% susceptibility to toxoplasmosis in pregnant women in Teresópolis, points out the misconduct that exist in these patients.

Methods: questionnaires were applied in 587 patients in the HCT in 2016.

Results: 88% of the patients underwent the examination. The results: 228 IgG + / IgM -; 288 IgG- / IgM-; 1 IgG- / IgM +; 3 IgG + / IgM +. The explanation of results was not given to 61.61% of the patients. In 44.5% of patients who needed to hear severe preventive behaviors, they were not done. In the only patient who needed treatment, it was not done.

Discussion: in Africa we find susceptibility equal to ours. In Japan, only 1 case of contamination in 1 year. Our work shows that we are far from achieving this perfection. In France there is a program that wants to decrease to 1.6 / 1000 pregnancies by 2010.

Conclusions: our results show that in Teresópolis we are not dealing adequately with toxoplasmosis. We need strong training in health professionals in person or through the media. The classroom needs to be harnessed. This article opens a very broad discussion on the proper use of electronic media, which can, by its comprehensive nature, reach a substantial share of the young population and / or with pretensions to procreation: acting on the population? As? Acting on the professional? As?

Key words: Toxoplasmosis in gestation - public health - toxoplasmosis susceptibility

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose pode afetar drasticamente a gestação, mas pode ser prevenida com simples ações de saúde pública, que nada mais são do que cuidados que a gestante deve assumir durante a gestação. Infelizmente nossas pacientes não são instruídas, e não levam para sua vida o conhecimento desta infecção.[1] Prejuízo para si e para sua prole.

Com a finalidade de provar estas informações é que Pereboom et al.[1], na Holanda , aplicaram 1097 questionários entre gestantes, e obtiveram o seguinte resultado: 75% das pacientes tinham ouvido falar ou lido algo sobre toxoplasmose. Estas informações haviam chegado por um profissional de saúde ou pela internet. Entretanto, as respostas foram muito falhas quando relacionadas com medidas preventivas na infecção. Podemos imaginar este mesmo inquérito realizado em nosso país, que praticamente não oferece atenção à educação para a saúde nos níveis mais básicos de culturalização.

A toxoplasmose é doença infecciosa rara, mas que pode levar, em sua forma congênita, à graves consequências para o concepto. Relaciona-se com abortamento, hidrocefalia, calcificações cerebrais e corioretinite, entre outras alterações.[2]. A possibilidade de identificar as gestantes infectadas ou sob risco, permite prevenção e tratamento adequado à infecção, evitando repercussões fetais graves, inclusive com altas taxas de abortamento.[3][4]

Os americanos consideram a toxoplasmose uma doença severa, e através estudos de radioimunoensaio determinaram a existência de dois soros tipos diferentes para o toxoplasma: tipo II e tipo NEII. Determinaram que o tipo NEII é mais comum no calor e nas regiões úmidas da zona rural. Além disso, estão mais relacionados com o baixo nível socioeconômico e com a etnia hispânica. Como pior consequência deste sorotipo está a prematuridade, e o tratamento deve privilegiar a pirimetamina e a sulfadiazina[5] Com exceção da etnia esta situação é semelhante a do nosso país, prevalecendo a questão social.

O que confirmará o quadro é o laboratório, que através do radioimunoensaio ou da imunofluorescência, dosará os anticorpos IgG e IgM. A **TABELA 1** resume as possibilidades destes resultados, caracterizando cada paciente com um dos conjuntos de exames.[3][6]

TABELA 1 – Análise dos resultados imunológicos e sua correlação clínica adequada.[1]

IgG	IgM	Interpretação clínica
Negativo	Negativo	Paciente susceptível
Negativo	Positivo	Infecção aguda
Positivo	Positivo	Infecção recente
Negativo	Positivo	Infecção crônica

O aparecimento das imunoglobulinas obedece uma regra básica: primeiramente a IgM, significando o contato com o toxoplasma. De 1 a 3 semanas depois aparece a IgG, que permanece até o fim da vida, desaparecendo a IgM.

Uma recente opção, ainda com necessidade de melhor testagem controlada, mas com uma abertura enorme para aplicação em saúde pública, foi proposta por Boa Sorte et al[7] no estado da Bahia: teste no sangue com papel de filtro. Os autores realizaram estudo entre 2009 e 2010 para várias possibilidades de transmissão vertical, inclusive toxoplasmose. Entre 92 pacientes, encontraram 13 pacientes positivas (1,88%). Os autores reafirmam a necessidade de diagnóstico abrangente, colocando este método como simples e barato, passível de atingir toda a população de qualquer classe social.

A transmissão vertical é um fato, e na toxoplasmose acontece com maior frequência que nas outras possibilidades infecciosas. A triagem e o tratamento das doenças infecciosas em gestantes são de grande importância para o planejamento de ações preventivas e a elaboração de políticas de saúde materno-infantil. Vargas et al.[8] pesquisaram a soroprevalência de toxoplasmose, sífilis, hepatite B, hepatite C, rubéola, citomegalovírus (CMV) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em gestantes acompanhadas no Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói (RJ).

Foi feito um estudo transversal por meio de revisão de testes sorológicos registrados nos prontuários médicos de gestantes atendidas, de 2008 a 2012, no Ambulatório de Pré-Natal, e os resultados foram: 61,4 (IgG) e 2,4% (IgM) para toxoplasmose; 95,1 (IgG) e 0,5% (IgM) para rubéola; 95,1 (IgG) e 1,2% (IgM) para CMV; 0,9% para hepatite B (HBsAg); 1,6% para hepatite C; 1,5% para sífilis; e 5,8% para infecção pelo HIV.

No passo seguinte foram calculadas as taxas de transmissão vertical: 4,2% (2/48) para o HIV; 33,3% (5/15) para toxoplasmose; e 22,2% (2/9) para sífilis. Foram detectadas alterações compatíveis com rubéola congênita em 1/5 crianças cuja mãe apresentava IgM e IgG positivas para tal infecção durante a gestação. A conclusão final dos autores foi que o número de gestantes susceptíveis à toxoplasmose (38,8%) e ao vírus da hepatite B (VHB) (66,3%) revela a necessidade de medidas diagnósticas e preventivas da toxoplasmose durante a gestação e vacinação para o VHB, visando diminuir o risco dessas infecções durante a gravidez, melhorando, assim, a saúde materno-infantil.

Quando se discutiram os principais fatores de risco, o Sistema de Dados da Fundação Cochrane realizou uma revisão sistemática, e os consultores citaram a qualidade da água, vegetais não lavados, presença de gatos em casa, além da associação com o vírus HIV, como os principias fatores de risco para a transmissão. O Sistema de Dados Cochrane, em 2013, analisou esta ação de saúde, e utilizando 2 estudos bem desenhados, que incluíram 5455 pacientes, e concluíram que a profilaxia através da higiene alimentar, pessoal e com animais foram efetivas.[9]

Um enfoque parecido com o anterior foi dado por Di Mario et al[10]. Partindo do mesmo princípio que diz que a educação para a saúde é fundamental na toxoplasmose, os autores pesquisaram os artigos relevantes sobre o tema na Fundação Cochrane. Os critérios de seleção foram estudos randomizados com vários tipos de conduta no pré-natal.

Somente dois artigos preencheram todos os critérios, e apesar de envolverem 5 455 pacientes, foi decepcionante a falta de material de prevenção da toxoplasmose. E assim mesmo a metanálise foi prejudicada pois os dois artigos seguiam caminhos diferentes. O primeiro envolveu 432 mulheres canadenses, e concluiu que a presença do contato com animais domésticos e cuidados pessoais com higiene foram preponderantes.

O segundo, realizado na França, foi controlado, e os autores concluíram que a educação sobre a doença foi fundamental para que as mulheres tomassem como importante as

medidas de risco. Mas mesmo assim a análise estatística não mostrou diferença quanto à soroconversão. Os autores concluem que o interesse sobre o tema é pequeno, e a forma de comparação sobre o impacto das medidas preventivas ainda é falho.

Mesmo entendendo e pregando que a prevenção é a melhor solução, alguns avanços no diagnóstico da toxoplasmose aconteceram. Começando pelo mais simples, que são os anticorpos maternos, pois de acordo com a afirmativa de Hashoosh et al[11] estes testes podem ser inadequados, pois sua produção pode ser falha. Em seu estudo, os autores compararam a imunologia com o PCR como acesso molecular ao diagnóstico no sangue materno. Pesquisaram 130 pacientes em risco de toxoplasmose contra 25 mulheres normais. O DNA foi detectado em 15/15 pacientes com IgM positivo e baixa avidez no IgG, e somente 1/3 quando a avidez era alta. Em nenhum dos casos com IgM negativo e IgG com alta avidez foi DNA positivo. Os autores recomendam a associação dos dois métodos diagnósticos sempre que acontecer a dupla positividade das imunoglobulinas.

Ainda utilizando a técnica do PCR na tentativa de garantir a presença do toxoplasma sem a possível invasão da câmara amniótica, Belaz et al[12] estudaram a sequência repetida REP-529 comparada com o gene B1 utilizado no diagnóstico do toxoplasma. O estudo durou dez anos (2003 – 2013) em pacientes com REP-529 positivos. Os resultados mostraram-se superiores no diagnóstico do parasito circulante no sangue materno, admitindo assim os autores, que esta técnica deveria ser adotada sempre que se lançasse mão da biologia molecular na confirmação dos testes sorológicos convencionais. O que podemos perceber com estes artigos, é que mesmo que os programas de saúde pública continuem a dar uma grande importância à prevenção, em nenhum momento parou-se de tentar avançar no diagnóstico precoce, não invasivo, e se possível, barato.

Outra abordagem mais recente é a valorização das citoquinas, que nas suas mais diversas formas, apresentam perfil diferente entre as pacientes. Pernas et al[13] observaram que na América do Norte e Europa a toxoplasmose é mais benigna do que na América do Sul. As razões são desconhecidas, mas recentemente esta possibilidade estaria na forma com que se comporta o sistema imunitário de cada um. Os autores citam cerca de 51 citoquinas relacionadas à resposta ao toxoplasma nos Estados Unidos, e mais da metade isoladas na Colômbia. Os autores conseguiram concluir que respostas diferentes podem ser dadas em partes do mundo, abrindo um espaço investigativo para o futuro no diagnóstico do risco maior ou menor de transmissão vertical.

Oliveira et al[14], baseados nesta afirmativa, mas aceitando que ela pode ser falha, e assim necessitamos de métodos diagnósticos com bons resultados, realizaram revisão sistemática e obtiveram 1 269 artigos, que quando analisados criteriosamente, levaram a 20 publicações que envolveram 4 171 amostras de líquido amniótico (LA) retirados de pacientes com diagnóstico sorológico suspeito de transmissão vertical. Os resultados mostraram que o teste do PCR no LA apresentava sérios problemas relacionados com sensibilidades diferentes se o exame era feito antes de 5 semanas após a positividade sorológica. Os autores com isso questionam se realmente este é o melhor exame para a complementação do diagnóstico fetal.

Ainda em relação ao líquido amniótico, podemos citar o recente trabalho de Filiseti et al[15], que analisaram o diagnóstico molecular em 488 amostras do LA. Foram confirmados 46 casos de toxoplasmose congênita, com sensibilidade de 54% e especificidade de 100% nos exames colhidos. Nestes casos o diagnóstico sorológico foi de 33% e 68% das sorologias foi negativa. Portanto a investigação do LA tem uma importância crescente no rastreamento, com consequente tratamento do feto.

Uma outra pesquisa recente é a avaliação pelo radioimunoensaio da capacidade da proteína ripotropina 2 (ELISA-rROP2) em detectar o toxoplasma no plasma materno. O estudo reuniu 236 amostras, que foram divididas em grupos de acordo com a sua situação diante do protozoário: 65 pacientes não expostas; 48 pacientes com provável infecção aguda; 58 com possível infecção aguda; 65 expostas ao parasita. O teste apresentou uma sensibilidade e especificidade de 62% , com um valor preditivo positivo de 77%. A soropositividade para este teste foi observada em 88% das pacientes com possível infecção pelos anticorpos convencionais. Os autores veem com esperança este caminho, pois não teremos que invadir a câmara âmnica para se ter certeza da contaminação fetal.[16]

A imunologia tem avançado bastante no diagnóstico de certeza da possível transmissão vertical para o feto do toxoplasma. Khammari et al[17] citam uma discrepância muito grande no acesso ao diagnóstico pela dosagem do IgG. A proposta deste trabalho foi identificar os antígenos de membrana e solúveis extraídos dos taquizoitos do toxoplasma. Os autores escolheram algumas bandas de detecção do protozoário, que apresentaram sensibilidade de 97% e especificidade de 99%. Os autores defendem esta técnica como mandatória para se detectar a presença na circulação materna do toxoplasma.

Este artigo nos deixa preocupados com o controle da transmissão vertical da toxoplasmose, pois se em dois países com nível social e cultural entre os melhores do mundo, como raciocinar com nações como a nossa?

Mas apesar desta nossa preocupação, a ciência caminha sempre para simplificar diagnóstico de consequências e sequelas. Chapey et al.[18], a partir do conhecimento que as crianças que apresentaram soroconversão durante a gestação, ou seja, as medidas profiláticas não foram usadas, precisam ser seguidas pelo menos um ano até o desaparecimento da imunoglobulina IgG que passa pela placenta. O que se fazia era uma amostra de sangue da criança mensalmente. Estes autores desenvolveram uma película imunoabsorvente enzimática, que pela saliva da criança detecta a presença do globulina. O teste foi francamente significativo em uma amostra inicial, e brevemente estará no mercado.

2. OBJETIVOS

Este trabalho, continuação a trabalho anterior , que mostrou 50% de suscetibilidade à toxoplasmose em gestantes de Teresópolis, aponta as falhas de conduta que existem nestas pacientes.

A justificativa desta pesquisa é a continuação de um diagnóstico que foi feito em trabalho de conclusão de curso em ano anterior, entre 1º de setembro de 2014 e 1º de julho de 2015, quando observou-se que mais de 50% das pacientes na cidade de Teresópolis era, susceptíveis à toxoplasmose, com 2 casos confirmados de transmissão vertical, em um grupo de 267 pacientes.

O mais importante é que as medidas profiláticas são muito simples, conforme mostrado no **QUADRO 1** abaixo. Podemos observar que são somente medidas de higiene que deveriam fazer parte do ensinamento básico da formação secundária de um cidadão brasileiro.

QUADRO 1 – Medidas necessárias para que as gestantes evitem a contaminação pelo toxoplasma durante a gestação em curso.[3]

Principais medidas profiláticas que devem ser assumidas pelas grávidas com risco de contrair toxoplasmose (SUSCEPTÍVEIS)
INGERIR CARNES BEM COZIDAS
LAVAR FRUTAS E LEGUMES ANTES DO CONSUMO
NÃO MANIPULAR CARNE CRUA, VERDURAS, FRUTAS, LEGUMES SEM LUVAS
LAVAR CUIDADOSAMENTE AS MÃOS NAS REFEIÇÕES
EVITAR CONTATOS COM GATOS E SEUS OBJETOS, COMO TAPETES E CAIXAS DE AREIA
EVITAR CONTATO COM O SOLO COM MÃOS DESPROTEGIDAS

3. METODOLOGIA

Foram aplicados questionários em puérperas que tiveram seus filhos na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT) entre 02 de fevereiro e 16 de dezembro de 2016, que após assinarem o termo de consentimento livre e informado, responderam à algumas perguntas de caráter epidemiológico (abaixo apresentadas) e permitiram que seus cartões de pré-natal pudessem ser consultados. Neste período aconteceram 881 partos nesta maternidade, permitindo que nossa amostra constasse de 66,62% dos partos. Se considerarmos que o HCT realiza em torno de 85% dos partos da cidade, podemos considerar que tratava-se de amostra bastante significativa.

Basicamente o que se desejava saber é se haviam feito o exame, se o resultado havia sido explicado, se o resultado positivo de risco foi acompanhado de tratamento correto, e se o resultado negativo (ausência de contato com o toxoplasma) foi acompanhado das recomendações necessárias. Estas respostas foram tabuladas e percentualizadas no capítulo resultados.

Podemos observar que o questionário não está relacionado somente à toxoplasmose, pois desta forma mais 4 alunos consultaram as pacientes para os outros temas, o que permitiu uma amostra bem mais significativa do tema abordado neste trabalho de conclusão de curso.

Protocolo de pesquisa

Análise de alguns parâmetros obstétricos na enfermaria de Obstetrícia do HCT

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40

Número de gestações □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □

Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 □ entre 6 e 8 □ > 8

Toxoplasmose resultado do exame IgG _____ IgM _____

Recomendações preventivas ? □ sim □ não

Explicação dos resultados □ sim □ não

Tratamento se necessário □ sim □ não

Questionário sobre depressão puerperal

A- Avaliação do estado emocional:

1- Você possui vontade de chorar, sem saber explicar o motivo? (avaliar labilidade emocional) [ ]sim [ ]não

2- Você notou alguma alteração em seu humor nas últimas 48h? (avaliar alteração de humor) [ ]sim [ ]não

3- Ultimamente você tem se irritado facilmente? (avaliar irritabilidade)

[ ]sim [ ]não

4- Você tem se achado agressiva com algum familiar? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

5- Você tem se achado agressiva com algum acompanhante? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

6- Você tem se achado agressiva com algum profissional de saúde? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

7- Você tem se achado agressiva com o seu bebê? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

8- Você está se sentindo arrogante? (avaliar elação)

[ ]sim [ ]não

B- Avaliação dos fatores de risco:

1- Sua gravidez foi planejada? [ ]sim [ ]não

2- O pai de seu filho aceitou sua gravidez? [ ]sim [ ]não

3- Você e o pai de seu filho moram juntos? [ ]sim [ ]não

4- Sua família lhe deu suporte emocional durante a gravidez? [ ]sim [ ]não

5- Existiram muitas brigas, durante a gravidez, em sua residência? [ ]sim [ ]não

6- Você possui emprego? [ ]sim [ ]não

7- O pai de seu filho possui emprego? [ ]sim [ ]não

8- Você terminou o ensino fundamental? [ ]sim [ ]não

9- Você terminou o ensino médio? [ ]sim [ ]não

10- Você possui ensino superior? [ ]sim [ ]não

11- Seu filho nasceu de parto prematuro? [ ]sim [ ]não

1ª Testagem do HIV _____semanas de gestação

Sua gravidez foi planejada Sim ( ) Não ( )

Se não, foi bem aceita Sim ( ) Não ( )

Se não, aconteceram manobras abortivas Sim ( ) Não ( )

Diabetes

Pré-eclâmpsia

Prolongamento da gestação

Prematuridade

Abortamento

Anticoncepção antes de gestação não desejada

Pílula _____

Preservativo _____

Tabela _____

DIU _____

Nada _____

Data da aplicação do questionário _____

4. RESULTADOS

Entre 02/02 a 16/12 de 2016, nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 587 pacientes (66,62% do total dos partos, qualquer que fosse a via).

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal estão descritas na **TABELA 2**, com predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em sua 1ª gestação. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

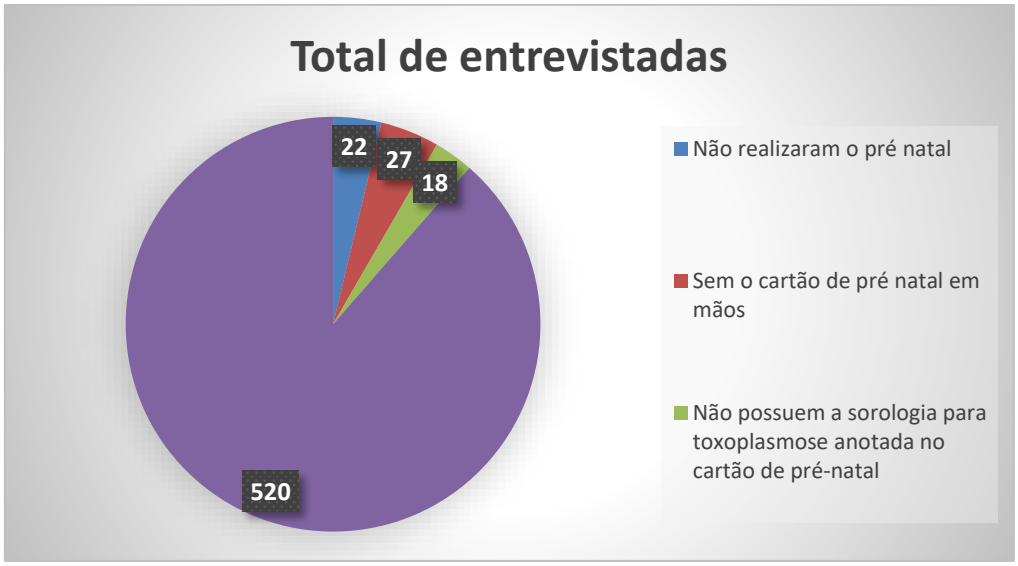
TABELA 2 – Informações epidemiológicas e local do pré-natal das 587 pacientes

Características	**Número absoluto**	**percentual**
Estado civil		
Solteira	142	24,19
Casada	185	31,51
União estável	260	44,46
Idade materna		
< 18 anos	54	9,19
18 – 25	281	47,87
26 – 40	238	40,71
➢ 40 anos	14	2,38
Cor		
Branca	288	49,06
Não branca	299	50,93
Paridade		

Primigesta	197	33,56
Secundigesta	189	32,19
Tercigesta	106	18,05
➢ 3 gestações	95	16,18
Local do pré-natal		
Sistema Único de Saúde	315	53,66
	97	16,52
Privado	153	26,06
UNIFESO		

O **Gráfico 1** apresenta um valor de 88% (em cor amarela) das pacientes que realizaram o exame da toxoplasmose durante seu pré-natal. Este numero é significativo quando comparado com outros serviços de pré-natal em nosso país.

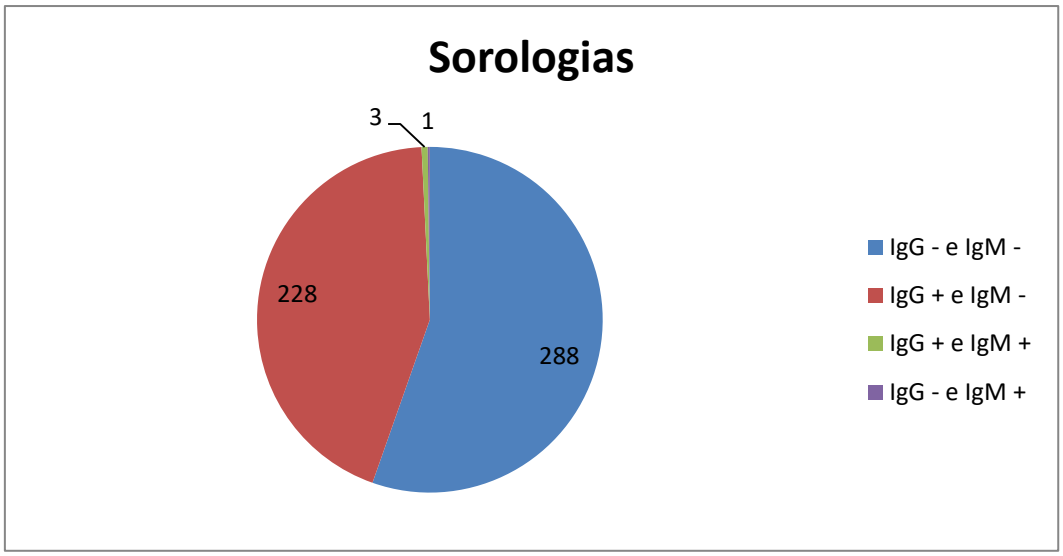
GRÁFICO 1 – Resultado dos exames de toxoplasmose das entrevistas (587) realizadas com pacientes que tiveram seus filhos na Maternidade do HCT entre fevereiro e dezembro de 2016.



Nestas pacientes obtivemos os seguintes pares de imunoglobulinas, conforme mostra o GRÁFICO 2, com seus números absolutos incorporados:

- 228 IgG + / IgM –
- 288 IgG- / IgM-
- 1 IgG- / IgM+
- 3 IgG+ / IgM+

GRÁFICO 2 – Distribuição dos valores das imunoglobulinas de acordo com sua positividade entre os exames obtidos nas pacientes investigadas.



O resultados mais importantes estão abaixo apresentados. Qual foi o procedimento adotado pelo profissional de saúde diante da cada um dos resultados observados.

- **Ambas as imunoglobulinas negativas (suscetibilidade =** 288 pacientes)
  - Recomendações preventivas
    Sim: 163 Não: 125
  - Explicação dos resultados:
    Sim: 119 Não: 169
  - Tratamento se necessário:
    Sim: 0 Não: 0
- **IgG positiva e IgM negativa: (** 228 pacientes)
  - Recomendações preventivas
    Sim: 42 Não: 186
  - Explicação dos resultados:
    Sim: 47 Não: 187
  - Tratamento se necessário:
    Sim: 0 Não: 0
- **IgG positiva e IgM positiva:** 3 pacientes
  - Recomendações preventivas
    Sim: 1 Não: 2

    - Explicação dos resultados:
      Sim: 1 Não: 2
    - Tratamento se necessário:
      Sim: 0 Não: 3
- **IgG negativa e IgM positiva:** 1 paciente
    - Recomendações preventivas
      Sim: 0 Não: 1
    - Explicação dos resultados:
      Sim: 0 Não: 1
    - Tratamento se necessário:
      Sim: 0 Não: 1

Os resultados acima admitem que os exames não foram explicados em 61,61% das pacientes, qualquer que fosse o resultado, mesmo nas que estavam imunes aos problemas da toxoplasmose na gestação. Em 44,5% das pacientes que precisavam ouvir condutas preventivas severas, elas não foram feitas. Na única paciente que necessitava de tratamento, ele não foi feito.

5. DISCUSSÃO

Este capítulo permite comparar nossos dados, quer seja pela suscetibilidade, quer seja pelas orientações prestadas a estas pacientes, com a literatura nacional e internacional. Ao iniciar este capítulo esperamos encontrar uma relação direta com o nível educacional e socioeconômico.

Começamos pelo trabalho de Flatt & Shetty, em Londres, que publicaram a soro-prevalência para toxoplasmose, com a finalidade de adotar medidas preventivas como política de saúde pública. A suscetibilidade foi de 17% entre cerca de 2 660 gestantes, sendo que 67% destas mulheres eram de origem britânica. Estes autores concluíram que a carne não cozida, o leite não pasteurizado foram os fatores de risco mais elevados, afastando os gatos como transmissores importantes.

O que mais chamou a atenção neste trabalho é que as maiores suscetibilidades estavam entre africanas, caribenhas, e pacientes do oriente médio. Ao fim do trabalho eles sugerem que as medidas de prevenção devem se preocupar mais com estes grupos étnicos. A análise deste material reforça o pensamento acima, pois trata-se de grupo de prováveis imigrantes ilegais, expatriadas e sem condições adequadas de sobrevivência e acesso ao serviço de educação do país.[2]

Paradoxalmente, quando observamos a descrição de Gebremedhin et al[3] publicado em 2013, que fala da soro-prevalência e dos fatores de risco na Etiópia durante um período de 6 meses em 2011, os resultados mostraram que 78,4% das pacientes tinham somente IgG positivo, 3,06% tinham IgG e IgM positivos, e 4% tinham somente IgM positivos (infecção aguda). O estudo mostrou que 15% das pacientes eram susceptíveis ao toxoplasma. Neste país de extrema pobreza, alguma coisa acontece que permite um controle melhor da doença vertical.

Se continuarmos a discutir nossos resultados com o continente africano, encontramos estudo de Kamal et al[19], que no Egito entre 2013 e 2014, compararam 120 pacientes de risco com 120 mulheres normais. Todas elas foram rastreadas sorologicamente, além de responder um questionário de risco. Os resultados que a soroprevalência no grupo de risco foi de 50%, com diferença estatística para o grupo controle. Os maiores fatores de risco

foram: idade entre 21-30 anos, moradoras de zona rural, baixo nível social e ingestão de carne crua.

Ao mudarmos a geografia e analisarmos países com melhores condições sociais, encontramos o trabalho de Yamada et al[20], que teve como objetivo um diagnóstico da transmissão vertical no Japão. O estudo envolveu 2 714 maternidades em todo o país durante o ano de 2011. Os resultados mostraram, entre outras 5 infecções que não são foco deste trabalho, somente 1 caso de infecção congênita por toxoplasmose. Este resultado excelente, segundo os autores estava diretamente relacionado com as informações que as mulheres recebem antes da gestação, e os protocolos médicos que são plenamente seguidos. Nosso trabalho mostra que estamos muito longe de atingirmos esta quase perfeição.

Ainda pesquisando em países desenvolvidos, com saúde pública teoricamente resolvida, chegamos à França, que prima por ter centros de referência para toxoplasmose. Nogareda et al[21] informam que desde 1978 as autoridades de saúde francesas implantaram um programa de prevenção de toxoplasmose congênita. Entretanto este programa não foi sustentável, e este trabalho procurou saber como estava esta incidência. A ideia foi criar um Programa de 40 anos, terminando em 2020, mas em 2010 fizeram uma análise intermediária com incidência de 2,4/1000 gestações. A estimativa é que esta incidência caia para 1,6/1000.

Quando olhamos para nosso país, aparece o trabalho de Lori-Mori et al[22] no Paraná, que ao observar 2226 gestantes, encontraram uma soro-negatividade no IgG e no IgM em 48,3% das pacientes. Com este enorme número de pacientes que nunca entraram em contato com o Toxoplasma gondii, imperiosa a atitude preventiva de saúde pública, evitando os fatores de risco já descritos neste trabalho. Estes resultados são exatamente parecidos com os obtidos em 2015 em nosso hospital.

No estado vizinho, mas pegando somente a região noroeste do estado, com grande poder agrícola, Furini et al[21] avaliaram o perfil sorológico para toxoplasmose em amostragem de gestantes no pré-natal. Com estudo retrospectivo realizado no período entre abril e agosto de 2013, foram analisados 186 prontuários de gestantes. Os resultados mostraram que pela técnica de radioimunoensaio foi identificada imunidade para o Toxoplasma gondii em 25,27% das gestantes, 73,65% tinham sorologia negativa (susceptíveis) e

1,08% tiveram sorologia positiva para os anticorpos da classe IgM. A conclusão dos autores foi o alerta sobre a importância da conscientização dessas mulheres para os riscos de contato com o protozoário durante a gestação e reforça a necessidade dos exames diagnósticos para a toxoplasmose.

Bem perto de nós, no estado do Rio de Janeiro, Millar et al[23] conversaram com 400 puérperas no município de Niterói, atendidas em unidade pública de saúde. Somente 28% sabiam alguma coisa sobre os riscos da toxoplasmose, enquanto o restante nunca havia ouvido falar, revelando uma significância estatística que determinou um p no valor de 0.013. Estes resultados, é claro, impõem a testagem sorológica, mas reforça necessidade da educação.

Uma grande novidade foi lançada pelos Estados Unidos, mas merece ser considerada com um certo cuidado sob o ponto de vista de saúde pública, e principalmente quando se fala de prevenção da toxoplasmose: a possível transmissão pela água.

Artigo de Kruguer et al[24] consideraram que as formas de transmissão da toxoplasmose são pouco entendidas, e colocaram o *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* para estudar a questão. Este órgão registrou a soropositividade em duas épocas distintas: 1999-2004 e 2009-2010. Examinaram as variáveis conhecidas, mas acrescentaram o tratamento da água na casa destas pacientes. Entre 23 000 participantes constataram que as pacientes que haviam passado algum período fora dos Estados Unidos, tinham a soropositividade maior, sendo que esta positividade era inversamente proporcional ao tempo que a paciente voltava a América. Mais ainda, que mesmo sem sair dos Estados Unidos, as pacientes com água tratada pelos sistemas públicos ou privados tinham menos positividade que as que usavam uma água mais natural e sem tratamento. Os autores sugerem que pesquisas mais robustas sejam iniciadas, admitindo a hipótese deste tipo de contaminação pelo toxoplasma.

Um outro artigo encontrado em nossa pesquisa bibliográfica, procurou uma relação direta entre a transmissão vertical com a cesariana eletiva e/ou a indução do parto em data escolhida. O próprio artigo conclui que não existe nenhuma razão para se acreditar nesta conduta, pois nossa questão é a transmissão durante a gestação. Este raciocínio, que pode ser aceito para o vírus HIV, aqui não cabe como argumento de prevenção.[25]

6. CONCLUSÕES

Contiero-Torinato et al.[26] no Paraná, entrevistaram pacientes e profissionais de saúde para reconhecer o nível de conhecimento que tinham a respeito de aspectos da toxoplasmose. Foram entrevistados 80 profissionais de saúde e 330 gestantes com IgG e IgM negativos, 219 com IgG positivo.

Os resultados mostraram respostas corretas em relação as medidas profiláticas, e os profissionais de saúde foram mais corretos quando se discutia condutas e tratamentos. Será que nossos profissionais terão esta habilidade? Será que o nível de entendimento de nossas gestantes será bem aproveitado? Será que nosso problema está nas informações desde a adolescência desta mulher?

Na Áustria, Prusa et al.[27] citam que desde 1974, medidas educativas sobre a prevenção da Toxoplasmose foram instaladas. Estes autores, entre 1992 e 2008, investigaram se estas atitudes de saúde pública haviam funcionado, testando as gestações e acompanhando as crianças por um ano. Neste período foram observadas 2 174 pacientes com suspeita de toxoplasmose, o que traduz uma incidência de 8,5% / 10 000 mulheres por ano. A prevalência da transmissão vertical foi de 1 / 10 000 mulheres por ano. Uma análise histórica mostrou uma queda de 6 vezes na taxa de transmissão. Os autores concluíram que a política de prevenção foi bastante efetiva, com resultados animadores.

Uma das formas efetivas de se promover, entre profissionais de saúde, a prevenção da toxoplasmose são as entidades de classe. Davis et al[28] publicaram uma ação do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas em 2015, que receberam um questionário sobre sua atuação nesta área, e ao final recomendando qual seria a melhor alternativa a ser adotada para evitar a transmissão vertical e infecção de graves consequências. O resultados serão tabulados a frente, procurando saber se a toxoplasmose congênita decaiu no país.

Uma outra forma de atuar utilizando maneiras modernas e práticas, seria lançar mão da internet. Bobic et al[29] que procuraram na internet uma maneira objetiva e efetiva para educar as mulheres em relação à toxoplasmose na gestação. O trabalho entrevistou 100 pacientes na Servia e Croácia, sobre que nível de informações elas tinham sobre a parasitose e sua repercussão na gravidez. Ao mesmo tempo os autores descobriram 23

sítios de busca que consideraram bem produzidos. Os resultados mostraram que 64% das pacientes tinham conhecimentos sobre a toxoplasmose, sendo que 40% obtiveram estas informações na internet, 48% com médicos, 11% com amigos. Os pontos mais importantes dos sítios foram a relação com animais domésticos, mas somente 20% deles eram bem precisos quanto aos efeitos na gestação.

Nossos resultados são claros em demonstrar que as explicações dos resultados são muito falhos em nossa cidade. Ou eles não são dados, ou são dados de forma efêmera, e portanto esquecidos.

Este artigo abre uma discussão muito ampla sobre a utilização adequada da mídia eletrônica, que pode, pelo seu caráter abrangente, atingir uma fatia substancial da população jovem e/ou com pretensões de procriação: atuar sobre a população? Como? Atuar sobre o profissional ? Como?

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Pereboom MT, Mannien J, Spelten ER ET al. Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus.
2. Flatt A, Shetty. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population.Eur J Public Health.2013;23(4):648-52.BMC Pregnancy Childbirth.2013;13:98.
3. Gebremedhin EZ, Abebe AH, Terrema TS t al. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in women of child-bearing age in Central Ethiopia. BMC Infect Dis2013;13:101.
4. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Ver.2013;2:CD006171.
5. McLeod R, Boyer KM, Lee D et al. Prematurity and severity are associated with Toxoplasma gondii allelles (NCCCTS, 1981-2009. Clin Infect Dis.2012;54(11):1595-605.
6. Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. Can Fam Physician.2014;60(4):334-6.
7. Boa-Sorte N, Purificação A, Amorim T et al. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. Braz J Infect Dis.2014;18(6):618-24.

8. Vargas VC, Remberto M, Martins LA et al. Soroprevalência para toxoplasmose, sífilis, hepatite b, hepatite c, rubéola,citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana em gestantes atendidas no hospital universitário Antônio Pedro, Niterói (RJ) entre 2008 e 2012. DST J. Bras. Doenças Sex. Transm.201628(1).
9. Fonseca AL, Silva RA, Fux B et al. Epidemiologic aspects of toxoplasmosis and evaluation of its seroprevalence in pregnant women. Rev Soc Bras Med Trop; 2012;45(3):357-64.
10. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Ver.2015;(10): CD006171.
11. Hashoosh DA, Majeed IA. Comparison of two assays in the diagnosis of toxoplasmosis: immunological and molecular. East Mediterr Health J.2014;20(1):46-50.
12. Belaz SG, Jean-Pierre D, Peggy G et al. A 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for Toxoplasma gondii detection by quantitative PCR. J Clin Microbiol.2015;53(4):294-300.
13. Pernas L, Ramirez R, Holmes TH. Immune profiling of pregnant Toxoplasma-infected US and Colombia patients reveals surprising impacts of infection on peripheral blood cytokines. J Infect Dis.2015;210(6): 923-31.
14. Azevedo CTO, Brasil PEAA, Guida LLM et al. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One.2016;11(4):e0149938.
15. Filisett, DY, Hélène VO, Escande B et al. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. J Clin Microbiol.2015;53(5): 1719-21.
16. Capobiango JD, Pagliari SP, Aline KS. Evaluation of a recombinant rhoptry protein 2 enzyme-linked immunoassay for the diagnosis of toxoplasmosis acquired during pregnancy. Mem Inst Oswaldo Cruz.2015;110(6):732-8.
17. Khammari I, Saghrouni F, Lakhal S. Identification of soluble and membrane antigenic markers of acquired toxoplasmosis by immunoblot. Parasite Immunol.2014;36(12): 684-93.
18. Chapey E, Meroni V, Kieffer F et al. Use of IgG in oral fluid to monitor infants with suspected congenital toxoplasmosis. Clin Vaccine Immunol.2015;22(4): 398-403.
19. Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZM et al. Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. Korean J Parasitol.2015;53(5): 605-10.

20. Yamada H, Tairaku S, Morioka I et al. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. J Infect Chemother2015;21(3):161-4.
21. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I et al. Incidence and prevalence of Toxoplasma gondii infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. Epidemiol Infect.2014;142(8):1661-70.
22. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Bregnó R, Bittencourt LHFB et al. Gestational toxoplasmosis in Parana State, Brazil: prevalence of IgG antibodies and associated risk factors. Braz J Infect Dis.2013;17(4):405-9.
23. Millar PR, Moura FL, Bastos OMP et al. Toxoplasmosis-related knowledge among pregnant and postpartum women attended in public health units in Niterói, Rio De Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo.2014;56(5): 433-8.
24. Krueger WS, Hilborn ED, C et al. Drinking water source and human Toxoplasma gondii infection in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. BMC Public Health.2014;14:711.
25. Wallon M, Kieffer F, Huissoud C et al. Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. Int J Gynaecol Obstet.2015;129(2): 176-7.
26. Contiero-Torinato AP, Cavalli HO, Marchioro AA et al. Toxoplasmosis: an examination of knowledge among health Professional and pregnant women in a municipality of the State of Paraná. Rev Bras Med Trop.2014;47(2):198-203.
27. Prusa AR, Kasper DC, Pollak AG et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. Clin Infect Dis.2015;60(2): e4-e10.
28. Davis SM, Anderson BL. Schulkin J. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis: 2012 update. Arch Gynecol Obstet.2015;291(3): 545-55.
29. Bobic B, Stajner T, Nikolic A et al. Toxoplasmosis and Pregnancy: Reliability of Internet Sources of Information. Srp Arh Celok Lek.2015;143(7-8): 438-45.
30. Furini AAC, Gadotti FC, Bertasso-Borges MS et al. Soroprevalência de Anticorpos anti-Toxoplasma gondii em Amostras de Gestantes no Pré-Natal . Rev. bras. ciênc. Saúde2015;19(3):199-204.

8. ANEXO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa **Aspectos da gestação que podem interferir no seu bem estar ou na saúde de seu filho .** Esta pesquisa está sendo realizada pelo Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de 6 alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis, sendo desenvolvido no Hospital de Clínicas.

A gestação tem vários acontecimentos que podem atrapalhar o parto ou interferir na saúde de seu filho. Por isso importante saber várias coisas que aconteceram não no seu passado, como também nesta gestação que agora terminou. Algumas informações poderão ser úteis para os pediatras neste filho, ou para os obstetras em futuras gestações.

Portanto seria melhor que todas as crianças nascessem bem. Podemos tomar como exemplo a depressão após o parto, a toxoplasmose, repetição de problemas em novas gestações, o HIV, e a anticoncepção. O interesse desta pesquisa é tentar saber se você teve algum destes fatores, e relacionar com o seu filho e o seu futuro.

Você foi selecionada porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua saída não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito, e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação farão com que atitudes sejam feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos com saúde. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Ou seja: tudo que você responder só chegará ao conhecimento dos médicos e estudantes envolvidos na pesquisa. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando escondendo seu nome.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço ido pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, que é o setor do Hospital que toma conta das pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador

Endereço e telefone institucional do

Pesquisador Principal e do CEP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Sujeito da pesquisa

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Reflexos da reclassificação da Variante Folicular Não Invasiva e Encapsulada do Carcinoma Papilífero de Tireoide

Reflexes of reclassification of Follicular Variant of the Non-Invasive and Encapsulated Thyroid Papillary Carcinoma

Daniel Carlos Cardozo Andrade

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO no ano de 2017.

Orientador: Professor Flávio Morgado

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: O carcinoma de tireoide vem apresentando um aumento na incidência dentro da população mundial, esse tipo de câncer atinge principalmente as mulheres, sendo no Brasil o oitavo câncer mais presente na população feminina. O carcinoma de tireoide se divide em quatro principais formas, a papilar, a folicular, o medular e o anaplásico. O tipo papilífero é o mais comum, responsável por 90% dos casos, é dividido na sua forma clássica e em sua variante folicular, esta última pode ser encapsulada ou não encapsulada. Durante muitos estudos ficou comprovado que a variante folicular encapsulada e não invasiva do carcinoma de tireoide tem pouco poder nocivo, poucas metástases e poucos casos de recidiva, além de ter aspecto citológico e genético mais semelhante a aspectos benignos. Em 2016 foi decido então a reclassificação desta neoplasia, que agora passa a ser benigna e ser nomeada de Neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera. Esta alteração irá afetar 45 mil pessoas no mundo inteiro a cada ano, essas pessoas deixarão de receber o diagnóstico de câncer e com isso não terão as consequências negativas que essa patologia traz consigo. **Objetivo**: Este trabalho tem como objetivo identificar as consequências negativas que os pacientes com câncer papilífero de tireoide sofrem, sendo assim são diversos os possíveis benefícios da reclassificação da variante folicular encapsulada e não invasiva do carcinoma de tireoide diante da população mundial, como um menor número de pacientes com depressão, ansiedade e uma qualidade de vida melhor naqueles que serão beneficiados com essa mudança. **Método:** Foram realizadas pesquisas procurando artigos relacionados ao carcinoma de tireoide, a reclassificação da variante folicular encapsulada e não invasiva do carcinoma papilífero de tiroide e suas consequências, além de pesquisar aspectos negativos do diagnóstico de câncer de tiroide e seu tratamento, sendo eles aspectos como a ansiedade, depressão, qualidade de vida, repercussões negativas do tratamento cirúrgico e também da radioiodoterapia. Foram revisados 16 artigos que serviram como fonte para este trabalho. **Conclusões:** Após este trabalho, pode se concluir que os transtornos de ansiedade e depressão são evidentes em parte da população diagnosticada com câncer de tireoide, assim como uma menor qualidade de vida nos anos pós-diagnóstico, além é claro dos riscos da tireoidectomia, como hematomas, lesão do nervo laríngeo recorrente, paratireoidectomia e queloide. Dessa forma, após quantificar esses resultados adversos ao diagnóstico, pode se crer fortemente que grande parte da população beneficiada com essa reclassificação da variante folicular não invasiva e encapsulada do carcinoma

papilífero de tireoide estará isenta desses aspectos clínicos e psicológicos que o diagnóstico de câncer de tireoide proporciona.

Palavras-chave: “Carcinoma Papilífero de Tireoide”, “Variante Folicular encapsulada e não invasiva”, “depressão”, “ansiedade”, “qualidade de vida”

Abstract

Introduction: Thyroid carcinoma has been showing an increase in the incidence within the world population, this type of cancer affects mainly the women, being in Brazil the eighth cancer more present in the female population. Thyroid carcinoma is divided into 4 main forms: papillary, follicular, medullary and anaplastic. The papillary type is the most common, responsible for 90% of cases, it is divided into its classic form and its follicular variant, the latter can be encapsulated or not encapsulated. During many studies, it has been proven that the encapsulated and noninvasive follicular variant of thyroid carcinoma has little harmful power, few metastases and few cases of recurrence, besides having a cytological and genetic aspect more similar to benign aspects. In 2016 it was decided to reclassify this neoplasia, which now becomes benign and is named Noninvasive follicular thyroid neoplasia with nuclear aspects of papillary similarity. This change will affect 45,000 people worldwide each year, these people will no longer receive the diagnosis of cancer and thus will not have the negative consequences that this pathology brings with it. **Objective:** This work aims to identify the negative consequences that patients with thyroid papillary cancer suffer from, and there are several possible benefits of the reclassification of the encapsulated and non-invasive follicular variant of thyroid carcinoma to the world population, such as a smaller number of patients with depression, anxiety and a better quality of life in those who will benefit from this change. **Methods**: We searched for articles related to thyroid carcinoma, reclassifying the encapsulated and noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma and its consequences, as well as investigating negative aspects of the diagnosis of thyroid cancer and its treatment, such as anxiety, Depression, quality of life, negative repercussions of surgical treatment and also of radioiodine therapy. We reviewed 16 articles that served as source for this work. **Conclusions**: After this work, it can be concluded that anxiety and depression disorders are evident in part of the population diagnosed with thyroid cancer, as well as a lower quality of life in the post-diagnosis years, besides the risks of thyroidectomy, such as bruising, injury Recurrent laryngeal nerve, parathyroidectomy and keloid. Thus, after quantifying these adverse results at diagnosis, it can be strongly believed that a large part of the population benefiting from this reclassification of the non-invasive and encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma will be exempt from these clinical and psychological aspects that the diagnosis of thyroid cancer provides.

Key Words: "Thyroid Papillary Carcinoma," "Encapsulated and Noninvasive Follicular Variant," "Depression," "Anxiety," "Quality of Life"

1. INTRODUÇÃO

A incidência de pessoas com nódulos tireoidianos tem crescido significativamente na população mundial, isso se deve a diversos fatores, entre eles uma maior expectativa de vida da população e uma maior tecnologia presente na medicina, o que facilita esse diagnóstico. [1] [2] A importância desse achado clínico, é que de 7% a 15% desses nódulos são confirmados como malignos após o seguimento com biopsia. Com tudo isso, o resultado é um maior número de diagnósticos de Câncer de Tiroide diferenciado em toda a população mundial. Nos Estados Unidos da América a quantidade de diagnósticos praticamente duplicou em cinco anos, em 2009 foram 37.200 novos casos, já em 2014 foram 63.000 novos diagnósticos, segundo a ATA (American Thyroid Association). [1]

O Câncer de tiroide é composto por quatro tipos morfológicos, o mais comum tipo é o papilar, que é responsável por 90% dos casos, seguido do tipo folicular, o medular e o tipo mais agressivo e raro, que é o anaplásico. O carcinoma de tireoide tem por característica ser muito mais comum em mulheres do que em homens, sendo o oitavo câncer mais esperado na população feminina no Brasil em 2016 [3]. O tipo papilar além de ser o mais comum, é também o responsável pelo aumento da incidência mundial de carcinoma de tireoide [2], este ainda tem histologicamente alguns subtipos como a variante folicular, variante clássica, variante sólida e variante oncocítica, sendo os mais presentes nesse tipo histológico. Durante a investigação diagnóstica ainda se avalia se há invasão de tecidos subjacentes e também se o nódulo manifesta-se de forma encapsulada ou não. O carcinoma papilífero de tireoide na sua forma folicular tem duas apresentações principais levando em consideração as características do nódulo, sendo elas a não encapsulada infiltrativa e a encapsulada. A Variante **Folicular do Carcinoma Papilífero de Tireoide Não Invasivo e Encapsulado** recebeu no ano de 2016, após diversos estudos, uma nova classificação e também uma nova nomenclatura, onde esse tipo

histológico não é mais considerado maligno, devido ao seu baixo poder nocivo comprovado, sendo assim serão aproximadamente 45 mil pessoas por ano em todo o mundo que deixarão de ter o diagnóstico de Carcinoma de tireoide, o que evitará diversas repercussões no aspecto emocional e psicológico do paciente e de suas famílias, evitará as repercussões negativas de um tratamento cirúrgico e com radioiodoterapia, que são os métodos de tratamento escolhidos nesse tipo de câncer, além de reduzir custos para saúde pública.

2. OBJETIVOS

O Objetivo deste trabalho é analisar as repercussões que esta mudança trará a população mundial, sendo isso feito analisando a qualidade de vida dos pacientes que passaram por esse diagnóstico de câncer, efeitos psicológicos adversos ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

3. MÉTODOS

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica, utilizando como base de pesquisas a BVS e o Pubmed, foram então selecionados artigos que se correlacionavam com o câncer de tireoide, a variante folicular do carcinoma papilífero encapsulado e não infiltrativo, depressão e ansiedade relacionados ao câncer de tireoide, qualidade de vida em pacientes com câncer de tireoide e efeitos no paciente com diagnóstico de câncer de tiroide. A seleção de artigos se iniciou com os temas acima citados, depois foram levados em conta artigos atuais, de jornais importantes no setor, foram escolhidos então 16 artigos, que foram revisados e colaboraram como base para elaboração deste trabalho.

4. DESENVOLVIMENTO

O Carcinoma papilífero de tireoide apresenta se histologicamente em duas principais formas, a forma clássica, responsável por aproximadamente 80 % dos casos desse tipo histológico e a variante folicular, que responde por 9 a 22,5% dos carcinomas papilífero de tireoide.[4] A variante folicular por si só ainda é definida de acordo com a sua característica em relação a invasão de tecidos subjacentes e também em função de ser ou não encapsulada, sendo assim teremos a Variante folicular do carcinoma papilífero encapsulada e não invasiva e também a variante folicular do carcinoma papilífero não encapsulada. Estes dois subtipos se distinguem por apresentarem características diferentes em relação à nocividade, a forma não encapsulada apresenta predominantemente o fator $BRAF^{V600E}$ como o principal responsável por suas mutações, este fator está mais relacionado ao Carcinoma papilífero de tireoide na sua forma clássica, há então maior número de mutações $BRAF^{V600E}$ e também há maior relato de metástases nodais [4.] Em sua apresentação encapsulada e não infiltrativa, a variante folicular se assemelha geneticamente a forma adenoma folicular, um achado benigno e também ao carcinoma folicular de tireoide, sendo assim as mutações presentes são as RAS, com um número baixo de metástases nodais.

Alguns estudos focaram em diferenciar o prognostico segundo o tipo histológico do carcinoma de tireoide, é evidente que outros fatores são responsáveis por casos mais graves, a duração da neoplasia maligna é uma das principais hipóteses de ser responsável por formas mais graves,[5] há uma replicação maior de células juntamente com um possível acometimento extra glandular. Foram vistos durante estudos que existem alguns tipos histológicos que por si só apresentam maior poder de agressividade, da mesma forma que algumas formas de apresentação têm prognóstico geralmente mais favorável, são elas as variantes clássicas e foliculares, há sobrevida em 10 a 15 anos aproximadamente iguais nessas duas formas, porém a forma folicular geralmente cursa com menor número de linfonodos metastáticos e pouco extravasamento extra glandular [2.]. Um novo estudo com patologistas do mundo foi realizado, nesse estudo foram então avaliadas lâminas de casos já diagnosticados como variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide encapsulado e não invasivo, após diversas análises e discussões foi decidido então readequar a

nomenclatura desse tipo histológico, isso devido a seu poder pouco nocivo que se comprovou em diversos estudos. A nova classificação vem acompanhada de uma nova nomenclatura, deu se então o nome de neoplasia tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera. A principal alteração ocorrida após esse estudo, é a aceitação que esta forma é benigna, pouco nociva ao paciente, o que representará diversas mudanças para um paciente portador desse tipo histológico, ele passa a tratar de algo benigno e não mais de uma neoplasia maligna[6].

Dentre as principais consequências diante dessa mudança temos o aspecto psicológico como fator importante, essa alteração de maligno para benigno influencia na propedêutica a ser tomada pelo médico que dará esse diagnóstico ao paciente. Na classificação antiga seriam necessários os cuidados para tratamento cirúrgico, com ressecção parcial ou total da tireoide, o que já envolve uma angustia ao paciente, por se tratar de um procedimento cirúrgico e que corre riscos de lesão do nervo laríngeo recorrente, hematoma pós cirúrgico, queloide e paratireoidectomia, esta última que resulta em 10% dos casos de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide[16]. Após a ressecção cirúrgica do tumor ainda seria necessário a reposição hormonal com levotiroxina sódica, esta medicação devendo ser tomada diariamente, em jejum, durante toda vida do indivíduo, caso contrário o paciente entrará em estado de hipotireoidismo, o que ainda acarretará sintomas como fadiga, ganho de peso, pele seca e perda de memória recente.

Dependendo do tipo histológico, o tratamento do carcinoma de tireoide se complementa com a radioiodoterapia, outro momento importante de ansiedade do paciente, para esse procedimento é necessária uma preparação com dieta com baixa quantidade de iodo durante aproximadamente quatro semanas, além de estar em estado de hipotireoidismo [7] sendo assim associado a todos os sintomas já citados acima. Ainda segundo alguns estudos há um comprometimento psicológico nos pacientes que recebem o diagnóstico de câncer, verificaram-se durante as pesquisas que ansiedade e depressão podem estar presentes nesses pacientes, mas é possível notar que a ocorrência de distúrbios psicológicos depende da população analisada. Um estudo realizado na Coréia

do Sul notou que mais da metade da população estudada, cerca de 60%, não apresentou limitação nas atividades cotidianas e foi feito um questionário que avaliava distúrbios psicológicos, utilizou-se a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar, essa escala consiste em 14 perguntas que variam uma pontuação de 0 a 21, onde indicam casos negativos de 0 a 7, casos, 8 a 10 são casos duvidosos e de 11 a 21 são casos definidos de ansiedade e depressão, após completar o estudo, foi visto que apenas 12% dos pacientes apresentavam quadros de ansiedade comprovada e 4,8% tinham depressão comprovada, ainda verificou-se através de questionários que a população coreana estudada apresentava pouco medo em relação ao prognostico e recidiva do carcinoma [8.]

Após analisar outros estudos realizados em populações diferentes, foi possível concluir que a população estudada tem muita importância no prognóstico em relação a acometimentos psicológicos, verificou-se que a principal alteração é ansiedade. Um trabalho alemão que analisou ainda com questionários o envolvimento de pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide, concluiu que 63% desses apresentavam quadro de ansiedade e 17% tinham depressão [9,] números esses muito acima dos vistos na população com o mesmo diagnóstico na Coreia. Verificou-se ainda que pacientes em estado de hipotireoidismo apresentam maior chances de desenvolver distúrbios psiquiátricos [9.]

Outro aspecto importante para o seguimento da vida do paciente pós diagnóstico de câncer é a qualidade de vida, esta é por definição pela Organização Mundial da Saúde "a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações", uma característica difícil de mensurar, devido a sua individualidade. Para tentar facilitar essa definição a Organização Mundial da Saúde criou um grupo chamado "World Health Organization Quality of Life Group", este desenvolveu um questionário que leva em conta seis aspectos principais, sendo eles o aspecto físico, o psicológico, o nível de independência, as relações sociais, o meio ambiente e a espiritualidade, crenças pessoais ou religiosidade [10.]

Um trabalho da Universidade Federal de São Carlos realizou pesquisa com pacientes diagnosticados com carcinoma papilífero de tireoide, realizando entrevistas com base no questionário elaborado pela OMS com indivíduos acometidos, estando entre eles classes sociais diferentes, nível de

escolaridade distinto, assim como tempo de diagnóstico. Os resultados desse estudo demonstraram diversos tipos de acometimento no indivíduo, primeiramente uma preocupação em relação a recidiva, medo esse comum nesse grupo de estudos, ainda pode se observar pacientes com receio em relação a não reposição hormonal com levotiroxina, citando que o medicamento é essencial em sua vida atualmente[10.] O acometimento familiar também é citado, no momento do diagnóstico recebido por esses pacientes, há relatos de um trauma familiar muito grande, o mesmo acontece com o paciente, relato de profunda tristeza [10,] o que pode explicar os casos de ansiedade e depressão correlacionados ao câncer papilífero de tireoide [9].

Singer et al., 2017 fizeram um estudo com a população da Europa e da Ásia no intuito de elaborar um questionário avaliativo em relação a qualidade de vida dos pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de tireoide, primeiramente foi elaborado um questionário com 43 perguntas envolvendo possíveis acometimentos na qualidade de vida destes pacientes, dentre esses estavam sintomas como fadiga, alterações do paladar, alteração na voz, problemas respiratórios frequentes, ganho de peso, medo de uma recidiva da neoplasia, apoio familiar e do médico, entre outros. Foram então aplicados esses questionários a toda a população do estudo, tendo como opções de respostas se o acometimento era importante, muito prevalente ou não tinham importância nenhuma, foram aceitas sugestões para o questionário, desde que fossem um número importante de pacientes com a mesma queixa. Após analisar os questionários respondidos, pode-se concluir então que de fato os acometimentos incluídos no questionário são importantes para o paciente e de fato afetam a qualidade de vida do mesmo, a maioria da população estudada respondeu que sim, a maioria dos sintomas ou problemáticas apresentadas são de fato corriqueiros a vida do paciente que teve o diagnóstico de câncer de tireoide [13].

Apesar do conhecimento de seu poder pouco nocivo e o índice de sobrevivência maior comparado a outros cânceres, um fato novo foi levantado em um estudo realizado pela Universidade de Chicago, realizou-se uma pesquisa comparativa da qualidade de vida dos sobreviventes ao diagnóstico de câncer, foram estudados pacientes com câncer ginecológico, câncer de mama, câncer de cólon e pacientes com glioma. Um questionário

foi elaborado para cada tipo de neoplasia, tentando ser o mais especifico possível, levando em conta os sintomas que acometem cada tipo de paciente estudado, mas tendo em conta o aspecto psicológico, as alterações na rotina de cada paciente, o medo de uma recidiva ou metástase, as limitações nas atividades diárias, expectativas e objetivos na vida, prazer de viver, ansiedade, depressão, entre outros aspectos sociais. Após aplicar esses questionários a toda a população estudada, sendo N= 1174 nos pacientes com câncer de tireoide, confirmou-se que a qualidade de vida dessas pessoas muito se assemelha com os pacientes diagnosticados com outros tipos de câncer, tendo uma qualidade de vida inferior do que aqueles com câncer de mama[14]. O motivo para essa qualidade de vida inferior, pode ser o não apoio recebido pelo paciente diante do diagnóstico, o fato de ser uma neoplasia pouco nociva, faz com que médico e família não deem a devida importância, fazendo com que haja insegurança pelo paciente, levando a diversas preocupações[14,15].

A nova definição atribuída à antiga variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide encapsulada e não infiltrativa ainda terá grande repercussão nas taxas de malignidade para as categorias diagnósticas por Aspiração por agulha fina, haverá uma redução de 45% nas ressecções de Lesão Folicular de significado Indeterminado e 48% naquelas amostras na aspiração por agulha fina que são suspeitas de malignidade [11.]

Após essa nova reclassificação, há um problema ético envolvido, se aqueles pacientes que já receberam diagnóstico e ainda seguem em acompanhamento devem ou não ser informados 12, a princípio não há nenhuma lei ou diretriz que indique a busca para notificação dessa mudança, isso se dá pelas limitações envolvidas em relação a revisão das lâminas, prontuários desatualizados e dificuldade de encontrar esses pacientes, porém é recomendado ao médico que tiver essas facilidades, fazer uma busca e procurar informar ao pacientes envolvidos esse mudança, já que essa notificação pode evitar muitos transtornos ao paciente [12.]

5. CONCLUSÃO

Após esta pesquisa realizada, é possível chegar a diversas conclusões, primeiramente é notável após muitos estudos que a variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide

encapsulado e não infiltrativo é pouco agressivo, há poucos casos de metástases e acometimentos extra tireoidianas, é então acertada a nova classificação dada a essa variante, que agora é não mais considerada maligna. Esta mudança irá provavelmente proporcionar inúmeros benefícios a toda a população mundial, são estimados 45.000 pessoas por ano beneficiadas em todo o mundo, aqueles casos que cursavam com quadros de ansiedade e depressão após receber o diagnóstico de câncer tendem a diminuir e muito, devido ao tratamento conservador que deve ser tomado, as angustias por um ato cirúrgico e suas complicações não serão necessárias, aqueles que deveriam ter o tratamento complementado com radioiodoterapia, não o farão mais, evitando os sintomas que esse tratamento traz, riscos de paratireoidectomia serão reduzidos, assim como a hipocalcemia, sua principal manifestação clínica.

Os benefícios com essa mudança são inúmeros e tendem a ser mais evidentes com o tempo, a incidência de carcinoma de tireoide tende a cair, já que esta variante era considerada a principal causa do aumento dos casos nos últimos anos, sendo assim certamente o câncer de tireoide deixará de ser uma das principais neoplasias malignas que acometem as mulheres.

Em relação a qualidade de vida dos pacientes que tiveram o diagnóstico de câncer de tireoide, pode se afirmar que havia sim uma qualidade de vida inferior a população geral, estudos que tem feito questionários mais específicos para esse tipo de neoplasia mostraram acometimento tanto no aspecto clínico, ou seja, problemas como fadiga, alterações de sono e apetite, ganho de peso, capacidade de concentração e também no aspecto psicológico, com uma insegurança com o diagnóstico, medo de uma possível recidiva ou metástases e falta de apoio médico ou até mesmo familiar, conclui se então que essa reclassificação deve influenciar positivamente na qualidade de vida desses pacientes que teriam o diagnóstico de câncer e agora não o terão mais.

Referências Bibliográficas

1 –Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et.al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2015, American Thyroid Association, vol.26(nº1),1-133, 2016.

2 – Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.2013; vol. 79 (nº 6) Nov/Dez 2013.

3 –Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

4- Walts AE, Mirocha JM, Bose S. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC): histological features, BRAF V600E mutation, and lymph node status. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, vol.141 (nº10): 1749-56. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

5 - Das DK. Age of patients with papillary thyroid carcinoma: is it a key factor in the development of variants? Gerontology; vol.51(nº3):149-54; S. Karger AG, Basel,2005.

6- Nikiforov YE; Seethala RR; Tallini G; et.al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncology, vol.2(nº 8):1023-1029, 2016.

7 - Junior JRN, Angelis EC, Lima ENP. Qualidade de vida relacionado à voz e à deglutição, a curto prazo, em pacientes submetidos à radioiodoterapia por carcinoma diferenciado de tireoide. Revista CEFAC vol.17(nº2):396-408, 2015.

8 - Sung TY, Shin YW, Kee HN. Psychological impact of thyroid surgery on patients with well-differentiated papillary thyroid cancer. Quality of Life Research,Vol. 20(Nº 9) pp. 1411-1417. Springer Science+Business Media B.V. 2011.

9 -Tagay S,Herpertz S, Langkafel M, et.al. Health-related quality of life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. Quality of Life Research, vol.15: 695–703. Springer,2006.

10- Germano CMR, Bonato D, Maion VH.Possíveis novos determinantes da qualidade de vida de pacientes com câncer de tireoide tratado: um estudo qualitativo. Ciência & Saúde Coletiva, vol.21(nº 8):2451-2462, 2016

11- Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et.al. The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. Thyroid Vol.25(Nº 9), 2015 Mary Ann Liebert.

12-Likhterov I, Osorio M, Moubayed SP, et.al. The Ethical Implications of the Reclassification of Noninvasive Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid Vol.26(Nº 9), 2016, Mary Ann Liebert.

13- Singer S, Jordan S, Locati L, et al. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer – phase III. Endocrine related cancer Apr; Vol.24(nº4):197-207, 2017.

14- Applewhite M, James B, Kaplan S, et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. World Jornal of Surgery, vol.40: 551–561, 2016.

15-Gamper M, Sztankay M. Lebensqualität und psychische Belastungen von Schilddrüsenkrebspatienten. Onkologe Vol. 21. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

16- Campos N, Cardoso L, Tanios R, et al. Risk factors for incidental parathyroidectomy during thyroidectomy. Brazilian Journal Otorhinolaryngology Vol.78 (nº1), 2012.

Centro Universitário Serra Dos Órgãos
UNIFESO

Desafios Das Novas Faculdades De Medicina: O Fechamento De Leitos Pelo Sus

The Challenges Of The New Faculties Of Brazilian Medicine In Face Of The Closure Of Beds By The Sus

Daniel H. I. Lima

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Flávio Eduardo Frony Morgado

Teresópolis-RJ
2017

RESUMO

Introdução: O tema do presente estudo é os desafios das novas faculdades de medicina brasileira em face do fechamento de leitos pelo SUS. **Objetivo:** Nesse sentido, tem-se por objetivo discorrer sobre a área de formação médica brasileira que está sendo fomentada pela legislação atual, destacando-se a lei que trata do Programa Mais Médicos, bem como diversas Portarias expedidas pelos Ministérios da Educação e Saúde que estabelecem critérios para a abertura de novas vagas de medicina e certificação de hospitais de ensino. **Métodos:** A metodologia do presente estudo se traduz numa pesquisa bibliográfica, de natureza qualitativa, bem como exploratória, de natureza quantitativa, apresentando considerações quanto ao tema escolhido e dados estatísticos probatórios do fenômeno escolhido para estudo. **Resultados:** Nota-se o aumento da razão médico/habitante e abertura de escolas de medicina que se contrapõem à diminuição da quantidade de leitos de internação hospitalar, o que prejudica o cumprimento do número mínimo exigido de cinco leitos SUS por aluno. **Conclusões:** Pode-se concluir que se tem aberto novas escolas médicas em desacordo com as exigências do MEC e que o panorama geral caminha em direção contrária às necessidades da população, pois a proposta de levar novos médicos às áreas carentes desses profissionais não pode ser atingida, uma vez que eles retornam aos grandes centros onde se encontram os leitos.

Descritores: Faculdade. Medicina. Fechamento. Leitos. Hospitalares. SUS.

ABSTRACT

Introduction: The theme of the present study is the challenges of the new faculties of Brazilian medicine in face of the closure of beds by the SUS. **Aim:** In this sense, the objective is to discuss the area of Brazilian medical education that is being fomented by the current legislation, standing out the law that deals with the Program More Doctors, as well as several Ordinances issued by the Ministries of Education and Health that establish criteria For the opening of new medical posts and certification of teaching hospitals. **Methods:** The methodology of the present study is translated into a bibliographical research, qualitative as well as exploratory, of quantitative nature, presenting considerations on the chosen theme and statistical data of the chosen phenomenon for study. **Results:** It is possible to notice the increase in the medical / inhabitant ratio and the opening of medical schools that are in opposition to the decrease in the number of hospital admission beds, which hinders compliance with the minimum required number of five SUS beds per student.

Conclusions: It can be concluded that new medical schools have been opened in disagreement with the requirements of the MEC and that the general panorama is moving contrary to the needs of the population, since the proposal to take new physicians to the needy areas of these professionals can not be reached, Once they return to the large centers where the beds are found.

Key words: Faculty. Medicine. Closing. Beds. Hospitalares. SUS.

8 1-iNTRODUÇÃO

O Brasil é, na atualidade, o país com mais escolas de medicina no mundo inteiro, ultrapassando a Índia, que possui uma população 7 vezes maior que a brasileira. Até o final de 2018, o número de ingressantes nas faculdades brasileiras, segundo a Lei dos Mais Médicos, deve ser de 27 mil ao ano.

O Programa Mais Médicos foi instituído no Brasil pela Lei n° 12.871 de 22 de outubro de 2013, como uma proposta para avançar na solução dos problemas da Atenção Primária a Saúde (APS) no Sistema Único de Saúde (SUS), com medidas que intervêm na formação, na estrutura e no provimento de médicos nos serviços de APS.

Comentam Sousa et al., (2015) que tem-se como evidente a incompatibilidade no Brasil entre o atual modelo de prática médica e o acesso universal e equitativo da população aos serviços de saúde. Nesse sentido, o Programa Mais Médicos constrói medidas estruturantes para aprimorar a formação médica e responde à legislação do SUS, que ordena novas práticas como os locais de abertura de novas vagas de graduação de medicina, exigindo a adequação dos currículos às novas Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) definidas pelo Conselho Nacional de Educação (CNE). A Lei também aponta para mudanças nas residências médicas, tornando necessária a realização de 1 a 2 anos do Programa de Residência em Medicina Geral de Família e Comunidade para ingresso nos demais programas de Residência Médica, exceto programas de acesso direto (Genética Médica, Medicina do Tráfego, Medicina do Trabalho, Medicina Esportiva, Medicina Física e Reabilitação, Medicina Legal, Medicina Nuclear, Patologia e Radioterapia).

Nesse sentido, para garantir a qualidade da formação médica, que requer uma estrutura mínima na cidade sede da nova escola, foram publicadas Portarias Normativas pelo Ministério da Educação (MEC) estabelecendo as normas para autorização de novos cursos de medicina e ampliação do número de vagas nos já existentes, destacando-se a que determina o número de leitos disponíveis SUS - número de leitos do Sistema Único de Saúde - por aluno em quantidade maior ou igual a 5.

Em contrapartida, no Brasil há uma tendência à diminuição de leitos gerais de internação hospitalar em detrimento de outras modalidades de atendimento, como os serviços de internação parcial e os tratamentos ambulatoriais, também contemplados no

âmbito do SUS. Entre 1990 e 2008 o Brasil perdeu 188.845 leitos hospitalares, com cerca de 45 mil deles desativados à partir do ano 2000. De 2006 a 2016 o Brasil perdeu 29.547 leitos hospitalares.

Desse modo, o tema do presente estudo se baseia na análise das exigências feitas pelo Ministério da Educação para autorização de funcionamento do curso de medicina que estabelece a existência de um número mínimo de 5 leitos SUS por aluno, em contraponto ao fato de que no Brasil constata-se o fechamento desenfreado de leitos do SUS.

2-OBJETIVOS

9 OBJETIVO GERAL

Nesse sentido, tem-se como objetivo geral avaliar o grande número de escolas médicas abertas recentemente sob a óptica da exigência pelo Ministério da Educação de um número mínimo de leitos SUS por aluno em um cenário de fechamento de leitos no país.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos pretende-se: conhecer a situação atual dos cursos de medicina do Brasil e da quantidade de médicos no país; identificar os critérios de avaliação e de certificação das escolas de medicina do Brasil pelo Ministério da Educação; avaliar o aumento do número de escolas médicas no Brasil; relacionar as exigências estruturais à realidade do país; analisar o panorama geral atual de número de leitos com intuito de avaliar a aplicabilidade dessas exigências, bem como a qualidade da formação médica.

Dessa forma, espera-se compreender a pretensão do aumento do número de profissionais médicos brasileiros, que depende de novas escolas médicas ofertados por Instituições de Ensino Superior - IES - integrantes do Sistema Federal de Ensino, uma vez que as condições para abertura dessas escolas incluem exigências de um determinado número de leitos mínimos por aluno e, portanto, não se coadunam com a realidade brasileira onde ocorre drástica redução de leitos gerais de internação hospitalar.

3- MÉTODOS

A metodologia do presente estudo se traduz numa pesquisa bibliográfica, qualitativa, bem como exploratória e quantitativa, onde procurou-se correlacionar considerações e dados estatísticos para fins de demonstração da realidade da área de formação médica no país, não descuidando de tratar da legislação correlata. Bem como observar o panorama geral dos leitos hospitalares no país a fim de entender a relação das necessidades da população, das leis em questão e do que tem ocorrido na prática.

4-DESENVOLVIMENTo

Em todas as universidades do país, o curso de medicina é quase sempre o mais disputado. O censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 2010 aponta que nenhuma outra área é tão vantajosa em termos financeiros quanto à medicina. Os médicos têm os maiores salários e a menor taxa de desemprego entre profissionais com nível superior: 0,7%. A taxa de desocupação é baixa, a renda média é elevada e 42% dos profissionais possuem dois empregos ou mais, fixando-se em grandes cidades. Há déficit de profissionais nos pequenos municípios e elevada concentração nos grandes e médios centros urbanos.

O aluno do curso de medicina passa por dois momentos distintos durante a graduação uma vez que, nos quatro primeiros anos ele cursa as disciplinas obrigatórias e eletivas, e no 5º e 6º ano, o aluno entra no período de estágios práticos em regime de internato, em hospitais, centros de saúde ou em unidades de atendimento básico. Esse período de estágio curricular obrigatório consiste no treinamento em serviço.

O curso de graduação em medicina, no Brasil, é oferecido na modalidade presencial, por instituições públicas (federais, estaduais e municipais) e privadas (com e sem fins lucrativos) de educação superior. Tem carga horária mínima obrigatória de 7.200 horas letivas e limite mínimo para integralização de 6 anos, além de desdobrar-se nas áreas de: Atenção à Saúde, Gestão em Saúde e Educação em Saúde, conforme o estabelecido na Resolução da Câmara de Educação Superior (CES)/Conselho Nacional

de Educação nº 3, de 20 de junho de 2014, que “Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina, e dá outras providências”.

Segundo o art. 3º das DCN do curso de graduação em medicina o graduado terá:

> Formação geral, humanista, crítica, reflexiva e ética, com capacidade para atuar nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde, nos âmbitos individual e coletivo, com responsabilidade social e compromisso com a defesa da cidadania, da dignidade humana, da saúde integral do ser humano e tendo como transversalidade em sua prática, sempre, a determinação social do processo de saúde e doença.

Dados divulgados em 2010 pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) revelaram que, de 2000 a 2009, o número de médicos cresceu em ritmo mais acelerado que o da população brasileira, a quantidade de médicos aumentou 27%, ou seja, de 260.216 para 330.825, resultando na média nacional de um médico para o grupo de 578 habitantes, índice que se aproxima do norte-americano (1 para 411 pessoas).

O estudo intitulado Demografia Médica no Brasil, realizado por pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP com o apoio do Cremesp e do CFM (2015) afirma que, em outubro de 2015, o Brasil contava com 399.692 médicos e uma população de 204.411.281 habitantes, o que corresponde à razão de 1,95 médico por 1.000 habitantes. O Brasil possui taxa não tão distante de países como Estados Unidos, com 2,5 médicos por 1.000 habitantes; Canadá, com 2,4; Polônia, com 2,2; e Japão, com 2,0. Observa-se na Argentina 3,2 e em Portugal e Espanha uma proporção de 4 médicos por mil habitantes.

Também em outubro de 2015, o número de registros de médicos nos Conselhos Regionais de Medicina (CRM) chegava a 432.870, o que significa 2,11 médicos por 1.000 habitantes. A diferença de 33.178 entre o número de médicos e o de registros de médicos refere-se às inscrições secundárias de profissionais registrados em mais de um Estado da federação.

Ano	Registros de médicos	População brasileira
1910	13.270	–
1920	14.031	30.635.605
1930	15.899	–
1940	20.745	41.236.315
1950	26.120	51.944.397
1960	34.792	70.992.343
1970	58.994	94.508.583
1980	137.347	121.150.573
1990	219.084	146.917.459
2000	291.926	169.590.693
2010	364.757	190.755.799
2015	432.870	204.411.281

Figura 1 - Evolução do número de registros de médicos e da população brasileira entre 1910 e 2015. Fonte: Scheffer M.et al., Demografia Médica no Brasil, 2015.

Conforme o estudo Demografia Médica no Brasil (2015), ao longo dos anos, a evolução da razão médico por 1.000 habitantes cresce de forma linear e constante, passando de 1,15 médico por 1.000 habitantes em 1980 para uma razão de 2,11 em 2015. Já a taxa de crescimento da população diminui, passando de 13,5% em 1985 para 5,4% em 2014, considerando períodos de cinco anos. A taxa de crescimento do número de médicos, por sua vez, começa com 30,4% em 1985, caindo para 10,5% em 2010 e subindo para 14,9% em 2015. Cabe observar que entre 1980 e 2010 houve diminuição no ritmo de crescimento da população em função da fertilidade declinante e da expectativa de vida crescente. O Brasil contava, em outubro de 2015, com 257 escolas médicas, sendo 69 delas abertas após o ano de 2010.

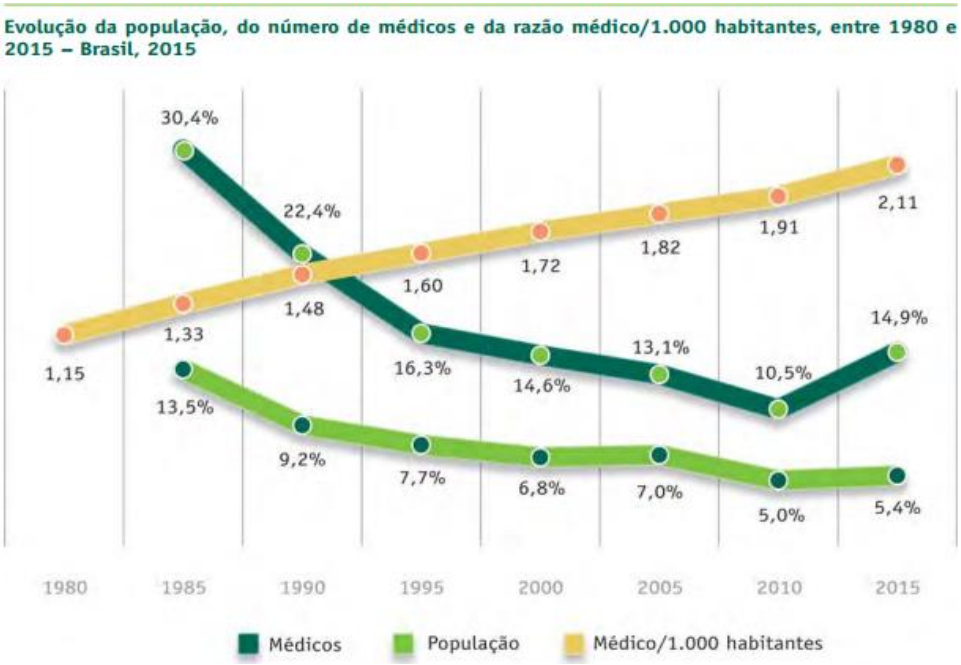


Figura 2 - Evolução da população, do número de médicos e da razão médico/1.000 habitantes, entre 1980 e 2015. Brasil, 2015. Fonte: Scheffer M. et al., Demografia Médica no Brasil 2015.

Continua o estudo afirmando que, apesar de o Brasil ter razão nacional de 2,11 médicos por 1.000 habitantes, as desigualdades de distribuição de médicos são imensas, seja entre as unidades da federação, seja entre as capitais e os interiores, seja comparando agrupamentos de municípios por estratos populacionais. As regiões Norte (1,09 médico por 1.000 habitantes) e Nordeste (razão de 1,3) estão abaixo da razão nacional. Fazem parte dessas duas regiões as unidades da federação com menor número de médicos em relação à população. Nos sete Estados do Norte, a razão varia de 0,91 a 1,51 médico por 1.000. No Nordeste, o Estado do Maranhão tem a menor razão do país, com 0,79 médico por 1.000 moradores. As outras três regiões têm razão médico/habitante acima da média nacional. A região Sudeste conta com o maior número de médicos por 1.000 habitantes, 2,75, acima da região Sul com 2,18, e da Centro-Oeste com 2,20. Quando se comparam as unidades da federação, o Distrito Federal tem 4,28 médicos por 1.000 habitantes, seguido do Estado do Rio de Janeiro, com razão de 3,75. O Estado de São Paulo vem em terceiro lugar, com razão de 2,7, seguido do Espírito Santo, com 2,24

médicos por 1.000 habitantes. No outro extremo, estão Estados do Norte e Nordeste com menos de 1,6 médico por 1.000 habitantes.

Contudo, apesar do país possuir cerca de 400 mil médicos formados, no qual pouco mais de 300 mil exercem a profissão, nada menos que 700 municípios – ou 15% do total – não possuem um único profissional de saúde. Em outros 1,9 mil municípios, 3 mil candidatos a paciente disputam a atenção estatística de menos de um médico por pessoa.

Segundo o Conselho Federal de Medicina (2015) do início de 2003 a 2015, a quantidade de cursos particulares de medicina no Brasil mais do que dobrou em relação ao ritmo de abertura de estabelecimentos públicos. O número de escolas privadas passou de 64 para 154, enquanto no mesmo período as unidades de gestão estatal subiram de 62 para 103.

Os dados integram o levantamento Radiografia das Escolas Médicas do Brasil, organizado pelo Conselho Federal de Medicina, o qual serve como alerta para o problema do crescimento desgovernado e sem qualidade que afeta o sistema formador de futuros médicos no país. Em números totais, o volume de escolas médicas no Brasil também mais que dobrou. O volume saltou de 126 cursos (públicos e privados, grupo no qual estão inseridas instituições classificadas como municipais, mas que cobram mensalidades de seus alunos) para os atuais 257, que respondem pelo preparo de 23 mil novos médicos todos os anos.

O Conselho Federal de Medicina afirma que, do total de 257 cursos em atividade no país, 69% estão nas Regiões Sudeste e Nordeste. O número de leitos por aluno é um fundamental e importante indicador de infraestrutura uma vez que, a prática é fundamental no ensino da medicina. O MEC exige e recomenda que o número de leitos SUS por aluno na cidade sede da escola médica corresponda a um número maior ou igual a 5. No Estado de São Paulo, o número de leitos SUS por aluno é de 7,58 e em Minas Gerais, Espírito Santo e Tocantins o número de leitos está abaixo do exigido. Dos 42 municípios que receberam escolas médicas de 2013 a julho de 2015, 60% não atendem ao critério de 5 leitos do Sistema Único de Saúde para cada aluno de medicina matriculado.

Entretanto, o ex-ministro da educação, Renato Janine Ribeiro, rebateu as críticas feitas pelo Conselho Federal de Medicina sobre as exigências para a criação de cursos de medicina tendo em vista que, de acordo com o CRM, 25 escolas não atendem ao critério de 5 leitos do Sistema Único de Saúde para cada aluno de Medicina matriculado.

Janine ressaltou que a exigência é ter, na região de saúde (que pode reunir mais de um município), pelo menos cinco leitos do SUS por aluno e três estudantes por equipe de atenção básica, além de serviços de urgência e emergência ou pronto-socorro, o que significa que, dentro de uma distância razoável, onde se possa fazer o deslocamento com rapidez, pode ser utilizada a estrutura de saúde existente na região.

Categoria Administrativa	Nº de cursos médicos	%
1. Pública	**111**	**43,18**
1.1. **Federal**	71	27,62
1.2. **Estadual**	32	12,45
1.3. **Municipal**	8	3,11
2. Privada	**146**	**56,82**
Brasil	**257**	**100**

Figura 3 - Administração das escolas médicas no Brasil-2015. Fonte: Escolas Médicas http://www.escolasmedicas.com.br/estat.php - categorias ajustadas.

Na atualidade, o Brasil ocupa a segunda posição entre os países do mundo com maior oferta de cursos médicos. Posiciona-se entre os dois países mais populosos do mundo, China e Estados Unidos e apresentava, já em 2014, cerca de uma centena de escolas médicas a mais que ambos. Os Estados de São Paulo (44) e Minas Gerais (39) se sobressaem, apresentando o maior número de cursos, o que não causa estranheza posto que são os de maior população (44,45 e 20,88 milhões de habitantes, respectivamente, estimados pelo IBGE em 3 de agosto de 2015). O Rio de Janeiro fica em 3º lugar, com 19 escolas médicas.

Figura 4 - Situação dos cursos médicos: Total de cursos por Unidade Federativa – Brasil, 2015. Fonte: Escolas Médicas http://www.escolasmedicas.com.br/estat.php.

Região	Número de escolas	Número de vagas
Sudeste	107	10577
Nordeste	63	5553
Sul	41	3449
Centro-oeste	24	1917
Norte	22	1787

Figura 5 - Escolas médicas por região. Fonte: CFM, até julho de 2015.

A regularidade dos cursos de graduação oferecidos pelas instituições de ensino superior no Brasil decorre da posse do ato autorizativo pertinente - autorização, reconhecimento ou renovação de reconhecimento -, emitido pela autoridade do Estado de que se trate: no nível federal, o Ministério da Educação, para todas as instituições públicas federais e privadas; no nível estadual ou municipal, pela Secretaria de Educação, ou órgão designado, da respectiva unidade federativa.

Quanto aos hospitais de ensino, técnicos dos Ministérios da Educação e da Saúde estabelecem critérios para a certificação. Tais critérios estão contidos em diversas Portarias, destacando-se a de nº 2.400/2007, promulgada com a determinação dos requisitos para que a instituição possa ser considerada como unidade de ensino. Estes

requisitos foram divididos em cinco dimensões: atenção à saúde, ensino, pesquisa, tecnologia e gestão. No art. nº 7 da referida Portaria estão relacionadas todas as exigências necessárias para a obtenção desta certificação com validade para dois anos que deverá ser renovada após o período:

> I - Oferecer, em caráter permanente e contínuo, pelo menos uma área integral do Internato para todos os alunos de um curso de Medicina, além de atividades curriculares para alunos de pelo menos dois outros cursos de graduação na área da saúde. Os hospitais especializados que não dispuserem de Internato deverão oferecer curso de pós-graduação *stricto sensu* devidamente reconhecido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES);
>
> II - Oferecer programas de Residência Médica credenciados pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) com número mínimo de vagas para novos Médicos Residentes definido do Anexo III desta Portaria, em pelo menos duas áreas básicas (Cirurgia Geral, Clínica Médica, Obstetrícia/ Ginecologia, Medicina de Família e Comunidade ou Pediatria);
>
> III - Garantir acompanhamento diário por Docente ou Preceptor para os estudantes de graduação e para os Residentes;
>
> IV - Dispor de projeto institucional próprio ou da instituição de ensino superior, à qual o hospital for vinculado, para o desenvolvimento de atividades regulares de pesquisa e avaliação tecnológica;
>
> V - Dispor de mecanismos de gerenciamento das atividades de ensino e de pesquisa desenvolvidas no hospital;
>
> VI - Dispor de instalações adequadas ao ensino com salas de aula e recursos audiovisuais
>
> VII - Dispor ou permitir acesso à biblioteca atualizada e especializada na área da saúde, com instalações adequadas para estudo individual e em grupo e acesso a bancos de dados;
>
> VIII - Ter constituídas, em permanente funcionamento, diversas comissões assessoras obrigatórias pertinentes a instituições hospitalares;
>
> IX - Desenvolver atividades de vigilância epidemiológica, hemovigilância, farmacovigilância, tecnovigilância em saúde, vigilância em saúde do trabalhador e padronização de medicamentos;
>
> X - Dispor de programa de capacitação profissional por iniciativa própria ou por meio de convênio com instituição de ensino superior (IES);

> XI - Participar das políticas prioritárias do Sistema Único de Saúde e colaborar ativamente na constituição de uma rede de cuidados progressivos à saúde, estabelecendo relações de cooperação técnica no campo da atenção e da docência com a rede básica, de acordo com as realidades locorregionais;
>
> XII - dedicar um mínimo de 60% da totalidade dos leitos ativos e do total dos procedimentos praticados ao Sistema Único de Saúde e os hospitais públicos devem assumir o compromisso de ampliar gradualmente este número de leitos até atingir 100%, num prazo de dois anos;
>
> XIII - Regular e manter sob a regulação do gestor local do SUS os serviços conveniados ou contratados, de acordo com as normas operacionais vigentes no SUS;
>
> XIV - Estar formalmente inserido no Sistema de Urgência e Emergência locorregional;
>
> XV - Desenvolver ações compatíveis com a Política Nacional de Humanização do Sistema Único de Saúde;
>
> XVI - Garantir mecanismos de participação e controle social no hospital, possibilitando representação docente, discente, de funcionários e de usuários;
>
> XVII - Comprovar sua inclusão em programa de qualificação da gestão que cumpra o disposto pelo Ministério da Saúde e as demais esferas do SUS.

Em 2013, quando do lançamento do Programa Mais Médicos pela Medida Provisória 621, depois efetivamente instituído pela Lei nº 12.871/2013, anunciou-se que a partir da nova legislação a expansão da graduação em medicina, quanto a projetos de novos cursos médicos privados, observaria critérios de relevância e necessidade social e teria em conta a estrutura dos serviços de saúde dos municípios para viabilizar a realização das atividades práticas da formação médica.

Assim, foi determinada a ampliação de mais 11,5 mil novas vagas em cursos de Medicina até 2017 e 12 mil vagas para formação de especialistas até 2020.

O artigo 4º da Lei nº 12.12.871/2013 (Programa Mais Médicos) determina que o funcionamento dos cursos de medicina seja sujeito à efetiva implantação das Diretrizes Curriculares Nacionais definidas pelo Conselho Nacional de Educação. Em seu parágrafo 1º tal artigo afirma que ao menos 30% da carga horária do internato médico na

graduação serão desenvolvidos na Atenção Básica e em Serviço de Urgência e Emergência do SUS, respeitando-se o tempo mínimo de 2 anos de internato, a ser disciplinado nas Diretrizes Curriculares Nacionais.

Desse modo, para garantir o aumento de vagas nestes cursos e a ampliação do número de vagas em programas de Residência Médica no país foram publicadas Portarias Normativas estabelecendo as normas para autorização de novos cursos de medicina e ampliação do número de vagas nos já existentes.

No mesmo sentido dispõe os artigos 12 e 13 da Portaria Normativa Nº 10, do Ministério da Educação, de 6 de maio de 2016, que trata sobre procedimentos de alteração no número de vagas de cursos de graduação, ofertados por Instituições de Ensino Superior - IES - integrantes do Sistema Federal de Ensino, por meio de aditamento de atos autorizativos:

> Art. 12. São requisitos para o aumento de vagas exclusivamente para o curso de Medicina, além do disposto no artigo anterior, cumulativamente:
>
> I – CC igual ou superior a 4 (quatro), calculado até cinco anos anteriores ao ano do pedido de aditamento;
>
> II – apresentação de plano para implantação de programas de residência médica com número de vagas equivalentes ao número de vagas autorizadas para o curso de graduação em Medicina, nos termos da Lei n º 12.871, de 22 de outubro de 2013;
>
> III – Termo de Compromisso, assinado pelo dirigente máximo da IES, obrigando-se a ofertar número de vagas de Residência Geral em Medicina de Família e Comunidade equivalente ao número de vagas que se pretende aumentar;
>
> IV – manifestação favorável do Ministério da Saúde - MS, nos termos do art. 13
>
> Art. 13. A análise do pedido de aumento de vagas para cursos de Medicina observará, necessariamente, a estrutura de equipamentos públicos e programas de saúde existentes e disponíveis no município de oferta do curso, observando os seguintes critérios:
>
> I - número de leitos do Sistema Único de Saúde - SUS disponíveis por aluno em quantidade maior ou igual a cinco;

> II - existência de Equipes Multiprofissionais de Atenção Domiciliar - EMAD;
>
> III - número de alunos por Equipe de Atenção Básica – EAB menor ou igual a três;
>
> IV - existência de leitos de urgência e emergência ou Pronto Socorro; V - grau de comprometimento dos leitos do SUS para utilização acadêmica;
>
> VI - existência de, pelo menos, três Programas de Residência Médica nas especialidades prioritárias;
>
> VII - adesão pelo município ao Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade na Atenção Básica - PMAQ;
>
> VIII - existência de Centro de Atenção Psicossocial - CAPS; e IX - hospital de ensino ou unidade hospitalar com mais de 80 (oitenta) leitos, com potencial para ser certificado como hospital de ensino, conforme legislação de regência.

Quanto aos estudantes, os mesmos são submetidos à avaliação progressiva ou seriada instituída pela lei 12.871, do Programa Mais Médicos para verificação do desempenho dos alunos no 2º, 4º e 6º anos dos cursos médicos de todo o país, que ingressaram nas IES em 2015 conforme Diretrizes Curriculares Nacionais homologadas em 2014. A lei prevê exame bianual, ou progressivo, do aluno do curso de medicina com instrumentos e métodos capazes de avaliar os conhecimentos, habilidades e atitudes dos estudantes. Essa avaliação é elaborada pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP)/MEC com o intuito de promover atitude formativa no aluno, fornecendo-lhe subsídios para que compreenda seu próprio processo de aprendizagem e as competências que deve desenvolver.

No Brasil, segundo La Forgia; Coutollenc (2008) há uma tendência à diminuição de leitos gerais de internação hospitalar em detrimento de outras modalidades de atendimento, como os serviços de internação parcial e os tratamentos ambulatoriais, também contemplados no âmbito do SUS. A falta de leitos hospitalares gerais resulta, por exemplo, em um gargalo na porta de saída da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e atraso na transferência de pacientes em condições de alta.

O Conselho Federal de Medicina credita a diminuição dos leitos à má gestão da saúde pública brasileira. “Há um subfinanciamento crônico da saúde no país. Experiências internacionais mostram que são necessários 70% de gasto sanitário, mas no Brasil essa porcentagem chega a apenas 45%.”

Conforme o Conselho Federal de Medicina (2011), entre 1990 e 2008 o Brasil perdeu 188.845 leitos hospitalares, sendo que cerca de 45 mil deles foram desativados a partir de 2000. No período, em números absolutos, as regiões mais prejudicadas foram, por ordem, Sudeste (-122.416 leitos); Sul (-37.212); Nordeste (-25.702); Centro-Oeste (-14.160); e Norte (-1.442). Em 2008, o total de leitos era de 347.102 (menor que os 489.290, em 2000, e os 533.947, em 1990). Entre 2008 e 2011, outros 17 mil leitos foram desativados. A diferença com relação a 1990 é de 203.066 leitos a menos. O Sudeste, que perdeu 131.013 leitos, foi a região mais prejudicada. Logo em seguida, vem o Sul (-38.146 leitos), o Nordeste (-22.309 leitos) e o Centro-Oeste (-15.399 leitos). A única região com variação positiva foi o Norte (+3.213 leitos), mas parte desse resultado vem da incorporação do Tocantins à região. Destaca-se que a desativação progressiva dos leitos ocorreu, principalmente, no setor privado conveniado ao SUS. O enfraquecimento da rede complementar se deve à insatisfação dos estabelecimentos com os baixos valores praticados pela Tabela SUS, além do crescente aumento da população coberta por planos de saúde, que passou a ser a principal clientela dessas unidades.

Analisando-se os últimos 10 anos (2006-2016), o Brasil perdeu 29.547 leitos hospitalares, conforme dados obtidos no site do Ministério da Saúde (MS) pelo Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES):

TABELA DATASUS DE NÚMERO DE LEITOS NO BRASIL						
	DEZEMBRO DE 2006			**DEZEMBRO DE 2016**		
Região	**Leitos existentes**	**Leitos SUS**	**Leitos Não SUS**	**Leitos existentes**	**Leitos SUS**	**Leitos Não SUS**
Norte	29436	23326	6110	31545	24342	7203
Nordeste	124039	107480	16559	114733	93815	20918
Sudeste	201344	140435	60909	181220	113984	67236

Sul	74691	54879	19812	73706	51514	22192
Centro-Oeste	37986	27803	10183	36745	24150	12595
Total	**467496**	**353923**	**113573**	**437949**	**307805**	**130144**

Figura 6 - Quantidade de leitos existentes segundo Região Demográfica. Fonte: Datasus.gov.br, 2017, adaptado pelo autor.

Segundo o Ministério da Saúde, a redução de leitos hospitalares decorre de sua substituição pela atenção ambulatorial ou domiciliar, a qual é uma tendência mundial particularmente em áreas nas quais o avanço da medicina propiciou ou uma redução significativa do tempo de permanência hospitalar, como nas cirurgias realizadas por vídeo, ou na possibilidade de tratamento fora do ambiente hospitalar, em hospitais-dia, ambulatórios ou em domicílio.

Os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) comprovam essa tendência. Pelo organismo internacional, será possível verificar o caso do Reino Unido, que serve de exemplo para o SUS. Entre 2003 e 2012, o número de leitos hospitalares do país caiu 26%, passando de 3,95 por 1.000 habitantes para 2,91 por 1.000 habitantes. No caso do Canadá, outra possível referência, o indicador passou de 3,4 para 2,7, entre 2008 e 2010. Outros exemplos são diversos. Diante desse processo, a entidade deixou recentemente de trabalhar com uma referência fixa e sugerida de quantidade de leitos pelo número de habitantes. No caso brasileiro, uma parcela significativa da diminuição de leitos hospitalares se deu pela saída dos pacientes atendidos pela saúde mental dos chamados manicômios, muitos vivendo ali como moradores por décadas e, enfim, podendo ser cuidados em liberdade. Soma-se a isso, a tecnologia que diminuiu o tempo de internação dos pacientes. Procedimentos que necessitavam de internação hoje são feitos em ambiente ambulatorial, como é o caso da vasectomia. Alia-se a esse processo, um grande número de hospitais de pequeno porte espalhados pelo Brasil, que deixaram de realizar internações e passaram a adotar procedimentos ambulatoriais, com objetivo de adequar a escala de produção e financiamento dessas estruturas, atendendo melhor as necessidades regionais.

Em paralelo, corre um processo que tira os hospitais do centro do atendimento. O objetivo é levar estruturas de saúde mais resolutivas e próximas da população. São poucos os pacientes, por exemplo, que precisam ser removidos de uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA) para um hospital. A ação desafoga o pronto-socorro e deixa para os hospitais os casos realmente mais complexos. As UPAs conseguem resolver até 97% dos problemas dos usuários que as procuram sem necessidade de encaminhamento a um hospital. As unidades possuem até 20 leitos e também são equipadas com salas de estabilização, de até 30 leitos, para tratar o paciente. Atualmente, temos 2.550 leitos nas UPAs 24h, com capacidade para atender 77,2 milhões de habitantes. Ainda, reforçam-se as atividades de prevenção e promoção. Nesse aspecto, estudos mostram que localidades com melhor cobertura do Programa Saúde da Família diminuem a quantidade de internações cardiovasculares e de acidentes vasculares cerebrais. Hoje, são 38.151 equipes em atuação em todo o país. Pesquisa recente realizada em mais de dois mil municípios com pelo menos um médico do Programa Mais Médicos mostrou que com o acompanhamento dos profissionais na Atenção Básica já foi possível reduzir em 20% os encaminhamentos para os hospitais[*].

Também nota-se que, apesar da redução do número total de leitos hospitalares no país, há grande crescimento do número de leitos não SUS no Brasil, que passa de 113.573 (24,29%) em 2006 para 130.144 (29,72%) em 2016, demonstrando uma contribuição do setor privado para sanar a necessidade de leitos de internação da população. Todas as regiões do país, exceto a região Norte perderam leitos nesses dez anos, mas junto a isso apresentaram crescimento no número de leitos não SUS disponíveis. Baseando-se nos dados obtidos no DATASUS, tem-se essa tabela ilustrativa da variação do número de leitos em cada região do Brasil.

TABELA DATASUS DA VARIAÇÃO DO NÚMERO DE LEITOS NO BRASIL			
REGIÃO	TOTAL DE LEITOS	LEITOS NÃO SUS	LEITOS SUS
Norte	+7,15%	+17,89%	+4,35%
Nordeste	-7,50%	+26,32%	-12,71%
Sudeste	-9,99%	+10,39%	-18,84%
Sul	-1,32%	+12,01%	-6,13%
Centro-Oeste	-3,27%	+23,69%	-13,14%
Total	-6,32%	+14,59%	-13,03%

Figura 7 – Variação do número de leitos no Brasil. Fonte: Datasus.gov.br, 2017, adaptado pelo autor.

5-DISCUSSÃO

Levando em conta os dados obtidos torna-se clara a questão problemática no que tange à abertura de escolas médicas, com errônea distribuição das mesmas e o nítido descumprimento das exigências para escolha da cidade sede da escola.

Observa-se no país o aumento desenfreado de cursos de medicina, passando de 126 cursos em 2003 para 257 em 2015, com consequente aumento do número de médicos, concomitantemente à redução do número de leitos gerais no país, que passou de 467.496 em 2006 para 437.949 em 2016, uma diminuição de 6,32%.

O aumento do número de médicos é superior ao aumento da população, tornando cada vez maior a razão médico/habitante. Mas por que então se fala constantemente em falta de médicos? A resposta para essa pergunta se dá na má distribuição das escolas médicas e consequente má distribuição dos profissionais, além da falta de recursos e incentivo ao trabalho nas pequenas cidades.

Uma vez que 60% dos 42 municípios das novas escolas médicas não cumprem a exigência do número mínimo de 5 leitos SUS na cidade por aluno e que o ex-ministro da educação demonstra nova interpretação da lei, dizendo que o número de leitos tem que ser atingido na região e não na cidade, justificando o fato de 25 escolas médicas estarem em desacordo com a lei, fica nítido o descaso com a formação desses médicos e a falha em garantir que o objetivo da lei seja cumprido, pois a intenção da mesma é levar novos médicos às cidades carentes desses profissionais, instaurando uma faculdade e fazendo com que os novos médicos formados se estabeleçam ali. Mas como isso pode ser feito se não há leitos para esses profissionais darem continuidade ao cuidado? Não pode ser feito, então o profissional formado nessas pequenas cidades sem a adequação do número de leitos, migra para os grandes centros e contribui para a saturação do mercado, a falta crônica de médicos no interior e a necessidade da superespecialização nos grandes centros que culmina na falta de médicos generalistas e no déficit de médicos na atenção primária.

O Ministério da Saúde afirma que a redução do número de leitos se dá pela mudança da prática médica, já que cada vez mais o atendimento se torna ambulatorial e preventivo, somado à reforma psiquiátrica que acabou com os leitos dos manicômios, porém os números obtidos mostram claramente o aumento do número de leitos privados em absolutamente todas as regiões do país. O que vemos é a nítida privatização dos serviços no Brasil, no aumento dos leitos privados e na abertura de escolas médicas privadas, já que o governo não sustentou os leitos, e declina incessantemente em quantidade.

É preocupante a abertura dessas escolas sem a mínima estrutura para a formação adequada dos médicos, pois a vivência prática é essencial ao estudante e não há exame teórico que seja suficiente para a avaliação real da capacidade do estudante na prática médica, com isso a avaliação seriada ou progressiva proposta para os 2°, 4° e 6° anos é mais uma maneira de mascarar as falhas cometidas e ainda trazer a possibilidade das escolas médicas se tornarem meros cursos preparatórios para essas avaliações teóricas, minimizando a importância da medicina centrada no ser humano, com ênfase no cuidado integral, na vivência e na prática médica.

A questão discutida é de extrema relevância, pois ela afeta mais do que estudantes de medicina em formação, afeta toda a população brasileira, que pode se tornar carente de bons médicos e refém da saúde suplementar, e afeta a estrutura da medicina, que por competição de mercado precisa superespecializar-se cada vez mais, lidando com fragmentos do paciente e deixando de lado o fato dele ser um ser humano completo.

6-CONCLUSÃO

A expansão da graduação em medicina no Brasil é expressiva, destacando-se o lançamento do "Programa Mais Médicos" pela Medida Provisória 621, depois efetivamente instituído pela Lei nº 12.871/2013. Assim, foi determinada a ampliação de mais 11,5 mil novas vagas em cursos de Medicina até 2017 e 12 mil vagas para formação de especialistas até 2020.

Para garantir o aumento de vagas nestes cursos e ampliar o número de vagas em programas de Residência Médica no país foram publicadas Portarias Normativas estabelecendo as normas para autorização de novos cursos de medicina e ampliação do número de vagas nos já existentes. Das várias exigências contidas nas duas Portarias Normativas, destacam-se as que determinam o número de leitos disponíveis por aluno maior ou igual a 5, vínculo da IES com hospital de ensino, existência de hospital com mais de 100 leitos exclusivos para o curso e existência de pelo menos três programas de Residência Médica nas especialidades prioritárias de Clínica Médica, Cirurgia Geral, Obstetrícia/Ginecologia, Medicina de Família e Comunidade ou Pediatria.

Segundo o Conselho Federal de Medicina, o número de leitos por aluno é um fundamental e importante indicador de infraestrutura uma vez que a prática é fundamental no ensino da medicina. Todavia, a tendência à diminuição de leitos gerais de internação hospitalar no Brasil é crescente e, somente nos últimos 10 anos tem-se o total de 29.547.

Dessa forma, novas escolas médicas têm sido abertas em descumprimento das exigências do MEC, uma vez que dos 42 novos municípios que receberam escolas médicas recentemente, 60% não possui o número de leitos mínimos exigidos por aluno, prejudicando a formação desses estudantes carentes de cenários práticos e

impossibilitando que o real objetivo seja cumprido: levar médicos aos pequenos centros carentes desses profissionais. Vê-se no Brasil a tendência à privatização dos serviços, à mercantilização da saúde e à formação de médicos aptos para a medicina teórica que se formam em pequenos centros e migram aos grandes contribuindo para a saturação do "mercado".

O resultado desse panorama geral atual da medicina é o prejuízo irreparável da população que se torna vítima de atendimento precário e da falta crônica de médicos nas áreas mais pobres, mascarada pelo aumento da razão médico/habitante que se dá falsamente pela aglomeração desses profissionais nos grandes centros e capitais dos Estados. Enquanto o governo não agir com seriedade, proibindo o funcionamento de tudo que não está em conformidade com as leis, ao invés de procurar ferramentas de avaliação que mascaram a realidade, o cenário só tende a piorar e a real necessidade da população não será sanada.

7- AGRADECIMENTOS

10 Agradeço aos meus professores, em nome das professoras Leda Jung e Debora Passos da Silva Jones, pela dedicação que fez com que os ensinamentos se tornassem grandes aprendizados. Aos meus familiares, amigos e namorada por compreenderem a ausência e se fazerem combustível para minha perseverança na jornada dura do curso.

11 A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carbonieri F. Chegamos lá! Somos o país que tem mais faculdades de medicina no mundo. Publicado em 02 de abril de 2015.
Disponível em: https://academiamedica.com.br/chegamos-la-somos-o-pais-que-mais-tem-faculdades-de-medicina-mundo/. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

2. Brasil. Lei nº 12.871, de 22 de outubro de 2013. Institui o Programa Mais Médicos, altera as Lei nº 8.745, de 09 de dezembro de 1993 e nº 6.932 de 07 de julho de 1981 e dá outras providências.
Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/Lei/L12871.htm. Acessado em 28 de fevereiro 2017.

3. Kemper ES, Mendonça AVM, Sousa MF. Programa Mais Médicos: panorama da produção científica. Ciência saúde coletiva. Publicado em setembro de 2016.
Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000902785&lng=en. Acessado em 28 de fevereiro de 2017. http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015219.17842016.

4. Brasil. Ministério Da Educação Conselho Nacional De Educação Câmara De Educação Superior Resolução Nº 3, De 20 De Junho De 2014. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais Do Curso De Graduação em Medicina e dá outras providências.
Disponível em: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15874-rces003-14&category_slug=junho-2014-pdf&Itemid=30192. Acessado em 28 de fevereiro 2017.

5. Conselho Federal de Medicina. Falta de leitos e de estrutura de atendimento agravam crise na rede pública. Publicado em 24 de outubro de 2011.

Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&id=22337:falta-de-leitos-. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

6. Gois A, Weber D. Formandos em medicina têm maior renda média. Publicado em 20 de junho de 2012, atualizado em 21 de junho de 2012. Jornal O Globo. Disponível em: https://oglobo.globo.com/sociedade/educacao/formados-em-medicina-tem-maior-renda-media-4954407. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

7. Brasil. Portaria Normativa Nº 10, De 6 De Maio De 2016. Dispõe sobre procedimentos de alteração no número de vagas de cursos de graduação, ofertados por Instituições de Ensino Superior - IES integrantes do Sistema Federal de Ensino, por meio de aditamento de atos autorizativos. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=41221-portaria-normativa-n-10-pdf&Itemid=30192. Acessado em 28 de fevereiro 2017.

8. Conselho Federal de Medicina. CFM divulga dados sobre a concentração de médicos no Brasil. Publicado em 07 de abril de 2010. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=9777&catid=3:portal. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

9. Scheffer, M. Demografia Médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 2015, 284 páginas. ISBN: 978-85-89656-22-1.

10. Conselho Federal de Medicina. No Brasil, número de escolas privadas de Medicina cresce duas vezes mais rápido que o de cursos públicos. Publicado em 25 de agosto de 2015.

Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&id=25689:2015-08-25-12-24-42. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

11. Conselho Federal de Medicina. Radiografia das escolas médicas do Brasil. Publicado em 27 de agosto de 2015.
Disponível em: http://webpainel.cfm.org.br/QvAJAXZfc/opendoc.htm?document=Radiografia%20do%20Ensino%20m%C3%A9dico%2FRadiografia%20do%20Ensino%20m%C3%A9dico.qvw&host=QVS%40scfm73&anonymous=true. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

12. Santos GMD. Número de Leitos por Aluno em Franca. Centro Acadêmico Tomás Novelino. Publicado em 20 de janeiro de 2016.
Disponível em: https://www.camedunifran.com.br/single-post/2016/1/20/N%C3%BAmero-de-Leitos-por-aluno-em-Franca-SP. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

13. Portal Brasil. Monitoramento dos cursos de Medicina está mais rigoroso. Publicado em 26 de agosto de 2015.
Disponível em: http://www.brasil.gov.br/educacao/2015/08/monitoramento-dos-cursos-de-medicina-esta-mais-rigoroso. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

14. Escolas Médicas do Brasil. Estatística. Sem data de publicação. Fonte censo 2007 IBGE.
Disponível em: http://www.escolasmedicas.com.br/estat.php. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

15. Serfiotis A. Relatório. Subcomissão especial para tratar e avaliar sobre os cursos de graduação e pós-graduação de medicina no Brasil e o mercado de trabalho dos

profissionais médicos nas áreas pública e privada em nosso país (carreira médica). Outubro de 2015.
Disponível em: www.camara.gov.br/sileg/integras/1401687.pdf. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

16. e-MEC. Cursos. Sem data de publicação.
Disponível em: http://emec.mec.gov.br/emec/educacao-superior/cursos. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

17. Brasil. Ministérios da Educação e da Saúde. Portaria Interministerial nº 2.400, de 2 de outubro de 2007. Estabelece os requisitos para certificação de unidades hospitalares como Hospitais de Ensino.
Disponível em: :http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2007/GM/GM-2400.htm. Acessado em 28 de fevereiro 2017.

18. La Forgia G, Couttolenc BF. Desempenho hospitalar no Brasil: em busca da excelência. São Paulo: Singular, 2009.

19. Marchiori R. Brasil perde 6 mil leitos por ano. Jornal Gazeta do Povo. Publicado em 11 de setembro de 2012.
Disponível em: http://www.gazetadopovo.com.br/vida-e-cidadania/brasil-perde-6-mil-leitos-por-ano-3il0q1khe02y3hysq42vl5a32. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

20. Oliveira C. Leitos dos hospitais brasileiros são insuficientes e mal distribuídos. Publicado em 25 de outubro de 2011.
Disponível em: http://medicinaufprnoticias.blogspot.com.br/2011/10/leitos-dos-hospitais-brasileiros-sao.html. Acessado em 28 de fevereiro de 2017.

21. DATASUS TABNET.Disponível em http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/leiintbr.def. Acessado em 10 de abril de 2017.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

DIEGO BATISTA E SILVA

Processo histórico da Medicina baseada em evidências e outras áreas de atuação

Historic proccess of evidence based medicina and other actuation 43reas

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em Medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO no ano de 2017

Orientador: Prof. Daniel P. Hernandez

Teresópolis – Rio de Janeiro

2017

RESUMO

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) significa a qualidade do que é evidente ou o caráter de objeto do conhecimento que comporta nenhuma dúvida quanto a sua verdade ou falsidade. É uma área metodológica que questiona, procura, julga e aplica na busca da melhor evidência.

Objetivo: visa esclarecer o processo histórico, reconhecer as personalidades envolvidas no surgimento desse método e as instituições que ajudam a promover suas ideias.

Método: trata-se de uma revisão sistemática de literatura, que foca na investigação bem delimitada e analisa para procurar a melhor evidência disponível sobre o processo histórico da medicina baseado em evidências e outras áreas de atuação. Foi realizado uma busca em bancos de dados como PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, LILALS sobre o tema citado.

Resultados: foram encontrados artigos, editorias e livros sobre o tema, no total algumas dezenas. Os artigos relatavam o processo histórico desde dos precursores até a fundação da Colaboração Cochrane ou Cochrane Collaboration. Os Editorias mostram a biografia das personalidades envolvidas na construção desse movimento. E os livros focam no ensino e na prática desse novo método.

Conclusão: é importante no reconhecimento histórico da MBE, e que hoje já não é tão atual, e que é muito explanado no meio acadêmico como prática médica e que poucos a conhecem e quais áreas de atuação que difere da parte médica.

Descritores: História da medicina, Medicina Baseado em Evidência, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

The evidence based medicine means the quality of what is evidente or the character of the object of knowledge that behaves no doubt to it's truth or falsehood. It is a methodological area that questions, search judge and applies looking for the best evidence

Aim: looks for clarify the historic process, recognize personalities envolved in the emergence of this method and the institutions that help promote their ideas.

Methods: it is a sistematic literature review that focus the investigation well delimited and analyze to look for the best evidence available about the historic process of evidence based medicine and other actuation areas. The research were made in database like PUBMED, ACADEMIC GOOGLE, SCIELO, LILALS about the theme.

Results: were found articles, editorials and books about the theme, totalizing some dozens. The articles reported the historical process since the precursors until the foundation of Cochrane Collaboration. The editorials shows the biography of envolved personalities in construction of the movement. The books focused the teaching and the practiceof this new method.

Conclusion: it is important on the historical recognition of EBM and that is not so current today, and that is very esplanade in the academic environment as medical practice and a few know and which actuation areas that differs on medical part.

Key-words: Medical history; Evidence based medicine; sistematic literature review.

1. INTRODUÇÃO

Pessoas que procuram atendimento médico demonstram sua preocupação em algum aspecto da saúde, como uma alteração fisiológica, ou do sono, da aparência ou integridade mental. A prática médica exige, então, e equilíbrio, capacidade de análise, abordagem eficiente aos problemas do paciente e conhecimento para evitar erros. [1]

Evidência significa a qualidade do que é evidente ou o caráter de objeto do conhecimento que não comporta nenhuma dúvida quanto à sua verdade ou falsidade. E a Medicina Baseada em Evidência (MBE) é uma área metodológica que questiona, procura, julga e aplica constantemente, na procura da melhor evidência para disponibilizar ao paciente. [2,3]

Antes da MBE, a medicina era transmitida através de relatos históricos; o ensino da prática médica era autoritário e baseado nas experiências de quem ensinava. Foi durante a Era Renacentista que os livros começaram a se tornar mais proeminentes, o que foi seguido até 1900. Entre 1900 e 1970, houve uma explosão da informática e dos bancos de dados e, nos dias atuais, um item foi ganhando importância: a presença de evidências. [4]

A MBE tem sua base formada por três pilares: a Epidemiologia Clínica, a Bioestatística e a Informática Médica. A MBE surgiu como uma disciplina básica curricular, no alicerce da moderna prática médica que busca evitar erros sistemáticos e aleatórios. [2,3,5]

A Epidemiologia Clínica é área disciplina básica curricular do ensino médico. Sua função é orientar e promover a base para a moderna prática médica, evitando a ocorrência ou repetição de erros, sistemáticos e aleatórios, abastecendo a MBE com um instrumental de análise e de metodologia quantitativa. A Bioestatística fornece conceitos e métodos, apreendidos da experiência, e com uma interpretação de dados quantitativos, analisados através de critérios clínico-epidemiológicos, além da identificação e da quantificação das evidências. Na Informática Médica, o profissional de saúde tem acesso à aquisição, armazenamento, comunicação e disseminação de dados e conhecimentos especializados. [3]

E, com relação ao nosso tema, duas personalidades sobressaíram no campo do ensino médico: Archie Cochrane, que, através do seu livro “Eficácia e Eficiência”, publicado em 1971, criticou a falta de evidência confiável intervenções médicas feitas na época. E David Sackett, reconhecido como o pai da Medicina Baseado em Evidências, que a definia como “a integração das melhores evidências de pesquisa com a experiência clínica e valores do paciente”. [6,7]

Assim, o foco deste trabalho é o processo histórico da MBE, como era feita a medicina antes da publicação do livro “Eficácia e Eficiência” e o que aconteceu após sua publicação, desvendando as personalidades envolvidas, a situação médica, o ensino e até a parte econômica dessa nova forma de praticar medicina, além do direito constitucional de uma boa prática médica para diminuir os erros.

Nossa ideia surgiu devido à busca por trabalhos, em português, sobre a história da MBE, o que não foi possível encontrar, de uma forma completa, nesta língua, diferentemente do que existe em inglês sobre esse tema. Portanto, devido à importância desse assunto, não só na prática médica como no ensino, achamos relevante e singular o seu estudo e, consequentemente a elaboração deste trabalho.

2. OBJETIVOS

Esta monografia tem o propósito de relatar o processo histórico da Medicina Baseada em Evidências, bem como comentar sobre as personalidades envolvidas e que ajudaram na sua elaboração, bem como sobre as instituições atuantes na difusão dessa ideia.

É relevante mostrar que, desde muito tempo antes do surgimento deste modelo de ensino e prática médica, já havia uma preocupação em procurar a melhor evidência para tratamento de determinada doença, e como isso serviu para as análises decorrentes e, posteriormente, para basear a formulação desse novo paradigma na arte médica, e que envolveu especialistas formulando suas dúvidas, e obras que alertaram para a preocupação com os pacientes e que levando à seguinte indagação: os médicos observavam a melhor evidência para tratar a doença?

3. MÉTODOS

Utilizamos uma revisão sistemática de literatura, visando o processo histórico da Medicina Baseada em Evidências. Foram utilizados bancos de dados PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, SIELO e LILACS, sem preocupação temporal com o que seria encontrado, e posterior dos resumos de artigos e seleção do que foi encontrado.

Foram encontrados artigos, editoriais e livros sobre o tema, considerando os descritores utilizados: “história da medicina baseado em evidência”, “Evidence-based medicine history”, “Cochrane Archie” e “Sackett evidence based medicine”, onde foram encontradas referências tanto em português e inglês, mas a análise histórica linear do seu processo apenas em inglês.

4. RESULTADOS

Foram encontrados artigos, editoriais e livros sobre MBE, mostrando seu processo histórico, sua atuação em nosso país, através do Centro Cochrane do Brasil, além do modo como é aplicado na prática, como ocorre o ensino e até como há a preocupação com gastos em saúde, garantido na constituição brasileira.

Os artigos mostram desde uma análise histórica dos precursores, até a fundação da Colaboração Cochrane (Cochrane Collaboration), que é a consolidação do projeto e propriamente da MBE.

Quanto aos editoriais, a maior parte são de autoria do doutor Álvaro Nagib Atallah, que é professor de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), e Diretor do Centro Cochrane do Brasil. Em alguns outros editoriais encontramos as biografia e atuações de Archie Cochrane e David Sackett.

Já os livros pesquisados, mostram a base da MBE através das disciplinas que a compõe, e a forma como é efetuada na prática e no ensino médico.

5. DISCUSSÃO

5.1. DEFINIÇÃO

A MBE é uma ciência dinâmica, e sua função é reduzir as incertezas nas tomadas de decisão, diminuindo as probabilidades de erros, de modo a não causar mais malefícios do que benefícios.[8]

David Sackett a define como "a consciência e uso judicioso das melhores evidências atuais da pesquisa clínica na gerência de pacientes individuais". [4]

Em 1990, o coordenador da Residência Médica da Universidade McMasters, o Dr.Gordon Guyatt, inseriu um novo conceito que denominou de "medicina científica", um método no qual a medicina é ensinada na beira do leito. O seu mentor foi David Sackett que usou técnicas para avalição clínica aplicáveis ao paciente internado. [9]

Guyatt usou um novo título que descreveria o currículo central de programas de residência chamada de "Evidence-Based Medicine (EBM)", termo aplicado pela primeira vez em 1991.[9]

A MBE é decorrente da Epidemiologia Clínica, que surgiu em 1996, na Universidade Estadual de Nova York, em Buffalo, coordenada pelo professor Alan Feinstein, um matemático convertido em médico, e em seguida pelo Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatística em McMasters, em 1967. [10,5]

Definiu-a como a aplicação por um médico que presta atendimento direto ao paciente, de métodos epidemiológicos e bioestatísticos ao estudo de processos diagnósticos e terapêuticos para buscar uma melhora da saúde. [5]

Usando essa nova forma de se fazer medicina, ele assimilou os princípios da ciência básica e começou seu primeiro trabalho em um hospital de febre reumática em

Nova York, onde cuidou das crianças e coletou dados. Reconheceu as dificuldades em diferenciar murmúrios benignos dos patológicos e que a base para o diagnóstico era clínica e não científica. [9]

Uma nova disciplina no ensino médico é implementada, sendo denominada "Epidemiologia Clínica", que combinava métodos estatísticos de epidemiologia com raciocínio, para estudar populações clínicas, verificando que as instituições de saúde, por si só, eram incapazes de fornecer para aos médicos, ferramentas necessárias para melhorar os cuidados clínicos. [9]

Tornou-se, então um curso formal na Universidade de McMasters em 1967, onde foi elaborado o primeiro Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatístico, que era dirigido pelo Dr. David Sackett. Sua visão sobre esse novo curso era: o médico prestaria atendimento direto aos pacientes com métodos epidemiológicos e biomédicos, e o processo diagnóstico e terapêutico efetuaria uma melhoria na saúde. [9]

Alguns artigos foram publicados, em 1981, no Canadá Medical Association Journal (CMAJ), escritos por David Sacket e outros autores, como Brian Haynes e Peter Tugnell, daí surgindo um novo método para o médico ler a literatura médica, designado de "avaliação crítica", onde seria necessário ensinar a aplicação de novas informações aos médicos à beira do leito. [9]

Daí que o médico Gordon Guyatt sugeriu o termo Medicina Baseada em Evidência, em McMasters nos anos 90, e tão mencionada nos dias atuais. [9]

Para facilitar, dividimos o processo histórico da MBE em antes e depois da publicação Eficácia e Eficiência, focando em suas personalidades: Archie Cochrane e David Sackett.

5.2. ANTES DA "EFICÁCIA E EFICIÊNCIA"

Um exemplo de como era e quando surgia um pensamento crítico para os cuidados de saúde e como os colegas de profissão o recebiam antes da publicação de Eficácia e Eficiência: Semmellweis descobriu que a causa da infecção puerperal era a contaminação pelas mãos dos médicos. Apesar disso, na atualidade o fato de não lavar as mãos, entre um paciente e outro é uma das causas mais incontestáveis de infecção hospitalar. [11]

No séc. XVII, o conhecimento era transmitido pelos por livros didáticos que começavam a circular. O período entre 1900 a 1970 pode ser denominado de era de transição, onde o conhecimento era mais divulgado em revistas e livros, e, de 1970 em diante, pode ser designado como a era Moderna da MBE, onde, com ajuda da informática e dos seus bancos de dados, se distingue se há ou não evidência.[4]

Para ilustrar, vejamos como a sangria foi vista através dos tempos:

No homem primitivo, a doença era interpretada como uma possessão por um espírito maligno e, portanto, o tratamento consistia em extrair tal ameaça, o que se pretendia com a realização de trepanações cranianas ou com a retirada de sangue desse indivíduo. [4]

No séc. XVII era comum a aplicação de sanguessugas como forma de tratamento do escorbuto. Entretanto, alguns médicos, como Van Helmont, tinham suas dúvidas com relação à eficácia de tal método, o que levou a um estudo onde, foram formados dois grupos, sendo realizada sangria apenas num deles, exatamente o que apresentou um maior número de óbitos. [4]

O cirurgião John Clark recomendava sangria (ou hemorragias abundantes) para febre, mas mudou de ideia depois que três pacientes ficaram inconscientes após esse tratamento, mostrando mais uma vez a preocupação da eficácia do tratamento e posterior análise da evidência. [4]

No séc.XVIII, o médico frânces Pierre Charles Alexandre Louis queria saber se a sangria era eficaz na redução e duração da doença (pleuropneumonia ou pneumonite). Tabulou seus dados para indicar a duração da doença em relação ao primeiro dia em que

a sangria foi feita. Dos 78 casos de pleuropneumonia submetidos à sangria, 50 sobreviveram e 28 morreram. Apesar dos resultados, tal estudo reforçou a importância do diagnóstico precoce e instituição imediata de procedimento terapêutico, o que interferiu no período de evolução da doença. Tanto que foi denominado de método numérico e sua análise marcou o pensamento crítico à época. [12]

Em 1753, Lind fez um ensaio clínico que demostrou o tratamento do escorbuto com frutas cítricas. Antes dele, aproximadamente 50% das tripulações de navios morriam por escorbuto. Mas só 50 anos depois a prevenção da doença foi implementada pela Marinha Britânica. Na vinda de Dom João VI para o Brasil em 1807-1808, com cerca de 16.000 pessoas, não houve mortes decorrentes do escorbuto. [13]

Um exemplo na prática cirúrgica foi o uso de litotomia, uma operação para remover pedras da bexiga, pelo médico Cheselden que, em 1710, em Londres, usou a litotomia suprapúbica. Entre maio e outubro de 1733, fez nove cirurgias e oito foram bem sucedidas. Registrou alguns dos seus resultados entre março de 1727 e julho de 1730, com as cidades de origem dos pacientes e datas das operações. Relatou que 213 pessoas foram submetidas ao procedimento cirúrgico. Dos primeiros cinquenta, três morreram; do segundo grupo de cinquenta, três morreram; do terceiro grupo de cinquenta oito morreram, e do último grupo, com 63 operados, seis pessoas morreram. E, rebatendo as possíveis críticas quanto ao aumento de mortes, ele retrucava com o aumento da idade dos pacientes que eram submetidos à cirurgia. [4]

Dois pontos se destacam na chamada Era da transição da MBE (1900-1970). Um foi com Ernest Cmory Godman (1869-1940), criador da “ideia de resultado final”, com o desenvolvimento de cartões com 5,8 polegadas para avaliação do pré e pós-operatório, que serviriam para comparar hospitais e cirurgiões. Destacou, também que o hospital era responsável pelo seu quadro de profissionais e que deveria avaliar criteriosamente o desempenho de cada cirurgião. [4]

O segundo ponto importante é a utilização de ensaios clínicos randomizados, como o ensaio clínico do conselho de Investigação Médica que investigou o uso da Estreptomicina na tuberculose pulmonar, em 1940. [4]

E, como veremos na página seguinte, o que marcou a transição desse período foi o papel do estudo randomizado utilizado por Archie Cochrane nos campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial. [4]

5.3. EFICÁCIA E EFICIÊNCIA

Archie Cocharne nasceu na Escócia, em 1909. De família rica, estudou no Hospital Universitário de Londres, no qual se formou. Ainda jovem, descobriu uma disfunção sexual causada pela porfiria e que não conseguia tratamento no Reino Unido. Passou a buscar ajuda na psicanálise de Freud na Alemanha, mas, observou mais tarde que "ele não pode testar suas hipóteses". [14,15]

Durante a Segunda Guerra Mundial ficou preso, por quatro anos e como prisioneiro, num campo da Grécia, analisou edema nas pernas de alguns prisioneiros. Levantou a hipótese de beribéri causado pela deficiência de vitamina B. Dividiu os prisioneiros em dois grupos, adicionando levedura na dieta de um deles. Sua atuação funcionou e convenceu os oficiais do exército a colocar levedura no prato de todos. Cochrane, anos depois, comentou sobre sua atuação: "primeiro, pior e mais bem sucedido".[15,16]

Após a Segunda Guerra Mundial estudou as patologias pulmonares de populações expostas à mineração no país de Gales, seu país natal, e notou que a fibrose na pneumoconicose dos mineradores, devia-se a exposição à poeira de carvão e não à tuberculose. Considerou este o estudo mais importante de sua carreira. Em 1970 Cochrane a importância de coletar e sintetizar os resultados de ensaios clínicos controlados randomizados para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde.[17,18,19]

Com essas ideias, lançou um livro com 93 páginas intitulado Eficácia e Eficiência: Reflexões Aleatórias sobre Serviços de Saúde, publicado em 1972. A publicação trazia

uma crítica voraz ao Serviço de Saúde Britânico, e usou termos como eficácia, eficiência e igualdade como critérios para avaliar tal serviço de saúde. Eficácia e eficiência serviam para avaliar a resolutividade das intervenções médicas e, a igualdade, para analisar o cuidado a variação dos cuidados entre diferentes hospitais. O livro foi traduzido para o francês, italiano e polaco. O público alvo era representado pelos estudantes de medicina e intelectuais não médicos. Anos mais tarde chegou a frisar "é uma grande crítica à nossa profissão que não temos organizado um resumo crítico, por especialidade ou subespecialidade, adaptado periodicamente com ensaios controlados aleatórios relevantes". [15,16]

5.4. DAVID SACKETT

David Laurence Sackett nasceu em Chicago, filho de mãe bibliófila e pai artista designer. E sempre se considerou um leitor voraz. [14]

Recebeu seu diploma de médico pela Universidade de Illionois e obteve seu título de mestrado em Epidemiologia da Universidade de Harvard, sua formação é medicina intensiva e Nefrologia. Conheceu vários epidemiologistas manifestando interesse pelos métodos da epidemiologia, que era chamada de "epidemiologia clínica". E em 1963 leu um recado de Alan Feinstein, médico clínico e pesquisador em Yale, em álgebra booleana e taxonomia clínica, quando uma carta, tornando seu admirador, e tempos depois, Alan se tornaria seu mentor.[20,7]

John Evans, em 1966, relatou para Sackett que estava começando uma nova escola médica no Canadá, a McMasters Universit em Hamilton. Sackett se tornou professor de epidemiologia, em 1967, porém os alunos só chegaram em 1969. Depois de alguns anos ele e alguns colegas decidiram compartilhar suas experiências e escreveram uma série de artigos sobre o que eles chamavam de "avaliação crítica", os artigos foram publicados em 1981. Ele começou a escrever Clínica Epidemiológica que era uma ciência básica para medicina clínica que começou em 1985, como um livro sobre avaliação crítica, e métodos de pesquisa que foram acrescentados na terceira edição, sendo denominada "a bíblia da Medicina Baseada em Evidência". [20]

Sackett defendia que a medicina baseada em evidência ia além, porque combina evidência de pesquisa com habilidades, valores e preferências dos pacientes. Divulgou a medicina baseada em evidência em Oxford, tendo apoio dos jovens estudantes e clínicos, ganhando mais força, apesar da quase certeza de que seria mais demorado o reconhecimento desse novo método. Com o apoio dos jovens, a MBE alastrou-se como um incêndio. [21]

Em maio de 1991 surgiu a ideia do Centro Cochrane, que desde o início, foi concebido como um programa internacional, com a tarefa de rever e avaliar a literatura sobre todas as intervenções médicas. A Cochrane Collaboration foi inaugurada em 1993 e cresceu instalando bases em vários países, como no Brasil, em 1996, com a função de difundir, aplicar e defender as práticas da MBE.[20]

Sackett teve oito carreiras, começando como epidemiologista clínico aos 32 anos. Na segunda escreveu, projetou, executou, interpretou, ensinou e escreveu mais de 200 ensaios. Na terceira se dedicou ao desenvolvimento e disseminação de estratégias de avaliação clínica. Na quarta carreira, foi para a residência médica, em Medicina Interna Hospitalar, ganhando grande respeito da comunidade médica por esse ato. Na quinta e sexta carreiras foi o chefe médico do hospital de Chedoke-McMaster e chefe da Divisão de medicina Interna Geral para a região de Hamilton. Em 1994, foi-lhe criada uma cadeira na Universidade de Oxford, onde assumiu sua sétima carreira de Diretor da Fundação do Serviço Nacional de Saúde no Hospital John Radcliffe e Presidente da fundação Cochrane Collaboration e Co-Editor da Fundação Medicina Baseada em Evidência.[7]

Aposentou-se da prática clínica, em 1999 onde começou sua oitava carreira quando retornou ao Canadá e criou o Trout Research & Education Center, onde se pesquisa, escreve e ensina sobre ensaio clínicos randomizados. Chegou a publicar 12 livros, 60 capítulos de livros e por volta de 300 artigos em revistas médicas específicas. [7]

5.5. PRÁTICA E MBE

Na prática da MBE deve-se estabelecer qual é o principal problema do paciente e modifica-lo na questão científica e médica, pesquisar, avaliar a qualidade da informação e chegar a uma conclusão aplicável. [22]

O papel desse modelo na prática médica é utilizar provas científicas que já existem e que estão disponíveis no momento e com certa validade para sua execução na prática clínica. [23]

Quando se fala de evidência também se analisa efetividade, eficiência, eficácia e segurança. A efetividade se refere ao tratamento que funciona em condições do mundo real. A eficiência é relativa ao custo do tratamento e dos acessibilidade aos pacientes. A eficácia é quando o tratamento funciona em condições do mundo ideal. Segurança é quando uma intervenção apresenta características confiáveis que tornam improvável a ocorrência de algum efeito indesejável para o paciente. [23]

A MBE iniciou com uma questão clínica e com uma elaboração de uma boa pergunta. Uma boa pergunta precisa contemplar quatro itens: qual a doença? Qual é o tratamento de interesse a ser testado? O grupo controle placebo? E qual o desfecho clínico? [23]

As revisões sistemáticas com ou sem metanálise são consideradas nível I e a mais alta hierarquia e lembrando que tal análise só é válida para trabalhos voltados para prevenção e tratamento de determinada patologia. [23]

Para praticar MBE o médico precisa de algumas habilidades, como: definição precisa da decisão clínica, uma busca eficiente de literatura, seleção dos estudos relevantes e com metodologias adequadas e por último, definição clara das conclusões que poderão ser aplicadas no cotidiano. [24]

4.6. ENSINO E MBE

A aplicação da MBE no ensino pode ser exemplificado através um modelo de laboratório implantado em um Centro de Ciências Biológicas e da Saúde na Universidade

do Estado do Pará. O estado do Pará apresenta o último lugar na avaliação da qualidade de saúde do Brasil, de acordo com o índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde.[25]

Sua principal função é fornecer assistência ao ensino, a pesquisa e extensão, disseminação e uso de evidências rigorosas para tomadas de decisão em saúde e a transferência de conhecimento científico para decisões individuais e coletivas em saúde, e, também, melhorar o índice de desempenho do estado. [25]

Outro exemplo, e, neste caso, é através da captação de profissionais da saúde para se tornarem melhores nas suas decisões para prevenção, diagnóstico e tratamento da população, através da MBE, com aperfeiçoamento em Saúde Baseada em Evidência. [17]

Foi feita uma parceria com o Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Líbanês (IEP), fazendo parte do projeto Rede Sentinela de Hospitais colaboradores e da Vigilância em Serviços Sentinela (CVSS) da ANVISA, com a organização e coordenação do professor doutor Álvaro Nabib Atallah e sua equipe do Centro Cochrane do Brasil, que através de teleconferências, atrai uma gama de profissionais, capacitando-os através da MBE. [17]

Em 28 de agosto de 1998, foi destaque na publicação na The Lancet, um programa de televisão “APM na TV”, onde a MBE era promovida através de uma entrevista com algum médico sobre determinado tema, mas que possuía conhecimento pleno da MBE, com divulgação via antena parabólica e TV a cabo para o Brasil, abrangendo até o Mercosul. O periódico destacou a originalidade e o espírito pioneiro de divulgação. [26]

É uma crítica pertinente e referente a maneira como é feita a avaliação de um pesquisador ou cientista no país. A avaliação é feita pela análise na quantidade de artigos publicados e não na qualidade e a relevância de cada pesquisa. A importância de praticar ciência com qualidade através da MBE mesmo não tendo o devido reconhecimento. [27]

5.7. ECONOMIA E MBE

Os Estados Unidos da América apresentam uma crise na área da saúde que, nos últimos anos, tem se agravado, refletindo inflação e custos chegando a dois trilhões de

dólares por ano, consumindo quase 16% do Produto Interno Bruto, e aumentando a cada ano. Uma das soluções propostas para combater tal crise é ajudar no fornecimento cuidados racionais e na implementação de um rigoroso padrão de MBE. [28]

Um exemplo, analisado no Brasil, é que uma Revisão Sistemática, de um produto de atividade clínica discutível promove uma redução, em quatro anos de aproximadamente três bilhões. Outro exemplo é o uso dos anticorpos monoclonais recomendados para psoríase e se não rigorosamente utilizados, poderão implicar em cinco bilhões de reais por semana de tratamento, de aproximadamente 1.000.000 de pacientes portadores dessa doença no Brasil. [29]

5.8. DIREITO E MBE

Na constituição Brasileira o artigo 196, diz que*" A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantindo mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação"*. Como o artigo da nossa constituição mostra é também dever do Estado garantir uma saúde de qualidade, como evitar danos à saúde da população. E através da MBE é possível fornecer saúde com qualidade e o seu direito não é uma maleficência é uma obrigação constitucional. [10]

6. CONCLUSÃO

A importância do presente trabalho não só se reflete no conhecimento histórico da MBE, que é muito relatado no meio acadêmico médico e na sua prática, mas efetivamente conhecido de poucos, mas também na promoção do conhecimento através da difusão do MBE, e na qualidade imposta para pratica-la. E, na área econômica (revendo custos) ou destinando verbas para áreas carentes e o cumprimento do Direito Constitucional com relação ao direito à saúde, o que no mínimo diminuirá os danos tornando-se uma obrigação.

7.REFERÊNCIAS

1. Claridge JA, Fabian TC. History and Development of Evidence-based Medicine. World J Surg. 2005; 29: 547–553.

2. Gomes MM. Medicina baseada em evidências: princípios e práticas. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso. 2001.

3. Andriolol RB, Silval BNG. Modelo de laboratório de medicina baseada em evidências. Experiência na Universidade do Estado do Pará. Diagn Trat. 2012; 17(2): 75-81.

4. Atallah NA, Riera R. A pesquisa clínica e a luz. Diagn Trat. 2014; 19(2): 59-60.

5. Verbeek JH. Archie Cochrane is with us again. Occup Environ Med. 2010; 67(11): 721.

6. Atallah NA, Riera R, Macedo CR. Aperfeiçoamento em saúde baseada em evidências por teleconferência. Diagn Trat. 2009; 14(1): 42-44.

7. Winkelstein W. The Remarkable Archie. Origins of the Cochrane Collaboration. Epidemiol. 2009; 20(5): 779.

8. The Cochrane Collaboration. American College of Physicians. Am Soc Int Med. 2001; 135(4): 309-312.

9. Atallah NA, Reiter M. Centro Cochrane do Brasil conquista a maioridade. O que o Centro Cochrane já fez e o que poderá fazer por você. Diagn Trat. 2015; 20(1): 33-37.

10. Verbeek JH. Archie Cochrane is with us again. Occup Environ Med. 2010; 67(11): 721-722.

11. Straford P. In Tribute: David L. Sackett. Phys Ther. 2015; 95(8): 1084-1086.

12. Atallah AN. A incerteza, a ciência e a evidência. Medicina Bseada em evidências. Diagn Tratamento. 2004; 9(1): 27·8.

13. Atallah AN. Evidence-based medicine in Brazil. Sao Paulo Med J Rev Paul Med. 1999; 117(4): 143-4.

14. Atallah AN, Castro AA. Medicina Baseada em Evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática clínica. In: Atallah AN, Castro AA. Medicina Baseada em Evidências. Fundamentos da Pesquisa Clínica. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. p. 10-19.

15. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. Indian J Urol. 2011; 27(4): 487–489.

16. Smith R. Sakett David. Obtuaries. BMJ. 2015; 1-3.

17. Silva GAR. O processo de tomada de decisão na prática clínica: a medicina como estado da arte. Rev Bras Clin Med. 2013; 11(1): 75-79

18. Atallah AN. Saúde baseada em evidências para todos: apoio do Ministério da Saúde brasileiro. Med J Rev Paul Med. 2007; 125(3): 151.

19. Sackett DL. Clinical epidemiology: what, who, and whither. J C Epidemiol. 2002; 55: 1161–1166.

20. Atallah AN. Direito à saúde e a não maleficência. Uma definição da Medicina Baseada em Evidências. Diagn Trat. 2010; 15(3): 103 .

21. Atallah AN. A bússola, cesto da gávea e a nau médica no mar das incertezas. Diagn Trat. 2008; 13(4): 151-152.

22. Atallah AN. Avaliações tecnológicas baseadas em evidências para a saúde do Sistema Único de Saúde e de todos. Diagn Trat. 2009; 14(1): 3-4.

23. El Dib RP. Como Praticar a medicina baseada em evidências. J Vasc Bras. 2007; 6(1): 1-4.

24. Burger EJ. The Importance of Evidence: The Legacy of Archie Cochrane. Int J Risk Saf Med. 2015; 27(Suppl 1): S3-4.

25. Drummond JP, Silva E. Medicina baseada em evidências. São Paulo: Editora Atheneu. 1998.

26. Smith R, Rennie D. Evidence based medicine—an oral history. Editorials. BMJ. 2014; 1-3.

27. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. Plast Reconstr Surg. 2009; 124(3): 982–988.

28. Rangachari PK. Evidence-based medicine: old French wine with a new Canadian label? J R Soc Med. 1997; 90(5): 280–284.

29. Atallah AN. Science, medical practice and ethics in the next millennium. São Paulo Med J Rev Med. 1998; 116(2): 1649.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

Adesão aos pacotes da *Surviving Sepsis Campaign* 2013 em uma Unidade de Terapia Intensiva da cidade de Teresópolis

Adherence to the Surviving Sepsis Campaign 2013 packages at an Intensive Care Unit in the city of Teresópolis

DIEGO LUCAS SOARES DE ALMEIDA

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

- UNIFESO – no ano de 2017

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A sepse é definida como uma resposta sistêmica a uma doença infecciosa causada por bactéria, vírus, fungo ou protozoário, causando anualmente, no mundo inteiro, milhões de mortes. A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), orienta a realização de pacotes de avaliação e conduta para o tratamento de pacientes sépticos, em um conjunto de medidas (sete itens) que devem ser procedidas nas primeiras 3 e 6 horas após o diagnóstico de sepse.

Objetivo: avaliar a taxa de adesão aos pacotes da SSC numa unidade de tratamento intensivo (UTI) de um hospital-escola de médio porte num município do estado do Rio de Janeiro.

Metodologia: Estudo prospectivo, conduzido através da análise de variáveis extraídas a partir de um questionário padrão contendo 31 itens em pacientes adultos. Entre as variáveis analisadas estão: presença de comorbidades, coleta de hemoculturas em tempo adequado, início da antibioticoterapia empírico, tempo decorrido entre o momento do diagnóstico de sepse e o início dos pacotes da SSC, entre outros preconizados pelo SSC.

Conclusão: Em todos os pacientes analisados o protocolo de sepse foi aplicado no tempo preconizado pela SSC. No entanto, todos os pacientes vieram a óbito, o que pareceu devido à significativa gravidade das infecções em curso e à presença de comorbidades prévias. A pesquisa observacional, foi possível concluir que o protocolo então vigente da SSC não foi realizado de maneira adequada na UTI, no entanto, não se pode afirmar que o desfecho dos pacientes está relacionado ao não comprimento do protocolo.

Palavras chave: Sepse; *Surviving Sepsis Campaign*; tratamento; prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as a systemic response to an infectious disease caused by bacteria, viruses, fungi or protozoa, causing millions of deaths annually worldwide. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) guides the implementation of evaluation and management packages for the treatment of septic patients in a set of measures (seven items) that should be performed within the first 3 and 6 hours after the diagnosis of sepsis. **Objective:** To evaluate the rate of adherence to SSC packages in an intensive care unit (ICU) of a mid-sized hospital in a municipality in the state of Rio de Janeiro.
Methodology: Prospective study, conducted through the analysis of variables extracted from a standard questionnaire containing 31 items in adult patients. Among the analyzed variables are: the presence of comorbidities, the collection of blood cultures at the appropriate time, the beginning of the empiric antibiotic therapy, the time elapsed between the time of the diagnosis of sepsis and the beginning of the SSC packages, among others recommended by the SSC. **Conclusion:** In all patients analyzed, the sepsis protocol was applied in the time recommended by SSC. However, all patients died, which seemed to be due to the significant severity of ongoing infections and the presence of prior comorbidities. Observational research, it was possible to conclude that the current protocol of SSC was not performed adequately in the ICU, however, it can not be affirmed that the outcome of the patients is related to the length of the protocol.

Keywords: Sepsis; *Surviving Sepsis Campaign*; treatment; prognosis.

1 - INTRODUÇÃO

Apesar de questionamentos recentes sobre o seu real significado e a forma como deve ser compreendida a condição[1], historicamente a sepse vem sendo caracterizada como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) desencadeada por uma infecção comprovada ou suspeita, seja de origem bacteriana, fúngica, viral ou por protozoário[2]. A condição se associa a elevados índices de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI), respondendo ainda por cerca de 30% dos custos reais nestas unidades hospitalares. No Brasil, no extremo de maior gravidade da condição, o choque séptico, a taxa de mortalidade da sepse varia entre 52,2 e 63,3%[2].

A clínica da sepse é heterogênea, apresentando ampla variação entre os pacientes acometidos, sendo as diferenças explicadas por diversos fatores, como sítio da infecção, virulência do agente etiológico e estado de competência imunológica do paciente, entre outros. Fatores moleculares e genéticos relacionados à imunidade também estão relacionados com a fisiopatologia da sepse, relacionando-se com a expressão gênica variada nas diversas fases da doença[1].

O escore APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) é um instrumento que avalia e classifica a gravidade de um paciente acometido por uma doença aguda, permitindo quantificar o grau de disfunção orgânica provocado pela mesma, o que traduz, ainda nas primeiras 24 horas de internação, o prognóstico de sobrevida do paciente em questão. Analisando 12 variáveis clínicas e laboratoriais, distribuídas entre idade, transtornos fisiológicos agudos e comorbidades preexistentes, sendo considerados os piores valores obtidos na internação, a pontuação do APACHE II varia entre 0 e 71; o risco de óbito de 1% para cada aumento unitário no escore. Dessa maneira, esse escore permite prever a letalidade intra-hospitalar, principalmente àquela relacionada ao período após a saída da UTI[3,4,5,].

Outro escore usado em UTIs é o SAPS 3 (*Simplfied Acute Physiology Score III*). Composto de 20 itens, em que são analisadas diferentes variáveis, esse instrumento avalia, ainda na primeira hora de internação na UTI, os transtornos fisiológicos agudos (variáveis clínicas e laboratoriais) e o estado de saúde prévio (comorbidades) de cada

paciente, objetivando predizer a probabilidade de óbito dos pacientes críticos internados em terapia intensiva[4,5,6].

No ano de 2003, foi instituída a Campanha de Sobrevivência à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign* – SSC), estratégia que se mostrou eficaz no tratamento da sepse precoce, sendo procedida através da instituição de metas terapêuticas específicas. No ano de 2008, este protocolo foi revisado, com a finalidade de diminuir expressivamente a mortalidade decorrente da condição. Em 2010, pesquisas realizadas em 30 países levaram à publicação dos primeiros resultados satisfatórios, demostrando uma redução significativa na mortalidade hospitalar provocada pela condição. No Brasil, no ano de 2007, a taxa de adesão ao protocolo (SSC) foi inicialmente avaliada em 43 hospitais[3,4].

O estudo em questão trata-se de um estudo prospectivo observacional, realizado com o objetivo de avaliar a adesão aos pacotes de sobrevivência a sepse no centro de tratamento intensivo (CTI) de um hospital-escola da cidade de Teresópolis, Rio de Janeiro. Para tanto, um questionário padrão foi desenvolvido e aplicado em pacientes adultos internados no CTI do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano com o diagnóstico de sepse. Os dados foram coletados e tabulados por meio de gráficos e tabelas, sendo posteriormente analisados. Os resultados obtidos serão divulgados para os profissionais da unidade em estudo como uma estratégia de feedback e controle de qualidade dos serviços prestados.

2 - METODOLOGIA

A pesquisa em questão trata-se de um trabalho prospectivo estritamente observacional, conduzido através da aplicação de um questionário padrão composto por 31 itens. Todos os pacientes internados no setor de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano com diagnóstico confirmado de sepse foram selecionados, sendo solicitada autorização aos seus responsáveis para a inclusão no estudo.

O objetivo geral do estudo foi avaliar a adesão da equipe do CTI aos pacotes da SSC, pacotes que devem estar concluídos em até 3 e 6 horas após o diagnóstico da sepse. Assim procedendo, as intenções dos pesquisadores foram fundamentar os cuidados para

a melhoria da assistência prestada aos pacientes sépticos e buscar identificar as dificuldades na efetiva implantação dos pacotes relacionados, propondo soluções para uma melhora na taxa de adesão aos mesmos.

A coleta dos dados foi feita diretamente nos prontuários dos pacientes, não havendo quaisquer medidas intervencionistas nos mesmos, de forma que o trabalho em questão é estritamente observacional. O presente estudo observacional foi realizado no setor de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), no período compreendido entre março e dezembro de 2016, através de um formulário próprio, no qual foram colhidos em alguns dias da semana de modo aleatório, sendo o diagnóstico de sepse feito pelos profissionais médicos do serviço de terapia intensiva. Foram analisados ao todo 32 pacientes sépticos, sendo 11 mulheres e 21 homens. Os pacientes possuíam idade variando entre 15 e 91 anos (mediana de 66 anos), destes pacientes, 21 possuíam o diagnóstico de choque séptico. Os dados obtidos neste trabalho passaram por um processo de análise estatística pertinente (estatística descritiva com médias, medianas e desvio padrão feitos pelo excel), sendo apresentados em planilhas e gráficos que constituem a base para divulgação dos resultados desta pesquisa.

Os parâmetros analisados possuem como base as *guidelines* da *Surviving Sepsis Campaign* 2013, avaliando-se a adesão aos pacotes de 3 e 6 horas após o diagnóstico de sepse. Nesse sentido, foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de comorbidades preexistentes ou detectadas durante a internação na UTI, coleta de lactato, pontuação nos escores APACHE-II e SAPS-3, coleta de hemoculturas em tempo adequado, coleta de outras culturas, início da antibioticoterapia em até uma hora do diagnóstico da sepse, comparação entre a data e hora do diagnóstico de sepse e início dos pacotes da SSC, volume de cristaloides em 24h (levando em conta o peso do paciente), valores da PAM, PVC, diurese e saturação venosa central de O_2 ($SvcO_2$) após *bolus* de cristaloide, necessidade de aminas vasoativas, PAM após administração de aminas vasoativas, avaliação do lactato no choque séptico, necessidade (e administração) de corticosteroides, realização de hemotransfusão, instituição de ventilação mecânica e seus parâmetros, controle da glicemia e realização de profilaxia contra trombose venosa profunda e úlceras de estresse. Por fim, foi avaliada a sobrevida dos pacientes após 28 dias de internação na UTI.

3 - DESENVOLVIMENTO

3.1 - Definições e Diagnóstico

Nas últimas décadas, a sepse vem sendo definida como a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) decorrente de um processo infeccioso[5]. Salvo recentes questionamentos quanto à necessidade de redefinição da condição, que segundo um grupo de especialistas internacionais como Rhodes e colaboradores no SSC de 2016, deve ser entendida como disfunção orgânica provocada por um processo infeccioso subjacente [12], o diagnóstico de sepse tem sido considerado uma vez que estejam presentes critérios de SIRS na vigência de uma infecção comprovada ou suspeita [1,8]. Nesse sentido, segundo Dellinger, a confirmação diagnóstica da condição é estabelecida através de hemoculturas positivas, associadas à presença de pelo menos duas de diversas variáveis gerais (relacionadas à existência de SIRS), como febre (temperatura corporal maior ou igual a 38°C) ou hipotermia (temperatura corporal menor ou igual a 36°C), frequência respiratória elevada (maior que 20 incursões respiratórias por minuto), frequência cardíaca elevada (maior que 90 batimentos por minuto), estado mental alterado, edema generalizado ou balanço hídrico positivo (maior que 20 ml/kg acima de 24 horas) e hiperglicemia (glicose plasmática maior que 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes *mellitus*[1,8 e 11].

Segundo o mesmo autor, achados laboratoriais indicativos da presença de um processo inflamatório também podem ser usados para se estabelecer o diagnóstico de sepse, como: leucocitose (contagem de leucócitos totais maior que 12.000 células/mm³ de sangue) ou leucopenia (contagem de leucócitos totais inferior à que 4.000 células/mm³ de sangue); contagem de glóbulos brancos com mais de 10% de formas imaturas; e elevações das concentrações séricas de proteína C-reativa e/ou de procalcitonina também. Ainda segundo Dellinger, variáveis hemodinâmicas também devem ser consideradas diante da suspeita de sepse[1,8 e 9].

Variáveis hemodinâmicas são consideradas na presença de hipotensão arterial, sendo reconhecida a sua existência com base em critérios padronizados. Nesse sentido, caso os níveis tensionais habituais do paciente sejam conhecidos, uma queda de sua pressão arterial sistólica maior que 40 mmHg permite definir a existência do transtorno

hemodinâmico; caso os níveis tensionais preexistentes não sejam conhecidos, uma pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) menor que 70 mmHg têm o mesmo significado, podendo ainda ser considerada para tal fim uma queda da pressão arterial sistólica maior que dois desvios-padrões da média observada para a idade do paciente em questão. Obviamente, para considerar-se sepse como a causa do quadro em curso, devem ser descartadas outras causas de hipotensão arterial[1 e 9].

Disfunções orgânicas são aceitas para o diagnóstico da sepse quando estão presentes uma ou mais das seguintes alterações clínicas e laboratoriais: hipoxemia arterial ($PaO_2/FIO_2 < 300$); oligúria aguda, considerada como diurese inferior a 0,5 ml/kg/H por pelo menos 2 horas seguidas, apesar da ressuscitação fluida; aumento da creatinina plasmática maior que 0,5 mg/dL ou 44,2 μmol/L; INR > 1,5 ou TTPA > 60s; ausência de ruídos intestinais; trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/μL); e/ou concentrações séricas de bilirrubinas totais com elevações acima de 4 mg/dL ou 70 μmol/L. O nível sérico de lactato é a principal variável indicativa da qualidade de perfusão tissular, sendo considerada presente quando existe hiperlactatemia superior a 4 mmol/L e retardo do enchimento capilar[1 e 8].

Em janeiro de 2016, a *European Society of Intensive Care Medicine* e a *Society of Critical Care Medicine* apresentaram uma proposta de mudança nos critérios definidores e de diagnóstico da sepse. Reunindo-se em 4 momentos entre janeiro de 2014 e janeiro de 2015, um grupo seleto de pesquisadores em sepse revisou os critérios diagnósticos da sepse, selecionando as melhores evidências disponíveis em bancos de dados eletrônicos da área da saúde. Desta maneira, chegaram à conclusão que as definições diagnósticas tradicionais sempre colocaram enfoque na ideia de sepse como um processo inflamatório. Nesse sentido, concluíram que os critérios de SIRS possuem baixa sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico da condição[15].

Com base numa nova visão do real significado da sepse, o novo consenso, denominado SEPSIS – 3, propôs as seguintes mudanças de perspectiva para a definição e diagnóstica da sepse:

- Sepse é uma reação aguda causada por uma infecção no seu hospedeiro, não mais sendo a presença de SIRS um pré-requisito indispensável para o diagnóstico de sepse[15];
- Sepse é disfunção aguda de órgãos e sistemas oriunda de um processo infeccioso, de forma que toda sepse é grave – abole-se, assim, a expressão (subtipo) "sepse grave" [15];
- A presença de disfunção de órgãos é definida pela existência de um escore de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) ≥ 2 (Figura 1), isto é, uma pontuação maior ou igual a 2 pontos ou uma variação dessa magnitude em relação a disfunções crônicas previamente existentes no paciente em questão[15];
- Choque séptico deve ser definido como um subtipo especial de sepse, com maior risco de óbito, em que estão presentes alterações graves da circulação, com necessidade de administração de vasopressores para manter uma PAM ≥ 65 mmHg, além de alterações metabólicas/celulares com lactato > 2 mmol/L (> 18 mg/dl), mesmo após reposição volêmica adequada[15].

Tabela 1 – Escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)[16].

Score Sistema	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiração (PaO_2/Fio_2 mmHg (kpa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26.7) – com suporte respiratório	<100 (13,3) - com suporte respiratório
Coagulação – plaquetas/mm³	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Fígado - Bilirrubina mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardíaca (PAM mmHg)	≥ 70	< 70	Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose) [a]	Dopamina 5.1-15 ou epinefrina ≤ 0.1 ou norepinefrina ≤ 0.1 [a]	Dopamina >15 ou epinefrina > 0.1 ou norepinefrina > 0.1 [a]
Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal – creatinina, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3,4 (171-299)	3,5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)

Debito Urinário ml/dia	-	-	-	<500	<200

Abreviações: Fio_2 – fração de oxigênio inspirada; PaO_2 – Pressão parcial de Oxigênio na gasometria arterial

[a] catecolaminas usando unidade µg/kg/min por pelo menos uma hora; [b] Escala de coma de Glasgow que vai de 3 a 15 pontos, com escore mais alto indicando melhor função neurológica

O escore quick-SOFA (qSOFA) representa uma ferramenta clínica desenvolvida recentemente para o reconhecimento rápido, à beira do leito, de pacientes internados na unidade de emergência ou enfermarias – mas não em UTI's – com suspeita/documentação de infecção que encontram-se sob risco aumentado de apresentar um curso clínico mais grave. Os 3 critérios clínicos analisados são os seguintes: pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg; frequência respiratória maior que 22 incursões respiratórias por minuto; e rebaixamento do nível de consciência, identificado por uma pontuação inferior a 15 na escala de coma de Glasgow. Como é atribuído 1 ponto para cada uma das variáveis mencionadas presentes, a pontuação no escore varia entre 0 e 3. A interpretação fundamental oriunda da análise desse escore é que os pacientes com pontuações ≥ 2 têm maior probabilidade de apresentar um curso grave e necessitar de admissão em UTI[17].

O crescimento bacteriano em hemocultura é chamado de bacteremia e este achado não é necessário para o diagnóstico de sepse [9,10]. Quando o diagnóstico de sepse é estabelecido, a condição é considerada grave ("sepse grave") quando ocorre um quadro de disfunção de órgãos, hipoperfusão tecidual e/ou hipotensão arterial (corrigida através da administração de fluidos). Uma série de variáveis clinicas e laboratoriais é aplicada para o reconhecimento da presença de disfunção orgânica de acordo parâmetros citados no parágrafo anterior [3,4].

O extremo de gravidade (morbimortalidade) da sepse, o denominado "choque séptico", é definido pela existência de hipotensão arterial (causada pela sepse) persistente a despeito de ressuscitação fluida adequada [10]. O choque séptico pode ainda ser classificado como refratário quando permanece por mais de uma hora e não é responsivo a intervenções farmacológicas com drogas vasopressoras[9]. O conceito de falência múltipla de órgãos se aplica quando estão presentes, em pacientes com sepse, disfunção

de dois ou mais órgãos e sistemas, sendo a disfunção instalada de forma cumulativa e necessitando de intervenções adequadas e rápidas para manter a homeostasia [11].

Quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica da sepse, a Surviving Sepsis Campaign (SSC) tem recomendado a obtenção de culturas adequadas, especialmente hemoculturas, antes de se iniciar o tratamento com esquema antimicrobiano; em caso de atraso previsto na coleta das hemoculturas superior a 45 minutos, antibioticoterapia adequada deve ser iniciada imediatamente. Na sepse grave, a recomendação padrão vem sendo a realização de ressuscitação volêmica protocolizada e quantitativa dos pacientes com hipoperfusão tecidual, hipotensão arterial refratária à ressuscitação hídrica inicial ou nível de lactato sérico ≥ 4 mmol/L[3,4]. Até o presente ano (2017), as metas (recomendadas pela SSC) a serem alcançadas durante o resgate volêmico inicial dos pacientes com sepse grave vinham sendo aquelas preconizadas pelo protocolo "Terapia Guiada por Metas Precoces" (EGDT, do inglês *Early Goal Directed Therapy*), assim especificadas: (1) pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg – nos pacientes em ventilação mecânica sob pressão positiva, o alvo seria alcançar uma PVC entre 12 e 15 mmHg –; (2) pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg; (3) diurese ≥ 0,5 mL/kg/H; e (4) saturação de oxigênio venosa central (na veia cava superior) ou no sangue venoso misto maior ou igual a 70% ou 65%, respectivamente[12].

No sentido de operacionalizar a sua ampla aplicação na prática cotidiana, as diretrizes da SSC têm sido convertidas em pacotes de condutas padronizadas**,** cujo objetivo é a diminuição da morbimortalidade dos pacientes internados nos ambientes de terapia intensiva com quadro séptico grave. Esses pacotes são separados em procedimentos que devem ser concluídos até 3 horas e procedimentos que devem ser concluídos até 6 horas após reconhecido o diagnóstico de sepse grave[9]. Recentemente um trio de estudo (ProCESS, ARISE e ProMISe), questionaram a necessidade continuada de todos os elementos das metas precoces definidas pela EGDT, no entanto, seu uso continua sendo usado até os dias atuais, no qual ainda é defendido durante mais de uma década por uma legião de especialistas em sepse, podendo ser considerada a taxa de sua aplicação nas unidades de tratamento intensivo um parâmetro de qualidade de tais serviços[27]. Nesse sentido, o conhecimento de tais recomendações e a aferição da taxa de adesão aos pacotes padronizados pela SSC constituem-se em medidas objetivas da adequação dos serviços à melhor prática médica possível na abordagem à sepse, tendo sido recomendada, nos últimos anos, como um dos instrumentos de controle de qualidade das unidades de tratamento intensivo[9,12].

O estudo transversal multicêntrico denominado SPREAD, um estudo de caráter nacional realizado no ano de 2012, teve como objetivo avaliar a taxa de letalidade por sepse grave

e choque séptico em unidades de terapia intensiva brasileiras. A pesquisa foi feita em tais unidades por meio de consulta ao Censo Brasileiro de UTI's da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, reunindo um total de 277 serviços. Ficou evidente a baixa disponibilidade de alguns itens para o tratamento da sepse, principalmente em hospitais públicos, mas de um modo geral nos hospitais de ambos os sistemas de saúde das regiões Nordeste e Amazônia. O estudo revelou ainda que cerca de um terço dos leitos eram ocupados por pacientes com sepse grave e choque séptico, havendo uma mortalidade global de cerca de 55%, uma taxa muita acima da letalidade observada nos países desenvolvidos. Um atraso na administração da primeira dose dos antibióticos, etiologia nosocomial das infecções e o tratamento em instituições com menor disponibilidade de recursos foram fatores associados a maiores índices de mortalidade[14].

3.2 - Epidemiologia

Quadro graves de sepse (sepse grave ou choque séptico) acometem, nos Estados Unidos, cerca de 750.000 indivíduos a cada ano. A mortalidade é comparada àquela do infarto agudo do miocárdio, sendo o choque séptico e suas complicações a causa mais comum de morte em unidades de terapia intensiva não coronariana, gerando altos custos para os hospitais a cada ano nos Estados Unidos[18]. A incidência de choque séptico aumenta à medida que os pacientes passam por cirurgias mais agressivas, são contaminados por organismos resistentes a antibióticos, têm doenças que causam imunodepressão e/ou fazem uso de drogas imunodepressoras[11].

Os sítios mais acometidos são os pulmões, cavidade abdominal e as vias urinárias, estando as pneumonias relacionadas com cerca de metade dos casos de sepse. No entanto, não se pode esquecer dos focos relacionados aos cateteres vasculares, dos abcessos de partes moles, meningites e endocardites, entre outros focos possíveis[19]. Além de sua importância em termos diagnósticos, o conhecimento do foco infeccioso tem implicações prognósticas, posto que o foco infeccioso possui grande relação com a gravidade da sepse; a mortalidade relacionada à sepse de foco urinário, por exemplo, é bem menor que a de outros focos[9].

No seu mais variado espectro de gravidade (até o choque séptico), a sepse pode ter origem tanto em infecções comunitárias como nosocomiais. Doença grave pode

ocorrer mesmo nas infecções comunitárias em que o germe é sensível a antibióticos, nem sempre sendo possível identificar o patógeno envolvido. As hemoculturas revelam-se positivas em cerca de 30% dos casos; em outros cerca de 30% dos casos, as culturas obtidas no sitio de infecção também se mostram capazes de isolar o agente responsável[20]. Um fator relevante para o prognóstico dos pacientes sépticos é o perfil de resistência do agente etiológico envolvido, pois germes multirresistentes, frequentemente presentes nos hospitais, levam a um aumento da incidência de letalidade da condição[9].

As bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são os principais agentes envolvidos na sepse, ao passo que as infecções devidas a fungos (como a *Candida sp.*) ou protozoários apresentam uma parcela menor de casos, representando cerca 5% do total. Nas últimas décadas, as bactérias Gram-negativas têm estado envolvidas na maior parte dos casos de sepse, sendo seguidas pelos Gram-positivos, principalmente o *Staphylococcus aureus*[9].

Os custos relacionados ao tratamento dos pacientes sépticos são elevados, representando cerca de 20 a 40% dos gastos totais dispensados nas unidades de tratamento intensivo, gastos esses que estão diretamente relacionados com a gravidade da condição e o tempo de internação dos pacientes afetados. O estudo COSTS, realizado no Brasil entre os anos de 2003 e 2004, mostrou que o custo com cuidados e tratamento dos pacientes sépticos é bastante semelhante àquele constatado nos Estados Unidos, e ainda evidenciou que os custos associados ao tratamento dos pacientes não sobreviventes são mais elevados que os dos sobreviventes[21.]

Os fatores que determinam o óbito dos pacientes sépticos não são totalmente compreendidos. Entretanto, fatores como a virulência do germe agressor, características imunológicas ligadas ao hospedeiro, presença de imunossupressão induzida por neoplasias ou por fármacos e infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), estão relacionados com a gravidade da sepse. Fatores genéticos associados à regulação das respostas inflamatória e anti-inflamatória também estão relacionados com a letalidade, assim como, e principalmente, o tempo decorrido até o início do tratamento do paciente séptico, sendo o início precoce estatisticamente associado com melhores desfechos[21].

No Brasil, nos últimos 15 anos, foram realizados três estudos multicêntricos com o objetivo de definir as características epidemiológicas da sepse no país. O primeiro, o estudo BASES, realizado em cinco unidades de terapia intensiva, no período de maio de 2001 a janeiro de 2002, evidenciou que a mortalidade dos pacientes com sepse grave e choque séptico foi de 43,7% e 52,2%, respectivamente. O estudo Sepse Brasil foi conduzido em 2003. Realizado em 17 estados, totalizando 75 unidades de terapia intensiva, o Sepse Brasil mostrou que a mortalidade por sepse grave e choque séptico foi de 34,4% e 65,3%, respectivamente. O estudo COSTS, realizado em 21 UTIs brasileiras, mostrou uma mortalidade maior nos hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS), onde foi evidenciada uma mortalidade de 49,1%, significativamente superior àquela dos hospitais do Sistema de Saúde Suplementar (36,7%)[21].

Essa diferença entre a mortalidade relacionada à sepse observada nas redes pública e privada parece devida ao atraso no diagnóstico da condição e a uma baixa adesão aos protocolos da SSC no sistema público. A letalidade em termos globais é de cerca de 46%[22]. No entanto, o que chama a atenção é a diferença das taxas de letalidade nos sistemas público (58,5%) e privado (34,5%), que é ainda maior nos pacientes originários dos serviços de urgência e emergência da rede pública (58,7%) quando comparada com dados da rede privada (27,5%). A explicação para essa maior letalidade no sistema público são os déficits em todos os níveis de assistência, limitações de infraestrutura e número inadequado de profissionais em comparação ao quantitativo observado no sistema privado[21].

Há que se destacar ainda que os custos e letalidade não se restringem apenas ao período de internação hospitalar. Os pacientes que sobrevivem, na maioria das vezes, desenvolvem alguma complicação que prolongando o tempo de internação. Além disso, os pacientes sépticos que conseguem receber alta hospitalar continuam sujeitos a mortalidade elevada, o que decorre de vários fatores, incluindo as doenças de bases presentes antes do evento séptico[21].

3.3 - Fisiopatologia

A sepse possui relação direta com as características do microrganismo infectante e o hospedeiro. O desencadeamento de uma reposta do hospedeiro contra o agente agressor constitui mecanismo básico de defesa. Inicialmente, o agente etiológico é reconhecido durante sua interação com o hospedeiro, evento que depende da presença de estruturas moleculares não variáveis expressas por esses patógenos, os chamados "padrões moleculares relacionados aos patógenos" (PMRP), e que se constitui num importante determinante da virulência e/ou da probabilidade de sobrevivência do agente agressor no hospedeiro. A identificação dos PMRP é procedida através de receptores expressos por células do sistema imune inato[23].

As bactérias Gram-negativas expressam em sua parede celular endotoxinas (lipopolissacarídeos – LPS), moléculas que representam o principal PMRP destes agentes. Reconhecidas na superfície de monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos por meio de ligação aos receptores CD14 e *Toll-like* tipo 4 (TLR4), as moléculas destes PMRP são expressas na superfície celular dos microrganismos envolvidos e se ligam, no ser humano, a uma proteína ligante de LPS[24]. Outras moléculas da família de receptores do tipo *Toll* também participam neste processo de reconhecimento inicial pelas células envolvidas na resposta imune inata, como o TLR3 (identifica o RNA de dupla hélice), TLR5 (consegue identificar a flagelina) e TLR9 (identifica sequências de DNA bacteriano não metilado)[23].

Bactérias Gram-positivas possuem outra proteína *Toll-like* envolvida no seu reconhecimento, o TLR2 (sinaliza a presença de proteoglicanos). Os polimorfismos destes receptores possuem um grande papel etiopatogênico no desenvolvimento ou não de uma boa resposta imune, estando relacionados com a possível evolução para sepse grave e/ou choque séptico. Vários eventos acontecem após a primeira fase de reconhecimento do agente agressor, ocorrendo ativação celular e produção de citocinas, o que irá determinar o início da resposta imunológica e do processo inflamatório, podendo-se instalar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)[23].

As diferentes vias de sinalização ocorrem após a ligação dos PMRP aos receptores *Toll-like*, desencadeando diversas vias simultâneas de sinalização e interação com várias proteínas intracelulares, levando à ativação de quinases, mediadores

intracelulares que são responsáveis pela ativação e/ou expressão de genes (fatores de transcrição) envolvidos na produção de citocinas que participam da SIRS. As proteínas intracelulares NOD (*nucleotid-binding oligomerization domain*) e MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*) interagem com a enzima IRAK (do inglês *interleukin-1 receptor associated kinase* – quinase associada ao receptor de interleucina-1, uma serina-treonina-quinase), ativando as quinases I*kk*a e I*kk*B, componentes do dímero I*kk*. Esse dímero se desfaz, liberando a proteína I*k*B (inibidor de NF-*k*B), que se liga ao fator de transcrição nuclear NF-*k*B (fator nuclear *k*B), gerando a ativação e transcrição gênica[11] .

Essa sequência de ações intracelulares irá determinar a produção de várias interleucinas (IL), entre elas IL-1 IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e fatores de necrose tumoral alfa e beta (TNF-α e TNF-β), etapa considerada como um dos principais eventos para o desenvolvimento de sepse. Certos pacientes evoluem para o óbito de maneira precoce devido à intensa reação inflamatória sistêmica[24]. No entanto, quando o indivíduo sobrevive à grande reação inflamatória inicial, outras citocinas com atividade anti-inflamatória, como as interleucinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-11 e IL-13, são liberadas na corrente sanguínea, causando fragilidade e lentidão na ação dos agentes etiológicos [8]. Esse perfil molecular anti-inflamatório é característico da chamada síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS, do inglês *compensatory anti-inflammatory response syndrome*), condição encontrada em pacientes sépticos após uma fase inicial predominantemente inflamatória[24].

Os monócitos e os macrófagos são as células responsáveis pela ação da resposta imune adaptativa na regulação do equilíbrio pró e anti-inflamatório. Essas duas células do sistema imune fagocitam as bactérias e células necróticas. Os macrófagos possuem a ação de induzir os linfócitos T a assumirem o fenótipo Th1, o que se associa com a liberação de substâncias pró-inflamatórias como os interferons alfa e delta (INF-α e INF-δ) e a interleucina-2. No caso de fagocitarem células apoptóticas, tais células induzem a ativação do fenótipo linfocitário Th2, que por sua vez causa a liberação de interleucinas 4 e 10, o que determina uma resposta anti-inflamatória[9] .

Um aumento na produção de receptores de quimiocinas, principalmente CXCR2, também ocorre na sepse. Uma ação deficiente dos neutrófilos na inativação destas quimiocinas está relacionada a uma intensa liberação de mediadores pró-inflamatórios, determinado a instalação de quadros mais graves de sepse. Desta maneira, entende-se que, quando existe um

desequilíbrio entre os mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, poderá instalar-se uma desordem imunológica denominada "síndrome da resposta mista antagônica" (MARS, do inglês *mixed antagonic response syndrome*), estando presentes simultaneamente no paciente características de SIRS e CARS[23] .

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) possui um papel importante na estimulação de células imunológicas e endoteliais, estando envolvido na liberação de outras citocinas, na expressão de moléculas de adesão de superfície celular e no aumento da depuração do ácido araquidônico. O TNF-α e a IL-1 também causam a estimulação e o desenvolvimento de um estado pró-coagulante, inibindo a trombomodulina, e se relacionam com as alterações hemodinâmicas observadas na sepse (permeabilidade vascular aumentada e resistência vascular periférica reduzida). Contribuindo para a instalação e persistência dessas últimas, a produção de óxido nítrico – molécula com efeito vasodilatador acentuado – parece estar aumentada nos pacientes com sepse[11].

As endotoxinas contribuem para os distúrbios vasculares encontrados na sepse através da ativação do sistema complemento pela via alternativa, causando a liberação de C3a e C5a, determinando vasodilatação sistêmica e aumento da permeabilidade vascular, que poderá determinar o desenvolvimento do choque séptico, relacionando-se ainda ao aumento do consumo de plaquetas e a uma maior ativação/liberação/agressão de neutrófilos. As endotoxinas também irão determinar a liberação de calicreína, cininigênio e bradicininas, podendo amplificar o efeito dilatador e hipotensor. As bradicininas são responsáveis pela ativação do fator XII (fator Hageman), o que resulta na ativação da via intrínseca da coagulação, podendo gerar coagulação intravascular disseminada (CIVD)[23].

Em verdade, os mecanismos fisiopatológicos implicados na geração de CIVD em pacientes sépticos são mais amplos e complexos. Através da interação entre citocinas pró-inflamatórias e proteínas dos germes causadores da sepse, o fator tecidual irá determinar a ativação da via extrínseca da coagulação. Além disso, ocorrerá a inibição dos fatores anticoagulantes naturais, como a antitrombina III, as proteínas C e S e o inibidor do fator tecidual acelerando a fibrinólise, alterações que parecem desempenhar um grande papel no início da sepse grave e do choque séptico. Assim, esse conjunto de alterações da hemostasia poderá determinar o início do quadro de CIVD através da associação dos seguintes eventos: (1) ativação dos fatores de coagulação; (2) formação e deposição de fibrina na microvasculatura; (3) aumento do consumo plaquetário; e, por fim, (4) alteração da fibrinólise. Essa sequência de transtornos culmina na instalação de obstruções do fluxo sanguíneo na microcirculação dos tecidos e órgãos, agravando

a já prejudicada oxigenação tissular e levando à instalação do quadro de falência múltipla de órgãos e sistemas, além de gerar graves hemorragias por causa do consumo de fibrina e plaquetas[23].

Na sepse, ocorrem ainda transtornos sistêmicos na esfera endócrino-metabólica. Ocorre um aumento na liberação dos chamados hormônios contrarreguladores da insulina, como o glucagon, corticosteroides, catecolaminas e hormônio do crescimento, determinando no organismo um estado hipercatabólico, caracterizado por aumento da glicogenólise e da gliconeogênese hepática, lipólise e aumento do catabolismo muscular, intestinal e do tecido conjuntivo. Esse aumento do catabolismo proteico se associa à lesão endotelial disseminada, extravasamento de fluidos, edema intersticial, hipovolemia e formação de microtrombos (nos termos anteriormente expostos), transtornos que, em conjunto, irão contribuir para a deficiente oxigenação tecidual e a baixa oferta de nutrientes para os tecidos comprometidos, resultando na instalação de acidose láctica e, por fim, morte celular generalizada[9].

3.4 – Tratamento

Primeiramente, diante da suspeita ou confirmação da presença de um foco infeccioso, deve-se iniciar imediatamente (em até 1 hora) esquema antibiótico de amplo espectro e proceder o controle do foco primário, identificando o sítio anatômico específico e removendo, se possível, a causa da infecção, como mostra a tabela 2[1,17 e 18].

Tabela 2 – Técnicas recomendadas para controle do foco infeccioso (adaptado SSC 2012) [1,17 e 18] .

Técnica para controle do foco	Exemplos
Drenagem	Abscesso intra-abdominal, empiema torácico, artrite séptica
Limpeza cirúrgica	Pielonefrite aguda, colangite, necrose pancreática infectada, infarto intestinal, mediastinite

Retirada de dispositivo	Cateter vascular infectado, cateter urinário, dispositivo contraceptivo intrauterino infectado
Controle definitivo	Ressecção de sigmoide (p.ex., por diverticulite), colecistectomia (colecistite gangrenosa), amputação para necrose muscular por *Clostridium perfringens*

A principal meta do tratamento é a administração de antibióticos empíricos dentro da primeira hora após o diagnóstico de sepse, independentemente do grau de disfunção orgânica existente e do subtipo de sepse presente[1]. A terapia antimicrobiana pode incluir um ou mais medicamentos, desde que tenham atividade contra vários patógenos (fungos, vírus, protozoários e bactérias) e possuam boa penetração no(s) tecido(s) julgado(s) a origem do foco séptico[1]. Sempre devemos levar em consideração o histórico do paciente em relação ao uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses, devido ao fato de já poder ter havido seleção de flora resistente. Outro fator que devemos levar em conta é a origem do patógeno responsável, isto é, comunitário *versus* hospitalar, pois isso também influencia de forma decisiva na escolha da antibioticoterapia empírica[1].

O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente para se evitar resistência patogênica e avaliar a eficácia do medicamento nos pacientes, reduzindo assim a toxicidade e custos operacionais[1]. A duração do tratamento recomendada varia entre 7 e 10 dias[1,17 e 18], sendo que este período poderá ser aumentado caso a resposta clínica do paciente seja mais lenta, como por exemplo, em casos com focos primários não drenáveis, com infecção por *Staphylococcus aureus*, fungos ou vírus, e em pacientes neutropênicos[1].

O uso de vasopressores é recomendado com o objetivo de manter uma PAM $\geq$ 65 mmHg, objetiva assegurar perfusão adequada diante de hipotensão arterial grave. A norepinefrina é a droga de escolha no controle desse quadro[1]. A vasopressina poderá ser adicionada com o objetivo de elevar a PAM ou para permitir redução da dose de norepinefrina. A dopamina pode ser usada como alternativa a essa última amina simpaticomimética em pacientes que não possuem significativo risco de taquiarritmias. Na vigência de disfunção miocárdica (débito cardíaco baixo, pressões de enchimento elevadas), podemos adicionar o agente inotrópico dobutamina[1,17 e 18]. O

uso de corticosteroides somente é recomendado quando a ressuscitação hídrica e a administração de vasopressores forem ineficazes – o chamado "choque séptico refratário" –, sendo a recomendada a infusão intravenosa de hidrocortisona (200 mg/dia)[1].

Neste sentido, a avaliação de adesão aos pacotes da SSC realizada no centro de terapia intensiva do Hospital das Clinicas de Teresópolis tem os 4 procedimentos que devem ser concluídos em até 3 horas são: (1) dosar nível de lactato; (2) colher hemoculturas antes de iniciar antibiótico; (3) iniciar antibioticoterapia de amplo espectro de ação até 1 hora do reconhecimento do quadro; e (4) infundir 30 mL/kg de cristaloides, caso haja hipotensão arterial ou nível sérico de lactato ≥ 4mmol/L[3,4]. Quanto às 3 condutas estabelecidas que devem ser concluídas em até 6 horas, a orientação padrão sempre foi: (5) avaliar a necessidade de vasopressores no caso de hipotensão arterial refratária à ressuscitação volêmica, objetivando-se atingir e manter a PAM ≥ 65 mmHg; (6) em caso de hipotensão arterial persistente após ressuscitação de volume, deve-se medir a PVC e a saturação de oxigênio do sangue venoso central (ou do sangue venoso misto); e (7) dosar novamente o nível sérico de lactato, caso este estivesse elevado antes, procurando alcançar um *clearance* de lactato superior a 10%. A meta da ressuscitação volêmica quantitativa vinha sendo manter uma pressão venosa central ≥ 8mmHg, uma saturação venosa de oxigênio ≥ 70% e a redução dos níveis séricos de lactato até a normalidade[3,4].

4 – RESULTADOS

O sítio primário da sepse mais comum na amostra avaliada foi o aparelho respiratório, correspondendo a cerca de 32% dos pacientes estudados. As principais patologias de base que justificaram a internação dos pacientes arrolados neste estudo foram: pneumonia (nosocomial ou comunitária); insuficiência cardíaca; politrauma, pós-operatório de cirurgia abdominal, de colocação de dispositivos neurocirúrgicos (derivação ventricular externa) e de hernioplastia. Nenhum dos pacientes da amostra tiveram seus escores prognósticos (SAPS-3 ou APACHE-II) calculados e anexados nos prontuários de cada paciente.

Em todos os pacientes da amostra os pacotes da SSC foram iniciados em até 1 hora após o diagnóstico da sepse, tendo o tempo de latência até o início dos protocolos variado entre 15 e 60 minutos (média de 37 minutos e 43 segundos, com desvio padrão de 24 minutos e 5 segundos) calculado no excel, dados estes disponíveis no sistema de assistência a enfermagem – SAE.

As principais culturas colhidas foram as hemoculturas, cultura de secreção traqueal, urinocultura e swab retal. Em apenas 2 pacientes (6,25% dos casos), não foram colhidas culturas.

Em todos os demais pacientes (95,75% dos casos), as culturas foram colhidas em até uma hora antes da administração de antibióticos. Culturas de secreção traqueal foram colhidas em 22 pacientes (73,3% dos casos), enquanto que amostras de urinocultura foram obtidas em 26 pacientes (86,6% dos casos). Culturas de cateter venoso central e *swab* retal foram colhidas em apenas um paciente (3% dos casos). Há que se destacar, porém, que em 2 pacientes nenhuma cultura foi colhida. Os resultados dos antibiogramas dos pacientes que foram colhidos culturas ocorreu de maneira lenta, pois o laboratório do hospital que é terceirizado, afirma que precisa de maior tempo para liberação dos resultados.

Os antibióticos mais utilizados foram a combinação piperacilina-tazobactan, ceftriaxona, vancomicina, clindamicina e metronidazol. O volume de cristaloides administrados nos pacientes variou entre 1.000 e 3.000 mL, de acordo com o peso, dando uma média de 2000 mL para cada paciente, sendo importante destacar que 1 paciente (3,1% dos casos) não recebeu resgate volêmico inicial. Em nenhum paciente, os parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo EGDT (PAM, PVC e $SvcO_2$) foram acompanhados durante ou após a oferta inicial de volume.

A diurese foi medida por cateter vesical de demora, demostrando a resposta à reposição volêmica e administração de aminas vasoativas. Dos 32 pacientes arrolados no estudo, apenas 3 (9,4% dos casos) não apresentaram diurese após a expansão volêmica inicial, enquanto que, em outros 3 casos, a diurese manteve padrão compatível com oligúria (inferior a 400 mL/dia). Dosagem do lactato sérico foi colhida antes da reposição volêmica em apenas 1 paciente (4,8% dos casos) e em nenhum dos pacientes houve a coleta do lactato sérico nas primeiras 24 horas. Dos 21 pacientes com choque séptico, 20 utilizaram noradrenalina como agente vasopressor para atingir a PAM alvo de 65mmHg. Em somente 1 caso (4,8% dos pacientes), houve a necessidade de associar adrenalina à noradrenalina para que a PAM alvo fosse atingida. Em nenhum dos pacientes com choque séptico, foi realizada punção arterial para monitoração contínua da PAM após o início de amina vasopressora, enquanto que somente no paciente que necessitou da associação de duas aminas vasopressoras foi procedida alguma análise posterior dos parâmetros. Corticoterapia foi necessária em apenas 2 pacientes (9,5% dos casos). Houve necessidade de transfusão sanguínea de 2 concentrados de hemácias em apenas 1 paciente (3,2% dos casos), sendo a indicação básica um nível sérico de hemoglobina menor que 7 g/dl, não tendo sido considerada a saturação venosa central de oxigênio para a tomada dessa decisão.

A instituição de ventilação mecânica invasiva fez-se necessária em 30 pacientes (90,5% dos casos). O controle da glicemia, a prevenção de úlceras de estresse e a profilaxia de trombose

venosa profunda foram realizados em todos os pacientes. Todos os pacientes foram a óbito antes dos 28 dias de internação.

5 – DISCUSSÃO

O presente estudo revela que, na UTI do HCTCO, o protocolo de 3 e 6 horas da SSC não é praticado de maneira integral, mesmo sendo feitos reposição volêmica, início de antibioticoterapia após coleta das culturas e no prazo máximo de até 1 hora após o diagnóstico de sepse. Itens como aferição da PAM invasiva, PVC e $SvcO_2$ – antes e após a administração de cristaloides e aminas vasoativas –, não se revelaram possíveis devido a dificuldades técnico-administrativas, por não haver disponibilidade na unidade dos cateteres e transdutores relacionados – em nenhum paciente, esses parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo EGDT foram acompanhados. Outro parâmetro que se revelou de difícil acompanhamento foi a dosagem de lactato sérico, que só foi obtida em 1 caso. Não parece provável, contudo, que a ausência de tais aferições tenha contribuído para a elevada taxa de desfechos desfavoráveis observada no presente estudo, posto que a literatura pertinente tem questionado o valor do protocolo EGDT, que inclusive foi questionado por NGUYEN e colaboradores quanto a sua validade no ano de 2016.

Nesse sentido, mesmo sendo considerados parâmetros fundamentais para estimar o prognóstico inicial dos pacientes internados na UTI, foi constatado que em nenhum paciente foram calculados e registrados nos prontuários médicos os escores APACHE II, SAPS-3, SOFA e o qSOFA. De forma análoga ao observado em outros estudos, o foco pulmonar foi o predominante no presente estudo.

A sepse é principal causa de morte dos pacientes internados em UTI, sendo uma condição grave, ainda mais pelo fato que a maioria dos pacientes internados possuem comorbidades prévias como insuficiências cardíaca e renal, politrauma, infecção urinária entre outras, doenças estas que levaram o paciente a internação em UTI e que tiveram seu quadro clínico piorado com desenvolvimento de sepse durante internação. As taxas de morbidade e mortalidade da sepse continuam muito elevadas, bem acima das expectativas geradas por ocasião do lançamento da *Surviving Sepsis Campaign*. Entretanto, a letalidade constatada neste estudo (100%) foi alarmante. Embora uma melhor avaliação da gravidade dos pacientes segundo os escores de predição de risco (SAPS-3 e APACHE-II) não esteja disponível, pode-se supor que a amostra deste estudo é composta por pacientes com maior gravidade, posto que 90,5% dos casos

exigiram suporte ventilatório invasivo e mais da metade dos pacientes arrolados encontrava-se em choque séptico. Sendo assim, outras variáveis, que devem ser exploradas em futuros estudos, podem estar contribuindo para este desfecho tão desfavorável.

Um dos pontos que pode ter contribuído para a evolução desfavorável dos pacientes no presente estudo pode ter sido uma inadequação do grau de resgate volêmico realizado. É sabido que, em alguns pacientes críticos, a oferta volêmica deve ser mais cautelosa, especialmente nos pacientes em edema pulmonar (cardiogênico e não cardiogênico). Isso é ainda mais relevante quando não se dispõe de recursos que permitam aferir com precisão o estado volêmico do paciente, característica que parece pertinente à unidade de tratamento intensivo em que o presente estudo foi conduzido.

Outro ponto que devemos levar em conta é que os pacientes analisados no presente estudo possuíam doenças graves de base e que após internação, desenvolveram sepse, o que contribuiu sobremaneira para a elevadíssima mortalidade observada. Os intervalos de tempo decorridos entre o reconhecimento da sepse e o início das intervenções dos pacotes da SSC – algo que, caso não fossem observadas as recomendações-padrão poderia impactar negativamente na sobrevida dos pacientes – foram adequados, segundo o tempo determinado por essas diretrizes internacionais. Embora seja bastante razoável considerar que uma eventual inadequação dos esquemas antibióticos empíricos escolhidos (resistência antibiótica) poderia justificar tal evolução tão desfavorável, não nos é possível concluir que tal fato tenha efetivamente ocorrido, dado o retardo com que os resultados do antibiograma eram recebidos na UTI, de forma que não chegavam em tempo hábil para permitir uma avaliação da compatibilidade do esquema empírico proposto em relação ao perfil local de resistência antimicrobiana. De toda forma, porém, a correção desse grande retardo temporal representa uma oportunidade de melhora para a UTI em questão.

Assim, embora inegavelmente a sobrevida dos pacientes sépticos dependa da estrita adesão às diretrizes da SSC[1], pois a elevada taxa de mortalidade dos pacientes analisados parece melhor atrelada à gravidade implícita dos casos arrolados. Isto nos permite supor que, talvez, tenha ocorrido um retardo no reconhecimento dos casos, o que somente teria ocorrido em fases mais avançadas de suas doenças, com maior incidência de choque séptico e falência respiratória, e uma maior probabilidade de êxito letal. Esse é outro ponto para reflexão e, também, uma nova oportunidade para intervenções corretivas por parte da gestão da unidade.

6 – CONCLUSÃO

Diante dos dados colhidos nessa pesquisa observacional, foi possível concluir que o protocolo então vigente da SSC não foi realizado de maneira adequada na UTI em que o estudo foi conduzido, apesar do tempo adequado até o início de antibioticoterapia e da instituição precoce de reposição volêmica. Não se pode afirmar que o não cumprimento do protocolo seja a causa da elevada letalidade. Outras variáveis podem estar envolvidas e devem ser estudadas, contudo o que permaneceu claro foi a dificuldade de manejo dos mesmos e controle estrito dos seus parâmetros. Isso pode ter impactado negativamente na capacidade de percepção da gravidade do quadro vigente, podendo ter gerado retardos na instituição das medidas necessárias para cada caso.

De qualquer forma, a observação desses dados pode ser útil para uma avaliação crítica do desempenho da UTI em apreço, permitindo a realização de ajustes que sejam considerados indicados por parte de seus gestores.

7 – AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Mario Castro Alvarez Perez, que mesmo antes de iniciar este trabalho comigo, sempre ajudando e contribuindo com meu aprendizado, dedicando seu valioso tempo aos ensinamentos com muita paciência e atenção na minha formação médica.

8 – REFERÊNCIAS

1. DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; RHODES, A.; ANNANE, A.; GERLACH, H.; *et al*. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. fev. 2013. Disponível em: <http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/guidelines-portuguese.pdf>. Acesso em: 01 JAN. 2017.
2. BATISTA, R. S.; MENDONÇA, E. G.; GOMES, A. P.; VITORINO, R. R.; MIYADAHIRA, R. Atualidades proteômicas na sepse. Elsevier Editora Ltda. Rev Assoc Med Bras; 58(3):376-382 2012
3. FREITAS, E. R. F. S. Perfil e gravidade dos pacientes das unidades de terapia intensiva: aplicação prospectiva do escore APACHE II. Rev. Latino-Am. Enfermagem 18(3):[07 telas] mai-jun 2010
4. CARDOSO, L. G. dos S. e CHIAVONE, P. A. APACHE II medido na saída dos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva na previsão da mortalidade. Rev. Latino-Am. Enfermagem Artigo Original. 21(3):[09 telas]. maio-jun. 2013
5. OLIVEIRA, V. M. Avaliação da mortalidade em pacientes críticos transplantados: comparação entre os escores SAPS 3 e APACHE II. 57p. Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Porto Alegre. BR, RS, 2009

6. MORENO, R. P.; METNITZ, P. G. H.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B.; BAUER, P.; *et al.* SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. Intensive Care Med (2005) 31:1345–1355 DOI 10.1007/s00134-005-2763-5

7. DIAMENT, D.; SALOMÃO, R.; RIGATTO, O.; GOMES, B.; SILVA, E.; *et al*. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso – controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(2):145-157
8. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse (ILAS). Sepse: um problema de saude publica / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Instituto Latino-Americano de Sepse / Conselho Federal de Medicina. Brasilia: CFM, 2015.
9. Russell, J. A. Síndrome do Choque Relacionada a Sepse. In: Cecil: Tratado de Medicina Interna, 23° edição, Rio de Janeiro: McGrawHill, 2011. cap 109, p 873 – 883.
10. JÚNIOR, G. A. P.; MARSON, F.; ABEID, M.; OSTINI, F. M.; SOUZA, S. H.; *et al*. FISIOPATOLOGIA DA SEPSE E SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. SIMPÓSIO DE MEDICINA INTENSIVA: I. INFECÇÃO E CHOQUE. 31: 349-362, jul./setCapítulo II. 1998
11. Munford, Robert S. Sepse Grave e Choque Séptico. In: Medicina Interna de Harrison, 18° edição, Rio de Janeiro: ELSEVIER 2013. cap 272, p 2223 – 2232.
12. RHODES, A.; EVAN, L. E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M. M.; ANTONELLI, M.; *et al*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. DOI 10.1007/s00134-017-4683-6 2016
13. Ministério da Saúde. Controlando a infecção, sobrevivendo a SEPSE: manual de abordagem inicial da sepse grave e choque séptico. 2012 Ministério da Saúde, SUS, Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein,Instituto Latino Americano de Sepse. São Paulo, SP, 2012. 1ª edição. 60p.
14. BIASI, A.; ANGUS, D.; FERREIRA, E.; MACHADO, F.; LUBARINO, J.; *et al*. "SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database" Perfil epidemiológico da sepse grave e choque séptico dentro dos diferentes ambientes em hospitais brasileiros. Instituto Latino Americano de Sepse. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIBnet. Universidade Federal de São Paulo. SPREAD - Sepsis PREvalence Assessment Database. Aprovado pelo Instituto Latino Americano para Estudos da Sepse em 13 de abril de 2012. Revisado em 21 de dezembro de 2012. Descrição de Estudo: ILAS-06 - r01 Confidencial.
15. SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J.; BRUNKHORST, F. M.; REA, T, D.; *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8.
16. SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8
17. CARNEIRO, A. H.; ANDRADE-GOMES, J.and PÓVOA P. News in Sepsis with Implications in Clinical Practice. Medicina Interna PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL. VOL.23 | N.º 1 | JAN/MAR 2016
18. WAWRZENIAK, C. I. Impacto da Aplicação de Medidas Assistenciais Pré-definidas em Pacientes com Sepse Grave e Choque Séptico. 2009. 72p. Dissertação (Mestrado em Ciências Medicas) – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
19. SALOMÃO, R.; DIAMENT, D.; RIGATTO, O.; GOMES, B.; SILVA, E.; *et al.* Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. Revista Brasileira de Terapia intensiva, São Paulo, vol. 23, n. 2, p. 145-157, mai/jun de 2011.
20. DIAMENT, D.; SALOMÃO, R.; RIGATTO, O.; GOMES, B.; SILVA, E.; *et al*. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico. Revista Brasileira de Terapia intensiva, São Paulo, vol. 23, n. 3, p 134 - 144, abr/jun de 2011.

21. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse (ILAS). Brasilia: CFM, 2015. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Brasília: CFM, 2015. 90 p. ISBN 978-85-87077-40-0
22. SCHWARTZ, C. H.; COELHO, J. C.; PAGANELLA, M. C.; SIQUEIRA, R. M. de; HENKIN, F. S. D. Sepse: uma visão atual. Scientia Medica, Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set. 2009
23. SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES A. P.; CALIXTO-LIMA L.; VITORINO R. R.; PEREZ, M. C. A.; Sepse: uma visão atual. Scientia Medica, Porto Alegre, vol. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set. 2009.
24. BOECHAT, A. L. e BOECHAT, N.O. Sepse: diagnóstico e tratamento. Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2010 set-out;8(5):420-7 out. 2010.
25. PEREZ. M. C. A. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTICO, MARCADORES DE IMUNOCOMPETÊNCIA E PROGNOSTICO DA SEPSE. 99 p. Dissertação (Doutorado em Fisiologia e fisiopatologia clínica e experimental) – Faculdade de Ciências Medicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
26. SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A. P.; AZEVEDO, S. F. M.; VITORINO, R. R.; MENDONÇA, E. G.; *et al.* Linfócitos T CD4+CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. Rev Bras Ter Intensiva. 2012; 24(3):294-301
27. NGUYEN H. B.; JAEHNE A. K.; JAYAPRAKASH N.; SEMLER M. W.; et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Nguyen et al. Critical Care (2016) 20:160

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

Eculizumab na Síndrome Hemolítica-Urêmica Atípica

Eculizumab in Atypical Hemolytic-uremic syndrome

Drielly M. S. Ferreira

Trabalho apresentado como requisito para
obtenção de grau em Medicina no
(Centro Universitário Serra dos Órgãos– 2017)

Orientador: Professor Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma entidade clínica grave e rara que se encontra dentro do grupo das microangiopatias trombóticas (MAT). A SHU pode ser classificada em típica e atípica. A primeira é mais comum em crianças entre 2 a 6 anos e é secundária, principalmente à infecção por alguns tipos de *Escherichia coli*. Já a forma atípica pode ser esporádica ou familiar, apresenta pior prognóstico, com alta morbidade e mortalidade na fase aguda, sendo uma importante causa de insuficiência renal terminal na infância.

Objetivo: Relatar um caso de um lactente 10 meses de idade, diagnosticado com SHUa, do sexo masculino, previamente hígido, com história familiar de microangiopatia trombótica que iniciou tratamento com Eculizumab.

Metodologia: Foi realizada uma análise do prontuário do paciente e revisão da literatura nacional e internacional utilizando os dados da Revista Internacional de Nefrologia e da Scielo, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, abordando síndrome hemolítico-urêmica, sistema complemento e microangiopatias trombóticas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais e artigos de revisão, escritos na língua portuguesa e inglesa.

Conclusão: Após análise de prontuário e revisão bibliográfica podemos concluir que a introdução do eculizumab na terapêutica da Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica mostrou não só melhora clínica e laboratorial, como também redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com a doença.

Descritores: *síndrome hemolítico-urêmica atípica, microangiopatia trombótica, sistema do complemento.*

ABSTRACT

Introduction: Hemolytic-uremic syndrome is a grave and rare clinical entity, which is part of the thrombotic microangiopathy group. The hemolytic-uremic syndrome can be classified as typical and atypical, being the first more common among children from 2 to 6 years old and a secondary manifestation to some types of Escherichia coli, especially. On the other hand, the typical presentation can be either sporadic or familial, presenting with a worse prognosis and high mortality and morbidity rates at its acute phase, being an important cause of terminal renal insufficiency in childhood.

Objective: To report a case of a 10-month-old male infant diagnosed with HUS, previously healthy, with a family history of thrombotic microangiopathy who started treatment with Eculizumab.

Methodology: An analysis of the patient's chart and review of the national and international literature using data from the International Journal of Nephrology and Scielo was carried out. Articles published in the last 15 years were selected, addressing hemolytic-uremic syndrome, complement system and thrombotic microangiopathies. The bibliographic research included original articles and review articles written in Portuguese and English. Articles published in the last 15 years were selected, addressing hemolytic-uremic syndrome, complement system and thrombotic microangiopathies. The bibliographic research included original articles and review articles written in Portuguese and English.

Conclusion: After analyzing the medical record and reviewing the literature, we can conclude that the introduction of eculizumab in the treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome showed not only clinical and laboratory improvement, but also a reduction in the morbidity and mortality of patients with the disease.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, complement system.

INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma entidade clínica grave e rara que se encontra dentro do grupo das microangiopatias trombóticas (MAT). É caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda[1]. A SHU pode ser classificada em típica e atípica[2].

A típica é mais comum na infância, correspondendo por cerca de 70-95% dos casos[3], principalmente em crianças entre 2 a 6 anos. Geralmente é secundária à infecção por alguns tipos de *Escherichia coli*, como a O157:H7, produtoras de Shiga-toxina, frequentemente precedida por gastroenterite. As toxinas liberadas por esse agente estimulam a ativação da via alternativa do sistema complemento ou impedem seu controle, causando dano endotelial e desencadeando o quadro de anemia hemolítica microangiopática [1,2]. No entanto, o risco de desenvolver a síndrome depende da virulência do microorganismo, da resposta do hospedeiro e da predisposição genética[3]. Deve-se suspeitar da doença em pacientes com apresentação clínica e epidemiológica sugestivas. A SHU típica, geralmente é uma doença autolimitada, com bom prognóstico, baixa taxa de recorrência e alta possibilidade de recuperação total[3].

Já a forma atípica pode ser esporádica ou familiar, é vista em 5-10% dos casos de SHU e não está relacionada à *E.coli* produtora de Shiga-toxina. Apresenta pior prognóstico, recorrência frequente, com alta morbidade e mortalidade na fase aguda, sendo uma importante causa de insuficiência renal terminal na infância [2,4]. Segundo alguns estudos, mais de 50% progridem para insuficiência renal crônica e 25% evoluem para o óbito durante a fase aguda[5].

Embora a SHUa possa ocorrer em qualquer idade, cerca de 40% dos indivíduos a desenvolvem até 18 anos de idade[2]. Estudos mostraram que pródromos diarreicos estiveram presentes em cerca de 70% dos pacientes com SHUa, sendo que em 55% dos casos, a diarreia era sanguinolenta[3].

A Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa) cursa com alterações nas proteínas reguladoras da via alternativa do complemento, resultando em hiperativação desta. Após análises de diversos estudos sobre a patogênese da doença, foi desenvolvido o

Eculizumab, anticorpo monoclonal anti-C5, que atua inibindo a via final do complemento[2,4,6,7].

OBJETIVO

Relatar caso de lactente 10 meses de idade, diagnosticado com SHUa, do sexo masculino, previamente hígido, com história familiar de microangiopatia trombótica que iniciou tratamento com Eculizumab.

METODOLOGIA

Foi realizada uma análise do prontuário do paciente e revisão da literatura nacional e internacional utilizando os dados da Revista Internacional de Nefrologia e da Scielo, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, abordando síndrome hemolítico-urêmica, sistema complemento e microangiopatias trombóticas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais e artigos de revisão, escritos na língua portuguesa e inglesa.

RELATO DO CASO

E.G.S., lactente de 10 meses, sexo masculino, peso de 10Kg, previamente hígido, exceto por história de broncoespasmo de repetição. Foi atendido na Unidade Básica de Saúde no dia 17/02/2014, com história de diarreia pastosa, com muco e ausência de sangue, associada a febre baixa e intermitente (temperatura máxima de 37,8°C) iniciada há três dias e acompanhada de náuseas, vômitos, prostração, palidez e edema. Foram solicitados exames laboratorias na Unidade Básica de Saúde, onde foi diagnosticado anemia e insuficiência renal aguda oligúrica (IRA). No dia 18/02/2014, foi transferido para o Hospital Federal de Bonsucesso (HFB), para investigação diagnóstica, manejo clínico e acompanhamento pelo serviço de nefro-pediatria

História familiar: mãe com história de microangiopatia trombótica – SHUa, sem fator desencadeante prévio, diagnosticada aos 23 anos por biópsia renal. Fez tratamento com

plasmaférese e hemodiálise por 3 anos, se mantendo estável há 2 anos com o tratamento conservador. Irmão materno aos 5 anos de idade apresentou também quadro de edema, hematúria, anemia e IRA, sem fator desencadeante prévio, assim como a mãe, e recebeu o diagnóstico de Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica Hereditária. Foi submetido a plasmaférese, evoluindo para hipertensão grave e, então mantido em tratamento conservador. Após aproximadamente 1 ano, evoluiu para óbito por encefalopatia hipertensiva.

Na admissão no HFB, E.G.S., encontrava-se hemodinamicamente estável, em ar ambiente, irritado, em anasarca e oligúrico. Foi então, iniciada terapia diurética, antibioticoterapia empírica de largo espectro, restrição hídrica e colhidos exames para investigação diagnóstica. Os exames solicitados mostraram: hemoglobina de 8g/dL; hematócrito 22%; plaqueta 9.000/mm^3; reticulócitos 32%; LDH 2276 U/L; heptoglobina < 6mg/dl (VR: 36-195mg/dl); ureia 101mg/dL; creatinina 2,3mg/dL; Coombs direto e indireto negativos; C3 95,2 (VR: 88-201 mg/dl); coprocultura com pesquisa de Shiga-toxina negativa.

Diante da história familiar, dos sinais clínicos e laboratoriais e da exclusão dos principais diagnósticos diferenciais, ou seja, SHU típica e PTT (púrpura trombocitopênica trombótica), E.G.S. foi diagnóstico como portador de SHU atípica.

Em 36 horas de internação, no dia 21/02/2014, apresentou desconforto respiratório, sendo transferido ao CTI pediátrico, onde foi iniciado hemodiálise intermitente para melhor manejo volêmico e da uremia, com sessões em dias alternados. Evoluiu com melhora do desconforto respiratório, porém ainda se manteve com hematúria macroscópica, IRA oligúrica, hipertensão e hemólise em franca atividade – observada pela queda constante da hemoglobina, LDH aumentada e esquizócitos no sangue periférico, apesar de múltiplas transfusões de concentrados de hemácias. Cursou com reação transfusional, febre e rash.

No dia 25/02/2014 foi submetido a hematoscopia que evidenciou esquizócitos, anisopoiquilocitose, policromatofilia, trombocitopenia, macroplaquetas e neutrófilos morfologicamente normais, resultado compatível com microangiopatia trombótica.

Em 27/02/2014 foi feita a primeira dose do Eculizumab (300mg) evoluindo satisfatoriamente, com queda do LDH, estabilização do hematócrito e normalização das

plaquetas, recuperação da diurese e da função renal. As doses foram repetidas a cada 14 dias, sendo a 2ª feita em 06/03 e a 3ª em 20/03. Evoluiu com aumento progressivo do débito urinário, fez a última sessão de diálise em 15/03 (total de 13 sessões). Nesse momento tinha débito urinário > 1ml/kg/dia, encontrava-se sem edema e com peso próximo ao peso seco, e a pressão controlada com hidralazina e captopril.

Recebe alta em 24/03/2014 em bom estado geral, afebril, sem edema, peso 9,675kg com retorno ambulatorial agendado para o dia 28/03/2014, e em uso de Eculizumab quinzenalmente.

Em abril de 2014, foi novamente internado por quadro de pneumonia, com febre alta, tosse produtiva, perda do apetite e sonolência. Iniciado antibioticoterapia, com boa evolução clínica, recebendo alta hospitalar após 9 dias.

Posteriormente, manteve tratamento com Eculizumab quinzenalmente, captopril e hidralazina para manter a estabilidade clínica. Hoje, tem 3 anos e 10 meses, possui função renal e pressão arterial normais, estável hemodinamicamente e não apresentou durante o uso do Eculizumab recidivas graves, mostrando o benefício da droga.

De acordo com estudos, e, assim como, evidenciado no caso apresentado, a melhora laboratorial dos índices hematológicos, dos marcadores de hemólise e da função renal são consistentes, e apontam para o melhor prognóstico da doença após a terapêutica com o eculizumab.

Nos gráficos abaixo, é mostrada a relação de marcadores laboratoriais durante a internação do paciente.

18/02/2014 – data da internação hospitalar;

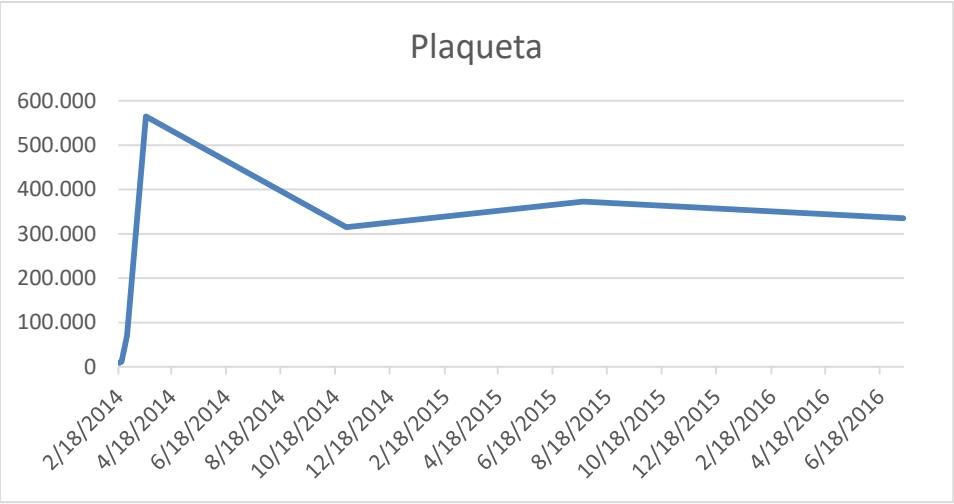
21/02/2014 – iniciado hemodiálise intermitente por piora clínica;

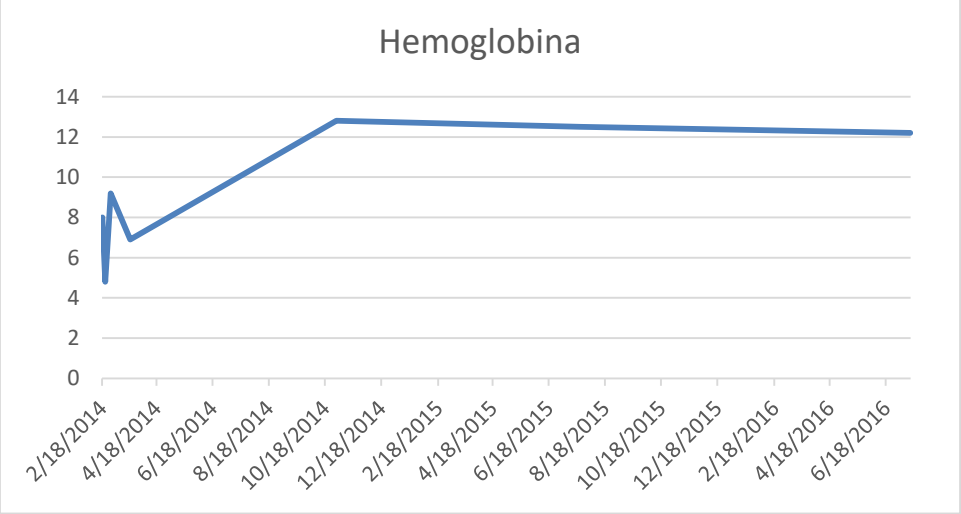
27/02/2014 – feita a primeira dose do Eculizumab;

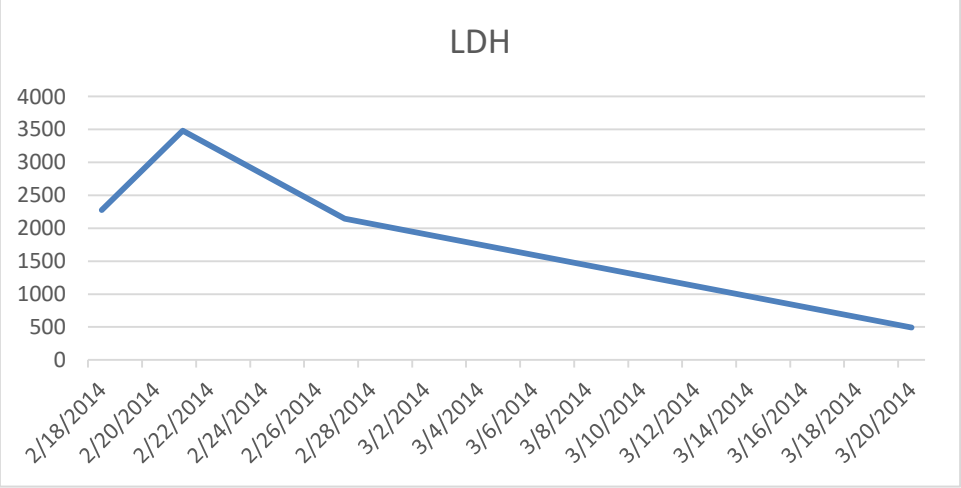
20/03/2014 – terceira dose do Eculizumab;

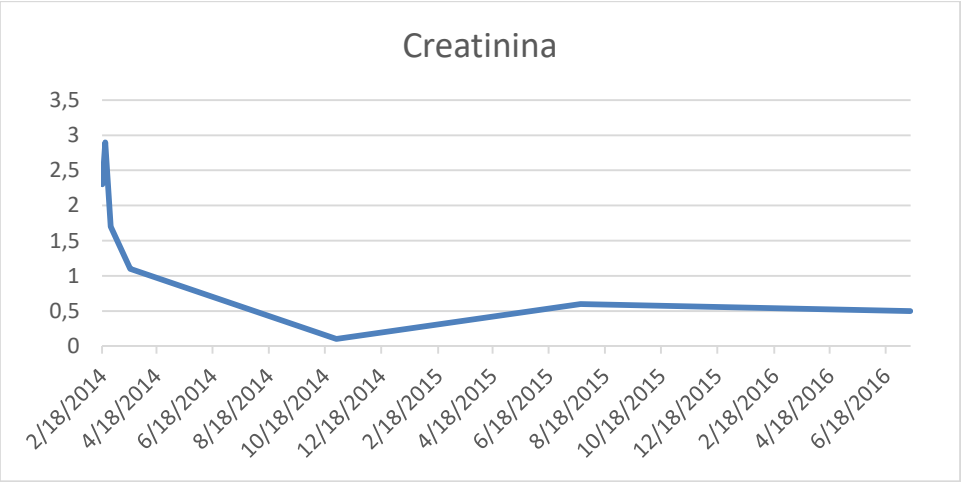
24/03/2014 - alta hospitalar;

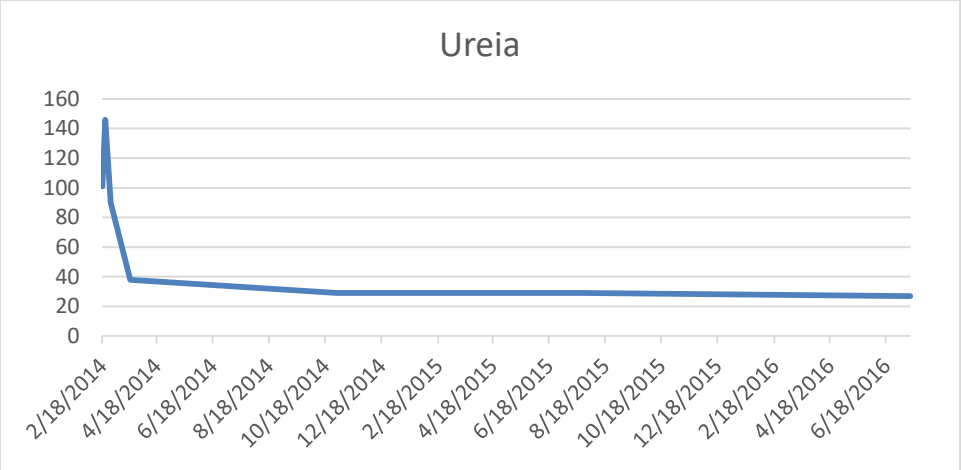
30/10/2014 - em tratamento quinzenal com Eculizumab após 8 meses 22/07/2015 – em tratamento quinzenal com Eculizumab após 17 meses 14/07/2016 – em tratamento quinzenal após 29 meses.


Plaqueta
600.000
500.000
400.000
300.000
200.000
100.000
0
2/18/2014
4/18/2014
6/18/2014
8/18/2014
10/18/2014
12/18/2014
2/18/2015
4/18/2015
6/18/2015
8/18/2015
10/18/2015
12/18/2015
2/18/2016
4/18/2016
6/18/2016


Hemoglobina
14
12
10
8
6
4
2
0
2/18/2014
4/18/2014
6/18/2014
8/18/2014
10/18/2014
12/18/2014
2/18/2015
4/18/2015
6/18/2015
8/18/2015
10/18/2015
12/18/2015
2/18/2016
4/18/2016
6/18/2016


LDH
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2/18/2014
2/20/2014
2/22/2014
2/24/2014
2/26/2014
2/28/2014
3/2/2014
3/4/2014
3/6/2014
3/8/2014
3/10/2014
3/12/2014
3/14/2014
3/16/2014
3/18/2014
3/20/2014





DISCUSSÃO

A SHUa é uma microangiopatia trombótica (MAT) progressiva relacionada com a desregulação da via alternativa do complemento, que culmina com danos às células endotelias[4]. Patologicamente, a MAT é caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, secundária ao dano endotelial na microcirculação, com consequente deposição de trombos ricos em plaquetas, causando oclusão microvascular generalizada, principalmente renal, e trombocitopenia por consumo[5].

Em indivíduos susceptíveis, com mutações e polimorfismos em genes do sistema complemento, geralmente após exposição à fatores desencadeantes, ocorre ativação

contínua da via alternativa do complemento, que levam a formação de Complexos de Ataque à Membrana (CAM), que lesam e induzem a apoptose, principalmente de células endoteliais, desenvolvendo a SHU[3]. Isso porque o dano endotelial estimula o recrutamento de plaquetas e formação de microtrombos na microvasculatura.

Os principais fatores desencadeantes são infecções bacterianas e virais, doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico e uso de medicamentos como agentes imunossupressores[1,3,8].

SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento atua modulando as reações humorais e celulares do processo inflamatório, principalmente quimiotaxia e anafilaxia, agindo juntamente com os anticorpos. É formado por uma cascata de proteínas, que, quando ativadas, resultam na morte celular por lise direta e/ou ativação de fagócitos. Os hepatócitos e macrófagos são os principais responsáveis pela síntese de suas proteínas[4,9].

O sistema complemento participa de diversos processos biológicos no organismo como: opsonização, quimiotaxia de leucócitos, fagocitose, vasoconstrição, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária e citólise[4].

Para exercer suas funções pode ser ativado por uma das seguintes vias: clássica, alternativa ou lectina (Fig 1), cujo resultado final será a formação do complexo de ataque a membrana (CAM), inflamação e opsonização para proteger o organismo de agentes agressores.

A ligação antígeno-anticorpo forma um imunocomplexo que permite a criação de um sítio na porção Fc (fração constante) da imunoglobulina acessível à ligação da proteína C1q do sistema complemento, ocorrendo assim a ativação da via clássica.

A interação de C1q com a porção Fc da imunoglobulina ativa o C1r e C1s, proteases associadas à C1. O C1s ativado, transforma-se em uma enzima proteolítica, chamada de C1-esterase, responsável pela clivagem de C4 e C2, formando C4b e C2a. O C4b se liga à membrana celular, e o C2a se adere ao C4b, formando assim o complexo C4b2a, chamado também de C3-convertase. A C3-convertase, então, cliva o C3 em C3a e C3b, e o C3b se liga ao complexo molecular C4b2a (C3-convertase) formando o C4b2a3b,

também chamado de C5-convertase, que então degrada o C5 em C5a e C5b. Este último estimula a formação do complexo de ataque a membrana (CAM ou C5b-9).

Na via alternativa a presença no organismo de fungos, bactérias, vírus, parasitas podem ativar a via alternativa do sistema complemento, mediada pela hidrólise de C3, formando C3a e C3b. O C3b liga-se na superfície da célula e interage com o fator B, formando o C3bB. Este sofre clivagem do fator D, formando o fragmento Bb, que então se liga a outras moléculas de C3b na superfície celular e forma o complexo C3bBb, que passa a ser chamada de C3-convertase. A C3-convertase aumenta a hidrólise de C3 – alça de amplificação, estimulando uma superprodução de C3b. Este se liga a C3-convertase, formando o complexo molecular C3bBb(C3b), denominado C5-convertase, responsável pela clivagem do C5 em C5a e C5b. Assim, o C5b estimula a formação do complexo de ataque a membrana (CAM).

Na via Lectina determinados microorganismos apresentam em sua superfície carboidratos como a manose, que podem estimular a ativação da via da lectina. Para isso, existe os complexos de proteases ligadoras de lectina (MASP), que apresentam as proteínas ligadoras da manose (MBP). Assim, quando reconhecem microoganismos com manose em sua superfície, as MBP se ligam à manose, clivando C4 e C2, e seguindo de forma semelhante à ativação da cascata da via clássica.

O resultado comum a todas as vias o CAM é mediado por C5, C6, C7, C8 e C9, que após diversas interações formam o complexo C5b6789. O CAM se insere na membrana da célula alvo, causando alterações estruturais e funcionais, que permite a saída de material de baixo peso molecular do citoplasma e entrada de líquidos e sais dentro da célula, causando um edema celular e consequente rompimento das membranas por lise osmótica[4,9,10,12].

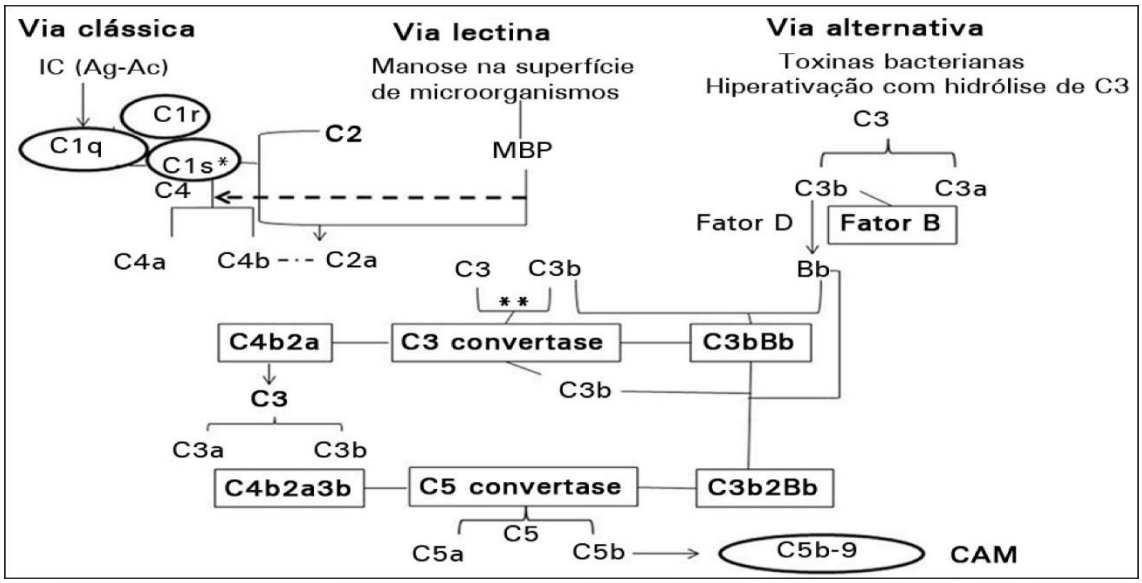


*Figura 1 Vias de ativação do sistema do complemento. IC: Imunecomplexos (antígeno-Anticorpo); MBP: Proteína ligadora da manose; C3bi: C3b inativado; MCP: Proteína cofator de membrana; TM: Trombomodulina; CAM: Complexo de ataque a membrana; ** Alça de amplificação.*

Referência: Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A ativação do sistema complemento é controlada por várias proteínas reguladoras, formadas nas próprias células onde ficam ancoradas, como a CD55 e a CD59. A CD55 impede a formação de novas C3 e C5 convertases e acelera a degradação dessas enzimas pré-formadas. A CD59 interfere na estrutura da CAM, bloqueando sua ação[10].

As proteínas reguladoras plasmáticas agem com o objetivo de evitar um descontrole da cascata e, consequente lesão de células e tecidos autólogos. Dentre as principais proteínas, além das já citadas, encontram-se o Fator I, que age inativando diretamente o C3b; e o fator H, a proteína cofator de membrana (MCP ou CD46) e a trombomodulina que também agem inibindo o C3b, porém de forma indireta, atuando como cofatores do Fator I [9].

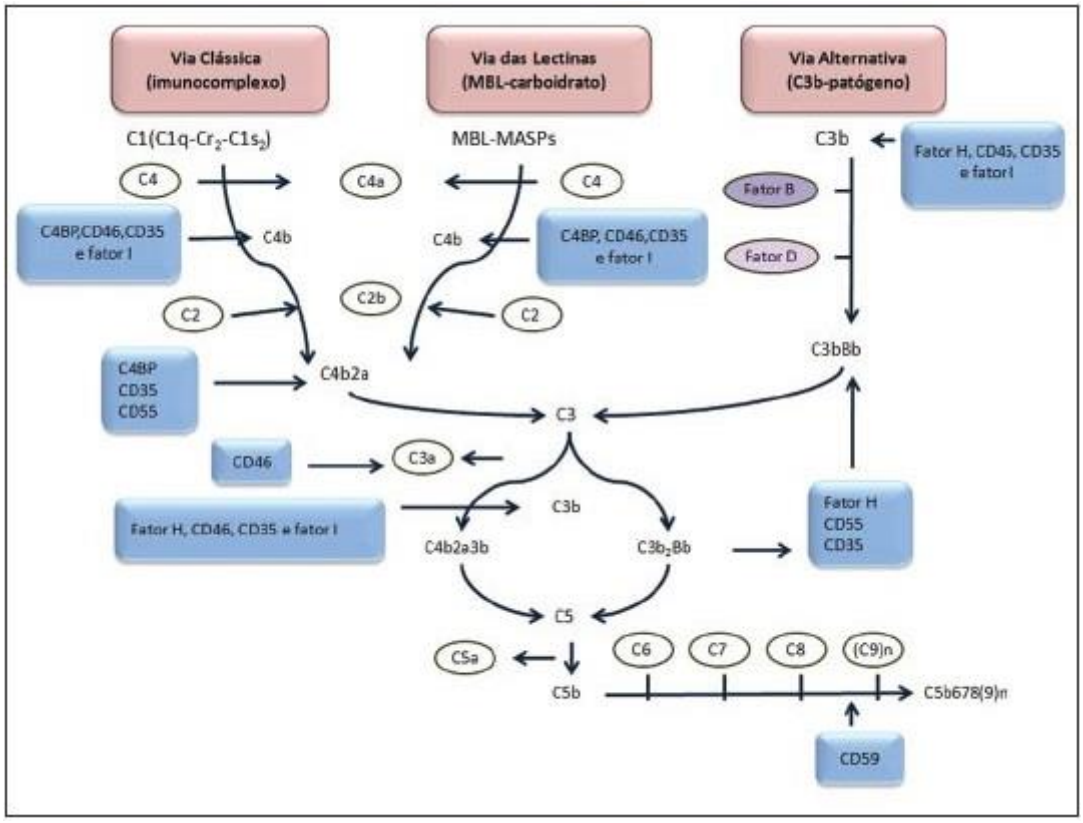


Figura 2: *O complemento pode ser ativado através da via clássica, da via das lecitinas e da via alternativa. O componente C1 é composto de C1q, C1r e C1s e reconhece o imunocomplexos ligado à membrana celular. A lectina ligante da manose (MBL) reconhece certos carboidratos na membrana de alguns patógenos específicos, e o C3b reconhece carboidratos presentes na membrana dos patógenos. Todas as vias de ativação originam a formação do C3 e C5, que geram anafilatoxinas C3a e C5a, a opsonina C3be o MAC. O C3b também amplifica a via alternativa.*

Referência: *figura adaptada de Kemper*

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA

As principais alterações identificadas na síndrome hemolítico urêmica em diversos estudos foram no fator H (CFH), fator I (CFI), proteína cofator de membrana (MCP ou CD46), fator B (CFB) [2,4]. Essas proteínas funcionam controlando a ativação do complemento na superfície celular e limitando o dano celular mediado por ele [5].

Em condições normais, pequenas quantidades de C3b são depositadas na superfície celular, mas o CFI, juntamente com os cofatores CFH e MPC rapidamente eliminam essas moléculas de C3 depositadas[1], não causando danos ao organismo.

No entanto, aproximadamente 60% dos casos de SHUa apresentam mutações com perda de função em genes que codificam as proteínas reguladoras do complemento. Nesses

pacientes, os depósitos de C3 na superfície celular não são eliminados completamente, o que estimula a ativação descontrolada do sistema complemento, determinando dano celular, inclusive nas células endoteliais. Enquanto, em uma porcentagem menor, mutação com ganho de função, principalmente em C3, causa dano celular mesmo na presença de reguladores funcionais, por apresentar ação exacerbada. Além disso, alguns pacientes desenvolvem a SHUa por apresentar deficiência na função do cofator H devido à presença de anticorpos anti-CFH.

Como já citado, cerca de 60% dos pacientes com SHUa apresentam mutações nas proteínas reguladoras (TABELA 1), no entanto alguns pacientes desenvolvem a doença sem a presença dessas alterações, o que mostra que fatores ambientais estão associados ao desencadeamento da SHUa.

A desregulação da via alternativa do complemento, frequentemente precipitada por fatores ambientais, induz clivagem excessiva de C3 e, consequentemente, de C5, resultando em danos às células endoteliais. Isso estimula o recrutamento de plaquetas e formação de microtrombos na microvasculatura, principalmente a nível renal - glomerular [5, 11], com consequente plaquetopenia por consumo e destruição mecânica das hemácias por redução do lúmem vascular.

TABELA 1 - ***Proteínas reguladoras e sua contribuição para ocorrência de SHUa (%):***

Fator H	~ 15-30 %
Fator I	~ 5-10 %
Proteína cofator de membrana (CD46)	~ 10-15%
Fator B	< 5 %
C3	~ 5-10 %
Anticorpo anti-Fator H	~ 10 %

Não identificada	~ 40 % dos casos

VAIBICH, M.S. ***Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância.*** *Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, 2013*

A suspeita diagnóstica é feita através da tríade clássica – falência renal, anemia hemolítica e plaquetopenia [3,12]. O quadro clínico é marcado por importante palidez cutâneo-mucosa associada a oligúria ou anúria, hipertensão arterial, que pode ser de difícil controle, acompanhado ou não de proteinúria e hematúria [12]. O diagnóstico de SHUa é de exclusão entre as outras MAT's [4, 7]. Os critérios laboratoriais e clínicos que sugerem SHUa encontram-se descritos no QUADRO 1.

QUADRO 1

- Anemia hemolítica não autoimune: Redução da hemoglobina (≤ 10-12g/dl) Aumento da desidrogenase lática (LDH) Aumento da bilirrubina indireta Redução da haptogloblina Aumento do reticulócitos Coombs direto negativo Esquizócitos no sangue periférico (Fig 3)
- Trombocitopenia Contagem < 150.000/mm3 ou queda > 25% em relação à medida anterior.

- Acometimento renal Aumento de creatinina e ureia séricas Hematúria Proteinúria Edema Oligoanúria Hipertensão arterial
- Fatores de coagulação, PTT e TAP normais

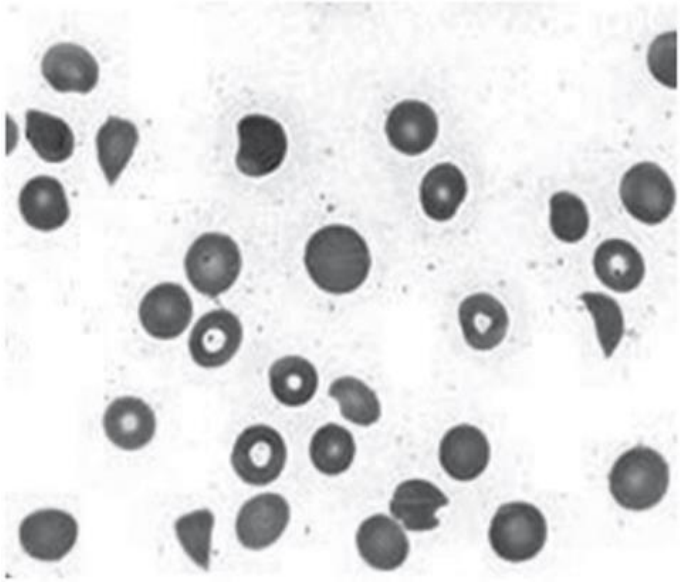


Fig 3: J Bras Nefrol 2010;32(3):303-315

A dosagem dos fatores do complemento não é obrigatória, mas auxilia o diagnóstico, e quando realizada pode não afastar SHUa, pois grande parte dos pacientes podem ter níveis normais. A avaliação pode ser feita através do C3, C4, CH50 (avalia a atividade do complemento total) e AH50 (avalia todos os elementos da via alternativa) [4].

Quando disponível, pode ser solicitado a avaliação das mutações em proteínas reguladoras do sistema complemento, por sequenciamento direto dos genes responsáveis pela codificação de CFH, CFI e MCP. Assim como, usando o método ELISA, pode-se identificar auto-anticorpos anti-CFH [3]. Entretanto, sua presença tem sido observada em cerca de 60% dos pacientes com SHUa, concluindo assim, que a sua ausência não exclui este diagnóstico.

Histologicamente, a SHUa apresenta características semelhantes à SHU típica, que são: espessamento dos capilares e arteríolas, edema endotelial, acúmulo de proteínas e restos celulares no espaço subendotelial e presença de trombos obstruindo a luz dos capilares [5]. Dentre os principais diagnósticos diferenciais que precisam ser afastados encontram-se a (1) Síndrome Hemolítico Urêmica Típica, através da identificação da bactéria na coprocultura, pesquisa de Shiga-toxina ou anticorpos contra *Escherichia coli* produtora de Shiga-toxina (STEC) – anti-LPS pelo método ELISA; (2) Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), através da avaliação da atividade da metaloprotease ADAMTS13 [3,5,11].

TRATAMENTO

O melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da SHUa foi acompanhado do surgimento de uma nova droga, eculizumab. O eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a clivagem do C5 em C5a e C5b e a consequente formação do complexo de ataque a membrana (CAM), sustentando em níveis normais os parâmetros hematológicos [4,6,7].

Antes do surgimento do Eculizumab, em 2011 e sua primeira utilização em 2013, a principal forma de tratamento era a terapia com plasma, através da infusão de plasma fresco ou plasmaférese associada ou não a terapia dialítica. Cujo objetivo era com o plasma diluir os auto-anticorpos e suplementar os fatores reguladores do sistema complemento, e com a plasmaférese promover a remoção dos auto-anticorpos. No entanto, esse tipo de tratamento não apresenta uma melhora significativa na função renal, assim como não previne a progressão para doença renal terminal, repercutindo na

qualidade de vida. Além disso, apresenta elevada taxa de morbidade e mortalidade, tanto em crianças quanto em adultos [1,3].

Em casos com rápida queda dos níveis de hemoglobina e hematócrito está indicado o uso do concentrado de hemácias, com o objetivo de evitar a deterioração cardiopulmonar. No entanto, transfusão plaquetária não está recomendada, pois pode agravar ainda mais o processo trombótico [3].

O tratamento da doença renal terminal antes da introdução do Eculizumab era baseado no transplante renal, que apresentava alta taxa de recorrência, ou também no transplante fígado-rim, que tinha como objetivo retirar o local de síntese das proteínas alteradas, no entanto, cursava com alta letalidade [8].

Apesar de recente, o tratamento prolongado com Eculizumab apresenta efeitos benéficos a nível renal, não só evitando a progressão, como também melhorando sua função e evitando a recorrência pós-transplante renal [4,8]. Além disso, as evidências mostraram eficácia da terapia em indivíduos com ou sem mutações no sistema complemento.

A monitorização da resposta terapêutica é feita com a contagem de plaquetas, desidrogenase lática (LDH), hemoglobina e creatinina. Observando normalização desses parâmetros com até 26 semanas de tratamento. O seu uso prolongado evita terapia com plasma e reduz significativamente a terapia dialítica e a evolução para estágio de rim terminal [4].

Os efeitos adversos observados foram, em geral, leves a moderados, e os mais comuns são febre, tosse, infecção respiratória superior, dor abdominal e diarreia [1]. Efeitos mais raros foram insuficiência respiratória e falência da medula espinhal, essa causada pela associação da SHUa com infecção viral pelo vírus Parainfluenza, que induz aplasia de medula, cursando com anemia, plaquetopenia e neutropenia.

Pacientes tratados com eculizumab estão mais susceptíveis a infecções por germes gram positivos e gram negativos encapsulados, como a *Neisseria meningitidis*, pois a eliminação desses germes é dependente do CAM. Portanto, os pacientes devem ser vacinados pelo menos duas semanas antes do início do tratamento. Quando necessário, está indicada profilaxia com antibióticos durante o curso do tratamento [1,4,7]. Nos pacientes com SHU típica, o uso da droga não está indicado até o momento, pois essa

medicação ainda não se mostrou impactante para melhorar o prognóstico da doença [4]. No entanto, muitas perguntas ainda precisam ser respondidas para melhorar a funcionalidade e aplicabilidade da droga, para ainda se obter melhores resultados.

PROGNÓSTICO

Alguns pacientes podem cursar com complicações da SHUa como anúria/oligúria prolongada, altos valores de ureia e creatinina plasmáticas, sintomas de comprometimento do sistema nervoso, hipertensão de difícil controle, fazendo com que necessitem de terapia dialítica prolongada e, consequentemente piorando o prognóstico, aumentando a mortalidade e o risco de evoluir para insuficiência renal crônica e rins terminais [3,7].

Em média 10 a 30% dos pacientes com SHU podem desenvolver comprometimento do sistema nervoso central, causado pela microangiopatia trombótica local, e consequentemente hipóxia e isquemia, associada também a hipertensão arterial comum nessa doença. As manifestações podem variar desde alterações no nível da consciência até acidente vascular encefálico com suas complicações. Cursando com alta taxa de letalidade [3].

Após a fase aguda, durante o seguimento deve-se avaliar a proteinúria, isso porque a microalbuminúria é considerada preditor precoce de doença renal progressiva [3].

CONCLUSÃO

A SHUa é uma doença rara com alta morbimortalidade, de diagnóstico tardio por se apresentar de forma semelhante a outras microangiopatias trombóticas, além de não ter marcadores específicos. No entanto, necessita de investigação clínica e laboratorial em casos suspeitos, a fim de interromper a sua evolução natural e modificar o prognóstico do paciente.

Apesar de recente, o controle da SHUa com Eculizumab está mudando a qualidade de vida dos pacientes com a doença, mostrando não só melhora clínica-laboratorial, como também menor número de evoluções para doença renal terminal.

No caso clínico apresentado, diante da história familiar e clínica, após a terapêutica inicial com Eculizumab o paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial, confirmando a suspeita clínica e melhorando a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1 Vaisbich MH, Henriques LS, Watanabe A, et al. Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica – Relato de caso e revisão da literatura. J Bras Nefro 2013;35(3):237-241.

2 Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Sociedade internacional de Nefrologia. Kidney International 2016;89:701–711.

3 Venuto CA. Síndrome hemolítico-urêmica: doença negligenciada ou pouco compreendida?. Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul. Distrito Federal. 2009.

4 Vaibich MS. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. J Bras Nefrol 2014;36(2):208-220.

5 Polito MG e Kirsztajn GM. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. Jornal Brasileiro de Nefrologia – setor de Glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). J Bras Nefrol 2010;32(3):303-315.

6 Nester CM. Managing atypical hemolytic uremic syndrome: chapter 2. Stead Family Departament of Pediatrics, University of Lowa, USA. Kidney International 2015: 87:882–884.

7 Kavanagh D e Smith-Jackson K. Eculizumab in children with hemolytic uremic syndrome. Sociedade internacional de nefrologia. Kidney International 2016;89:537–538.

8 Teixeira CI, Mota RG, Afonso BGV, et al. Uso de Eculizumab na síndrome hemolítico urêmica atípica após transplante renal. Faculdade Unidas do Norte de Minas – ICS/FUNORTE. J Bras Nefrol 2015;37(1):127-130.

9 Iturry-Yamamoto GR. e Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. Unidade de Hemodinâmica-Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev Ass Med Brasil 2001; 47(1): 41-51.

10 Alegretti AP, Mucenic T, Brenol JCT, et al. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Unidade de Hematologia do serviço de Patologia Clínica e no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev Bras Reumatol 2009;49(3):276-87.

11 Lira TLBG. Síndrome hemolítico-urêmica atípica em paciente com glomerulonefrite membranoproliferativa: relato de caso. Hospital Santa Rosália (HSR), Universidade Federal de Juiz de Fora. 2013.

12 Luís DTA. O papel do sistema complemento na Síndrome Hemolítico urêmica atípica. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. 2014.

13 Furusawa EA, Koch VH, Kim CA, et al. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica na criança. J. Bras. Nefrol. 1997; 19(3): 280-284.

14 Pessegueiro P e Pires C. Síndrome hemolítico urêmico/ Púrpura trombocitopênica trombótica. Unidade de Nefrologia do Hospital do Espírito Santo. 2005;12(2).

15 Eduardo MBP, Mello MLR, Katsuya EM, et al. Síndrome hemolítico-urêmica – normas e instruções. Centro de vigilância epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 2002.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

EDUARDO BATISTA BASSI

INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA ELETIVANO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO

INCIDENCE OF INFECTIONS IN PATIENTS SUBMITTED TO CHOLECYSTECTOMY VIDEOLAPAROSCOPIC ELECTIVE IN CLINICA´S HOSPITAL DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTTAVIANO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção

de grau em medicina no

centro universitário serra dos órgãos -

Unifeso - no ano de 2017

Orientador: Juliana Barcellos Dias Futuro

Teresópolis – Rio de Janeiro 2017

RESUMO

As infecções hospitalares são as mais freqüentes e importantes complicações ocorridas no Brasil[1]. Estima-se que 5% a 15% dos pacientes internados contraem alguma infecção hospitalar[1]. Sob o ponto de vista financeiro, são responsáveis por cinco a 10 dias a mais de internação[1]. A infecção pós-operatória tem grande impacto na morbimortalidade da população que realiza algum tipo de procedimento cirúrgico. O objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de infecção pós operatória aguda em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva realizadas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano em um curto período de tempo escolhido de forma aleatória, e relacioná-la com a idade, gênero, tempo cirúrgico e conhecimento sobre os cuidados adequados com a ferida operatória.

Palavras-chave: infecção do sítio cirúrgico, infecção tardia, colecistectomia, infecção hospitalar

ABSTRACT

The hospital infection are the most frequent and important complications in Brazil. It`s estimated that 5% to 15% os hospitalized patients contract some nosocomial infection. From the financial point of view, they are responsible for 5 to 10 days more hospitalization([1]). The infection post sugery has a great impact on the morbidity and mortality of the population that performs some type of surgical invasion. The aim of this research was to evaluate the incidence of the infection post sugery in the cholecystectomy videolaparoscopic, between men and women, performed at Clinica´s de Teresópolis Hospital Constantino Ottaviano, in Teresópolis/RJ, up to 30 days after sugery, verifuing the efficiency of the antibiotic prophylaxis and if the patients received the orientations about of the treatment of the sugery wounds. Is this research we contacted by telephone men and women who have had the sugery between 4th of November and 29th of December 2016 at the Clinica´s de teresópolis Hospital Constantino Ottaviano, being applied a questionnaire containing epidemiological data and questions about the clinical condition which made us thought about the infections in the first 30 days after the sugery. It were realized 76 phone calls of which only 30 calls answered the questionary and of it 13,3% have showed infections of which only 3,,3% were men.

1.INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares são as mais freqüentes e importantes complicações ocorridas no Brasil[1]. Estima-se que 5% a 15% dos pacientes internados contraem alguma infecção hospitalar[1]. Sob o ponto de vista financeiro, são responsáveis por cinco a 10 dias a mais de internação[1]. A infecção pós-operatória tem grande impacto na morbimortalidade da população que realiza algum tipo de procedimento cirúrgico[3,4,5].

Em relação ao ambiente hospitalar, deve-se levar em consideração o tempo cirúrgico, a presença de indivíduos e objetos no bloco cirúrgico, assepsia e antissepsia adequadas, antibioticoprofilaxia utilizada, técnica cirúrgica, qualidade e método de esterilização do material cirúrgico e a limpeza adequada do espaço cirúrgico como fatores de risco para infecção da ferida operatória[1,2]. Idade avançada, imunodepressão, desnutrição, doenças como diabetes, valvulopatias cardíacas e doença vascular, obesidade, implantes protéticose cuidados com a ferida operatória são fatores relacionados ao paciente[3].

O entendimento e reconhecimento de todos esses fatores causam um importante impacto na diminuição do risco de complicações cirúrgicas que influenciam na morbimortalidade do paciente[4,5]. A busca ativa dos dados epidemiológicos se faz necessária para a identificação destes fatores[1,2].

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a ocorrência de infecção pós operatória aguda em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva realizadas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano em um curto período de tempo escolhido de forma aleatória.

2. Objetivos

Avaliar a ocorrência de infecção pós operatória aguda em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva realizadas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) em um curto período de tempo escolhido de forma aleatória,e relacioná-la com a idade, gênero, tempo cirúrgico e conhecimento sobre os cuidados adequados com a ferida operatória.

3. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional transversal no qual foram selecionados 76 pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica num período, escolhido aleatoriamente, de 01/11/2016 a 31/12/2016. Destes, foram excluídos pacientes submetidos a este procedimento na urgência, além dos pacientes que não foram encontrados através de contato telefônico; restando uma amostra de 30 pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica de forma eletiva, que foi incluída no presente estudo.

Este estudo dispensou o termo de consentimento livre e esclarecido, pois a pesquisa faz parte do protocolo de acompanhamento da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCTCO, sendo obrigatória em todo o hospital e, além disso, responde aos requisitos mínimos da certificação realizada pelos Ministérios da Educação e da Saúde para os hospitais considerados de ensino. Entretanto, foi assinado o Termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados (ANEXO 1).

Foram listados os contatos dos pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica eletiva no centro cirúrgico do referido hospital, dados estes obtidos na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Através de contato telefônico, foi aplicado um questionário em busca dos dados epidemiológicos (ANEXO 2), e todos os pacientes foram indagados quanto à orientação recebida sobre os cuidados adequados do manejo da ferida operatória na ocasião da alta hospitalar. Foram levantados os prontuários dos pacientes incluídos no estudo à procura de informações referentes ao tempo cirúrgico, à utilização de antibioticoprofilaxia e a ocorrência de infecção do sítio cirúrgico (ISC) no período de até 30 dias de seguimento pós-operatório.

Os pacientes que apresentaram infecção pós-operatória foram classificados quanto ao sítio anatômico acometido, de acordo com a classificação do Centers for Disease Control (CDC)[1] sendo divididos em superficial, que acometem pele e subcutâneo, profunda, quando atingem a fáscia e músculo, ou ISC de órgãos e cavidade[1]. Nesta investigação as possibilidades de infecção foram baseadas na presença de secreção purulenta e sinais flogísticos na linha de sutura.

Os dados coletados foram catalogados e avaliados por método de percentagem simples e comparados com os da literatura nacional.

4. Resultados

Dos 30 pacientes incluídos no estudo, quatro (13,3%) apresentaram infecção no sítio cirúrgico nos primeiros 30 dias de pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

Dos pacientes infectados, três (75%) eram mulheres e apenas um (25%) era homem. A idade destes pacientes variou de 33 a 75 anos, com média de 52,75 anos e a média de idade dos pacientes não infectados foi de 48,1 anos, com a menor idade de 26 anos e maior com 75 anos.

O tempo cirúrgico variou de 50 a 100 minutos, com média de 67,5 minutos nos pacientes que evoluíram com infecção e com menor tempo de 50 minutos e maior duração com 215 minutos de tempo cirúrgico, com média de 89,6 minutos nos pacientes não infectados.

Todos os pacientes envolvidos no estudo declararam ter recebido orientações adequadas e esclarecedoras à respeito dos cuidados com a ferida operatória.

Todos receberam antibioticoprofilaxia intravenosa com dois gramas de cefazolina 30 minutos antes da indução anestésica e em nenhum caso foi necessária a dose de reforço intra-operatória uma vez que nenhum procedimento excedeu quatro horas.

Resumo dos resultados dos pacientes que realizaram a cirurgia no HCTCO,de 01/11/16 até 31/12/16.

	Pacientes estudados	**Diagnóstico de infecção**
Total	30	4(13,3%)
Homens	3(10%)	1 (33,3%)
Mulheres	27(90%)	3(11%)

	TOTAL (MÉDIA)	**INFECÇÕES (MÉDIA)**
IDADE	48,1 ANOS	52,75 ANOS
TEMPO CIRÚRGICO	89,6 MINUTOS	67,5 MINUTOS

4.Discussão

A infecção do sítio cirúrgico (ISC) é uma freqüente complicação nas enfermarias dos hospitais. Afeta a morbimortalidade dos pacientes e aumenta os gastos hospitalares, já que o paciente permanece por mais 5 a 10 dias internados. Os fatores causais são multifatoriais, pois se relacionam com o ambiente, técnica e tempo cirúrgico, antibioticoterapia adequada, material utilizado durante o procedimento, idade do paciente, doenças de base e orientações à respeito da ferida operatória após a alta, também citado por (Rocha 2008) em um simpósio à respeito dos fundamentos em clínica cirúrgica

([1]). O entendimento e reconhecimento desses fatores, juntamente com os dados epidemiológicos ajudam na diminuição das complicações pós operatórias, como percebido no presente estudo, o qual teve uma distribuição não uniforme dos fatores de risco dos pacientes que tiveram infecção do sitio cirúrgico e dos que não tiveram.

A utilização da colecistectomia videolaparoscopica eletiva para o estudo das ISC foi em decorrência da grande demanda desse tipo de cirurgia no HCTCO, caracterizada por ser uma cirurgia potencialmente infectada e por utilizar antibioticoprofilaxia simples e com variáveis índices de infecção na literatura. Os quais mostram uma incidência de 0,62% ISC em um estudo com 247 pacientes realizado por (MELO,2012), ao contraio de (OLIVEIRA,2004) que realizou o mesmo estudo com 70 pacientes e obteve um valor de 14,3%.

Por levar em consideração vários fatores causais de infecção, esse estudo propôs a analise de 4 fatores de riscos que poderiam ser observados no momento da internação e o paciente em questão poderia receber maiores cuidados pré e pós operatórios. Que são o sexo, a escolaridade, a idade e o tempo cirúrgico.

O sexo teve grande relevância nos resultados do estudo, já que o banco de dados analisado revelou uma superioridade na realização da colecistectomia para o sexo feminino, 64 telefones (84,2%) de pacientes femininas, contra 12 (15,8%) telefones de pacientes masculinos. Entretanto a incidência de infecção de cada sexo comparado ao seu total foi maior no masculino com 8,3% contra 4,3% do feminino, resultado que se assemelha ao de (RODRIGUES , 2014) que analisou 241 pacientes submetidos a procedimentos de cirurgia geral e teve valores de 10,4% parra homens contra 7,4%. Diferente do trabalho de (Oliveira AC 2004) que obteve um resultado de 38,8% para o masculino, contra 61,2 para o feminino.

A escolaridade foi verificada para se correlacionar com o nível de entendimento do paciente frente às orientações recebidas pela equipe médica, devido a importância no cuidado da ferida operatória no período pós alta. Sendo necessário a identificação de possível infecção no local da linha cirúrgica e higienização adequada, desta maneira

minimizando os riscos de complicações para que ocorra esse entendimento o paciente deve ter um mínimo de compreensão cognitiva, como citado em trabalho realizado em hospital na Amazônia (AGUIAR , 2012) mostrando que a baixa escolaridade favorece o desenvolvimento de ISC.

Alem de compreender os fatores de risco é necessário que o paciente realize a antibioticoprofilaxia adequada para a cirurgia realizada. No caso da colecistectomia videolaparoscopica por ser uma cirurgia potencialmente infectada deve possuir um esquema padrão, no caso do HCTCO a rotina utilizada no pré operatório das colecistectomias, seguindo protocolo que manda fazer 2 gramas de cefazolina até 60 minutos antes da incisão, em casos de colecistite aguda é preconizado o uso de 400 mg ciprofloxacina mais 500mg de metronidazol. Em ambos os casos, se a cirurgia se prolongar por mais de 4 horas a dose é repetida. O aumento no risco de ISC aumenta para cada hora adicionada ao ato cirúrgico, embora esse mesmo risco não é muito bem esclarecido por se relacionar com outros fatores de risco([10]).

No entanto , os esquemas profiláticos podem falhar e estaremos diante de quadros infecciosos que poderão colocar em risco todo o processo da recuperação pós-operatória. Para isso contamos com os critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde (definição de paciente passível de vigilância epidemiológica de rotina, definição de infecções do sítio cirúrgico para cirurgias em pacientes internados e ambulatoriais, e indicadores de processo e estrutura para a prevenção de infecção do sítio cirúrgico pré e intra-operatória) ([7]).

Assim como na maioria das referencias utilizadas, a ISC superficial é soberana sob as demais infecções encontradas nas enfermarias, em busca ativa pelos telefones dos pacientes e nas consultas ambulatoriais pós operatórias ([2,3,11,12]). No caso do presente trabalho 100% das ISC foram superficiais assim como no estudo proposto por (BATISTA, 2012) que teve um resultado de 95% de ISC superficiais em um grupo de 147 pacientes.

A média etária dos pacientes infectadas foi de 52,7 anos, idade muito próxima a faixa considerada por (NOGUEIRA ,2009), que tenta definir um perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário em Fortaleza-CE. Além disso ele afirma que a partir do 60 anos o índice de infecção passa a ser mais agressivo e cumulativo.

Analisando os dados observou-se que os pacientes com infecção pós-operatória possuem idade acima da média total e que o tempo cirúrgico não tem relação com a presença de infecção nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Apesar dos infectados possuírem escolaridade básica e terem recebido as orientações com os cuidados da ferida operatória de forma adequada e calma.

Observou-se também que todos os pacientes contatados relataram de forma espontânea ampla satisfação com o atendimento recebido de toda equipe hospitalar e que todas as dúvidas foram sanadas e as orientações à respeito dos cuidados da ferida operatória foram realizadas de forma apropriada.

6. Conclusão

Apesar da pequena amostra avaliada foi encontrado um índice relativamente alto de infecção pós-colecistectomia videolaparoscópica neste nosocômio quando comparado com a literatura. Sugere-se uma reavaliação dos métodos de prevenção de infecção neste tipo de procedimento, além de se estudar uma forma mais adequada para catalogar os pacientes internados.

7. Referências

1. ROCHA JJR. Infecção em cirurgia e cirurgia das infecções. Simpósio: Fundamentos em clinica cirúrgica. Medicina (Ribeirão Preto). 2008; 41 (4): 487-90.

2. LEMOS FN, OLIVEIRA AV, SOUSA MG. Infecção de sítio cirúrgico: Estudo prospectivo de 2.149 pacientes operados. RevColBras Cir. 1999; 26(2): 109-13.

3. OLIVEIRA CO, CLOSAK SI. Infecção de sítio cirúrgico em hospital universitário: vigilância pós alta e fatores de risco. RevEscEnferm USP. 2007; 41(2); 258-63.

4. OLIVEIRA AC, et al. Estudo comparativo do diagnóstico da infecção do sítio cirúrgico durante e após a internação. Rev Saúde Pública. 2002; 36(6):717-22.

5. NOGUEIRA SFN, et al. Perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário.Revenferm UERJ.2006.

6.NETO ARG. Infecção do sítio cirúrgico após colecistectomia convencional versus colecistectomia videolaparoscópica no hospital universitário de florianópolis.Graduação em medicina 2011-Universidade Federal de Santa Catarina.2011.9;17(1):96-101.

7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA),Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde, Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos. Sítio cirúrgico: Critérios nacionais de infecções relacionados à assistência à saúde,2009.

8. FERRAZ EM, et alT. Controle de infecção em cirurgia geral – Resultado de um estudo prospectivo de 23 anos e 42.274 cirurgias.RevColBras Cir. 2000; 28(1)17-26.

9. OLIVEIRA AC. Controle de egresso cirúrgico – impacto da incidência da infecção de sítio cirúrgico em um hospital universitário [Tese - Mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, 1999.

10. POVEDA VB, Galvão MC, Hayashida M. Análise dos fatores de risco relacionados à infecção do sítio cirúrgico em gastrocirurgias. Ver EscEnf USP. 2003;37(1):81-9.

11.OLIVEIRA AC, et al. La incidencia de la infección del sitio quirúrgico (isq) en pacientes sometidos a colecistectomía usa. Rev. Min.2004; 8(1): 165-252.

12.MELO EMVB, et al. Infecção cirúrgica em colecistectomia videolaparoscópica usando ácido peracético como esterilizante dos instrumentais. Rev. Col. Bras. Cir. 2012; 40(3): 208-214.

13.BATISTA TF,RODRIGUES MCS. Vigilância de infecção de sítio cirúrgico pós-alta hospitalar em hospital de ensino do Distrito Federal, Brasil: estudo descritivo retrospectivo no período 2005-2010. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília.2012, 21(2):253-264.

14.RODRIGUES ALS, et al. Avaliação de pacientes quanto à infecção de sítio cirúrgico, em um hospital público de belém-pa. Rev Paraense de Medicina.2014;28 (1).

15.NETO ARG. Infecção do sítio cirúrgico após colecistectomia convencional versus colecistectomia videolaparoscópica no hospital universitário de florianópolis.Graduação em medicina 2011-Universidade Federal de Santa Catarina.2011.

ANEXO A

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Curso de Medicina

Protocolo de Pesquisa

Pesquisa da infecção pós-operatória em cirurgias colecistectomia entre homens e mulheres

Tempo cirúrgico

Identificação e Hábitos de vida

Idade:

Gênero:□ masculino□ feminino

Escolaridade: □ nenhuma □ primário □ secundário incompleto □ secundário completo □ superior

Reside em Teresópolis sim □ não □ Qual bairro?_____

Recebeu orientações a respeito dos cuidados com sítio cirúrgico?

□ Sim □ Não

□ **Avaliação da infecção pós-operatória até 30 dias após a cirurgia**□ isc superficial □ isc profunda □ isc órgãos /cavidade □ sem infecção

ANEXO B

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO E

DIVULGAÇÃO DE DADOS

Eu, Juliana Barcellos*, com telefone 992447259* responsável pela pesquisa intitulada: "INCIDÊNCIA DAS INFECÇÕES PÓS-COLECISTECTOMIA, ENTRE HOMENS E MULHERES.", declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução Nº196/96do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde,** e em suas complementares (**Resoluções 240/97, 251/97, 292/99, 303/00 e 304/00 do CNS/MS),** e assumo, neste Termo, o compromisso de, ao utilizar dados e/ou informações coletados no(s) prontuários do(s) sujeito(s) da pesquisa, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos. Assumo ainda neste Termo o compromisso de destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vinculam. Declaro ainda que os dados da pesquisa serão entregues para o arquivo o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UNIFESO.

Teresópolis, 9 de março 2017

RECEBIDO EM :

_____/_____/_____

_____

__

Assinatura

Carimbo:

_____

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

O Diabetes como Fator de Risco e Prognóstico para a Doença Cerebrovascular: Uma revisão de literatura

Diabetes as a Risk and Prognostic Factor for Cerebrovascular Disease: A literature review

Felipe O. Guilherme

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Orgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Mario C. Alvarez

Co-orientadora: Profª Drª Erika C. O. Naliato

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos fisiopatológicos que correlacionam o Diabetes Mellitus (DM) e suas complicações cerebrovasculares, e de que maneira o prognóstico dos Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) pode ser alterado pelas flutuações dos níveis de glicose.

Métodos: Revisão da literatura após o levantamento de artigos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave: ‘’Diabetes’’, “treatment’’, ‘’cerebrovascular disease’’, ‘’glucose’’, ‘’risk factor’’, ‘’prognosis’’ e ‘’stroke’’.

Resultados: O estado hiperglicêmico crônico é capaz de lesar o endotélio, levando a um desequilíbrio entre fatores protetores, como o óxido nítrico, e agressores, como a endotelina e a angiotensina II, favorecendo o processo de aterosclerose que pode se complicar e evoluir para AVE. O controle dos níveis glicêmicos através de várias classes de medicamentos antidiabéticos pode diminuir a morbimortalidade e a recorrência de eventos cerebrais adversos, contribuindo para um melhor prognóstico.

Conclusão: O DM de fato tem importância na gênese e prognóstico de eventos cerebrovasculares. O prognóstico do paciente efetivamente é alterado se a glicemia estiver controlada, por meio de mudanças nos hábitos de vida e intervenções medicamentosas.

Palavras-chave: diabetes; doença cerebrovascular; risco cardiovascular; acidente vascular cerebral

Abstract

Aim: To perform a literature review on the pathophysiological aspects that correlate Diabetes Mellitus (DM) and its cerebrovascular complications, and how the prognosis of strokes can be altered by fluctuations of glucose levels.

Methods: Literature review based on a survey at Pubmed, Scielo and Google Scholar data bases, using “Diabetes", "treatment", “cerebrovascular disease”, “glucose", “risk factor", “prognosis", and “stroke" as keywords.

Results: The chronic hyperglycemic state can damage the endothelium, leading to an imbalance between protective factors, such as nitric oxide, and aggressors, such as endothelin and angiotensin II, favouring the process of atherosclerosis that can complicate and progress to cerebrovascular accidents. Glycemic control through the use of a number of classes of antidiabetic medications can reduce morbidity and mortality and the recurrence of adverse brain events, contributing to a better prognosis.

Conclusions: DM is in fact important in the pathogenesis and prognosis of cerebrovascular events. The patient's prognosis is effectively altered if glucose levels are controlled, through changes in lifestyle and pharmacological intervention.

Key-words: diabetes; cerebrovascular disease; cardiovascular risk factor; stroke

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica, insidiosa, que pode acometer indivíduos de diferentes faixas etárias. Ele se tornou uma pandemia, com 422 milhões de adultos diagnosticados no mundo, com prevalência aumentando de 4,5%, em 1980, para 8,5%, no ano de 2014. Pode ocorrer por uma incapacidade do pâncreas em produzir a insulina, hormônio que regula os níveis de glicose no sangue, ou mesmo, por uma resistência à insulina[1]. Como resultado, existe um estado de hiperglicemia crônica, que pode levar a complicações micro- e macrovasculares, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), a Insuficiência Renal Crônica (IRC), amputações de membros por doença arterial periférica, problemas na visão e Doenças cerebrovasculares, como os Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE)[1,2].

A Sociedade Brasileira de Diabetes define o paciente portador da doença a partir de uma glicemia igual ou superior a 126 mg/dL, no jejum, igual ou superior a 200 mg/dL, 2 horas após 75g de glicose oral ou numa glicemia casual associado a sintomas como poliúria, polidipsia e perda não-explicada de peso[2].

Inúmeros fatores de risco estão envolvidos na gênese de eventos cerebrais adversos. Entre os fatores modificáveis, estão o DM e a Síndrome Metabólica – também conhecida como Síndrome de Resistência à Insulina[3]**.** A fisiopatologia do dano vascular no paciente diabético não está totalmente esclarecida. Um estudo recente demonstrou associação da doença com a desregulação na produção de adipocinas, defeitos nas incretinas e outros hormônios intestinais, além do aumento do estresse oxidativo e da produção de espécies reativas do oxigênio. O desequilíbrio na produção de vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaciclinas, e de vasoconstrictores, como tromboxano A2 e endotelinas, leva a disfunção endotelial, gatilho fundamental na fisiopatologia das doenças cerebrovasculares, uma das complicações macrovasculares do diabético. Esse tipo de complicação é responsável por mais de 65% de mortes no paciente portador do Diabetes tipo II[4].

A resistência à insulina e a hiperglicemia contribuem para a patogênese dos AVE, por causarem aterosclerose e disfunção endotelial. Os AVE têm origem heterogênea e o Diabetes pode ser um dos fatores de risco para estes eventos[5]. Outras variáveis, como cintura abdominal aumentada e episódios de trombose venosa prévia, estão associados

aos AVE, em pacientes com resistência a insulina[6]. O mau controle glicêmico apresenta importância prognóstica, de maneira que aumenta a mortalidade e as sequelas funcionais após os acidentes vasculares[7]. O risco de mortalidade por eventos isquêmicos cerebrais é duas vezes maior no paciente com DM tipo II em comparação com pacientes da mesma idade[8].

Considerando a alta prevalência do DM e seu caráter preditivo para incidência de complicações como os AVE, é de suma importância estudar a relação entre essas patologias. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos aspectos fisiopatológicos que correlacionam o DM e suas complicações cerebrovasculares, e de que maneira o prognóstico pode ser alterado pelas flutuações dos níveis de glicose no sangue.

2. MÉTODO

Esta revisão da literatura utilizou fontes de âmbito nacional e internacional. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

O levantamento foi iniciado em 16/10/2016, utilizando-se os seguintes termos como palavras-chave na pesquisa: ‘’Diabetes’’; ‘’treatment’’; ‘’cerebrovascular disease’’; ‘’glucose’’; ‘’risk factor’’; ‘’prognosis’’; ‘’stroke’’, tendo sido encontrados 44 artigos, obedecendo ao filtro de ‘’pesquisa com humanos’’ e ‘’últimos 5 anos’’.

Devido à sua importância no aprofundamento deste trabalho de revisão, fez-se necessário selecionar posteriormente artigos que apresentassem as seguintes palavras-chave: ‘’endotelial dysfunction’’, ‘’stroke’’, ‘’Diabetes’’ e ‘’pathogenesis’’, nas mesmas bases de dados anteriormente pesquisadas. Encontraram-se dois novos artigos, então, incluídos no trabalho. Ainda foi incluído o Capítulo da Organização Mundial da Saúde para o Diabetes e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016.

Uma vez que alguns artigos inicialmente listados após a procura pelas palavras-chave foram descartados por, na verdade, não estarem relacionados com o Diabetes Mellitus e suas complicações cerebrovasculares, esse trabalho utilizou um total de 29 referências.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. A LESÃO ENDOTELIAL E A ATEROSCLEROSE

O endotélio é composto pela camada de células que recobrem os vasos sanguíneos, dando seu formato e estrutura, tornando os mesmos sensíveis a hormônios, como a insulina, e também a substâncias agressoras. O hormônio óxido nítrico é produzido pelo endotélio, sendo um importante vasodilatador e protetor da parede dos vasos[4].

As células endoteliais produzem prostaglandinas, que também promovem efeitos vasodilatadores. Por outro lado, fatores vasoconstrictores, como Endotelina e Angiotensina II, são igualmente sintetizados por esse tecido.

O óxido nítrico tem por função a proteção da parede dos vasos contra agressões, como as provocadas pelas Espécies Reativas do Oxigênio (EROs) -que desencadeiam e são produzidos por inflamação, de maneira que limita a atividade inflamatória na musculatura do vaso, inibindo a agregação plaquetária e a formação da placa de ateroma, que desencadeará lesões cerebrovasculares e em outros órgãos do paciente com Diabetes. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona promove resistência à insulina e aumento da produção das EROs, que lesam a parede vascular, promovendo seu remodelamento. A aldosterona tem papel na diminuição da produção de Metaloproteinases de Matriz (MMPs), que atuam como enzimas proteolíticas, regulando a matriz extracelular vascular, a partir da proteólise do colágeno tipo IV, fibronectina e laminina, que compõem a lâmina basal dos vasos cerebrais. No Diabetes, a ativação da enzima Óxido Nítrico Sintetase (eNOS) – que atua como cofator para síntese de óxido nítrico - sofre um bloqueio, ocorrendo paralelamente um aumento na produção de EROs, principalmente o Superóxido. Esse elemento diminui ainda mais a síntese do óxido nítrico e seus efeitos vasodilatadores, tornando-se um circuito vicioso de lesão endotelial que ocorre mesmo antes da formação da placa de ateroma. As plaquetas e as células ateroscleróticas aumentam a sua interação e lesão às células do endotélio ainda intactas, acabando por reduzir a população de progenitoras endoteliais e consequentemente promovem uma deficiência ainda maior de eNOS[9]. O paciente diabético tipo II também tem a produção aumentada de outros fatores inflamatórios que participam dessa cascata

de lesão endotelial, como Proteína C-Reativa (PCR), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral-α (TNF-α).

Para destrinchar as ações das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) nas complicações cerebrovasculares do Diabetes, as mesmas foram divididas em quatro vias: 1- Formação dos Produtos Finais de Glicosilação Avançada (AGE) / 2- Ativação das Proteínas Kinase C (PKC) / 3- Fluxo na via de Hexosamina aumentado / 4- Alterações na via do Sorbitol. A via número 1, da formação dos AGE, é explicada pelo aumento dos níveis glicêmicos, que favorece a formação desses produtos a partir de reações não-enzimáticas junto a grupos amino de proteínas. Os AGE aumentam a produção de EROs e, além disso, a formação de precursores dos AGE modifica proteínas plasmáticas, intracelulares e compostos presentes na matriz extracelular, desempenho fundamental na patogênese das complicações cerebrovasculares. A via número 2, da PKC, explica que a ativação dessas proteínas está associada ao aumento de fatores como Endotelina-I, Fator de Crescimento Endotelial Vascular (TEGF) e EROs, que também participam da lesão vascular cerebral. A via número 3, relacionada à Hexosamina, refere-se ao aumento do Fator Ativador de Plasminogênio-I (PAI-I), que contribui para obstrução macrovascular através de mecanismos celulares e moleculares. A via do Sorbitol e dos Polióis é explicada pelo aumento da formação de substâncias osmóticas e à consequente manutenção das mesmas no interior das células mediado pelo estado hiperglicêmico. Esse fenômeno contribui de maneira sinérgica para o estresse oxidativo e alterações nas funções e estrutura das membranas celulares dos vasos[10].

A formação da placa de ateroma acontece a partir de um estado de hipercoagulabilidade crônico em que vive o paciente com Diabetes. A hiperglicemia atua de maneira a diminuir a meia-vida do fibrinogênio e aumentar o aporte de plaquetas para microlesões vasculares, junto a isso, fatores que participam da ativação da coagulação, como o complexo Trombina-Antitrombina, fragmentos de ativação da Protrombina, Fator Plaquetário–4, Tromboglobulina e Tromboxano B2, estão aumentados no Diabetes[10,11]. A hiperglicemia ainda exacerba o risco de acidose do tecido cerebral através do aumento do lactato sérico, por meio da inibição da função mitocondrial[12].

O principal mecanismo de complicação cerebrovascular no paciente diabético tipo II se faz por meio do processo de aterosclerose e embolização de trombos da placa de ateroma, levando aos acidentes vasculares encefálicos, seja por meio da isquemia causada pelo

trombo proveniente da placa, ou pela hemorragia que pode ser ocasionada por meio do rompimento de um segmento de um vaso cerebral[13]**.** Um mecanismo comum é o processo aterogênico em grandes vasos cerebrais, que está associado não só a um primeiro evento cerebral como a recorrência de eventos cerebrovasculares[14]**.** A alteração macrovascular responsável por esse fenômeno pode ser explicada a partir da lesão endotelial anteriormente citada, a partir da qual o processo de agressão da parede do vaso expõe proteínas e moléculas de adesão presentes nas camadas subendoteliais, que através de citocinas pró-inflamatórias e fatores quimiotáticos, recrutam células de defesa, como linfócitos T e células mononucleares. Essas células mononucleares, ao aderirem às paredes do vaso, tornam-se macrófagos, que tem por função a fagocitose de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), presente em grande quantidade, em especial a fração de LDL pequeno e denso, no paciente que tem o Diabetes e um estado hiperlipidêmico[13]**.** Um estudo demonstrou que os diabéticos têm baixos níveis de HDL-colesterol e altos níveis de LDL-c comparado a indivíduos não diabéticos[15]**.** Junto a este processo, ocorre intensa agregação plaquetária e proliferação das células musculares lisas, levando à diminuição do lúmen do vaso e aumento da rigidez da parede. Quando este complexo de células se degenera, o espaço se torna necrótico, levando a um processo inflamatório crucial para formar a placa de ateroma. Os fatores pró-inflamatórios anteriormente citados, como a PCR e a IL-6 apresentam papel fundamental nesse processo de aterosclerose, por causarem a instabilidade da placa formada, tornando-as vulneráveis a erosão e rompimento. Caso isso aconteça, o sangue é exposto, ocorre uma nova agregação de plaquetas e consequentemente formação do trombo. O Diabetes é uma doença inflamatória sistêmica crônica de baixo grau, indicando que valores altos de PCR têm influência nos eventos cerebrovasculares desses pacientes. Biomarcadores, como MMP, ácido úrico, homocisteína são participantes tanto do processo de doenças vasculocerebrais, como na aterosclerose e também estão elevados no DM[13].

3.2. O PROGNÓSTICO DO PACIENTE DIABÉTICO COM EVENTOS CEREBROVASCULARES

O desfecho de acidentes vasculares encefálicos é de pior prognóstico em pacientes diabéticos comparados aos não-diabéticos.[16] Entre os fatores possivelmente associados estão o mau controle glicêmico pré-AVE, um risco elevado de apresentar hiperglicemia

durante ou após o evento e a grande associação do DM com outros fatores de risco cardiovasculares[11,17].

O DM pode participar de diversas maneiras do prognóstico dos diferentes tipos de acidentes vasculares, por meio da angiogênse anormal e do extresse oxidativo, que prejudicam a função normal dos leucócitos, e do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica[5,12].

Em pacientes com hemorragia subaracnóidea por doenças aneurismáticas, verificou-se que os níveis de glicose plasmática têm relação com a magnitude do processo hemorrágico. Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a razão de a hiperglicemia no paciente com AVE determinar um pior prognóstico. O evento cerebrovascular ativa o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, acarretando a liberação de hormônios contra insulínicos, que levam ao aumento da glicose plasmática. Sendo assim, uma isquemia cerebral importante pode levar a um aumento grosseiro da glicemia. Evidências também sugerem que existe um maior risco de transformação hemorrágica do AVE em paciente hiperglicêmicos crônicos, possivelmente explicado pela quebra da barreira hematoencefálica. Isso ocorre não apenas no paciente diabético prévio, mas é evidenciado em pacientes admitidos com hiperglicemia na vigência de um AVE[11,18].

Níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) durante a internação hospitalar de um evento intracerebral agudo, refletindo um estado hiperglicêmico crônico, estão associados a desfechos neurológicos piores; portanto a HbA1c é um marcador útil na avaliação prognóstico desses pacientes[19,20].

Outra hipótese seria que pacientes hiperglicêmicos tendem a apresentar uma redução significativa da área de penumbra cerebral durante o evento isquêmico e, por isso, teriam maiores chances de transformação hemorrágica após o tratamento trombolítico intravenoso[21].

O prognóstico do paciente diabético após um evento cerebral pode ser alterado pelas intervenções nos níveis de glicose sanguínea. O controle glicêmico é essencial para o prognóstico tardio do paciente. A glicemia tem de ser frequentemente monitorada, seguindo os guias para manejo do paciente com AVE[22]. Níveis de HbA1c maiores que 7,2% aumentam a mortalidade em duas vezes ou mais durante um ano após o AVE[20].

Altos níveis glicêmicos também estão relacionados a efeitos diretos sobre os neurônios, podendo levar a alterações do metabolismo e até a apoptose dessas células[23].

Por outro lado, o paciente diabético pode ter um desfecho relativamente favorável comparado a um não-diabético, o que pode ser explicado pela neovascularização cerebral e pela alteração do tônus dos vasos cerebrais, de maneira que limitaria a expansão do evento isquêmico. Além disso, o paciente sabidamente portador dessa doença tem maiores chances de receber a adequada terapia para os níveis glicêmicos durante o infarto cerebral, o que ajuda a reduzir os efeitos tóxicos metabólicos da hiperglicemia para o tecido cerebral isquemiado[24].

Estudos procuraram demonstrar se fármacos da classe Tiazolidinedionas, utilizados para controle dos níveis glicêmicos no DM, agindo por meio da ligação aos receptores PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist), poderiam diminuir a recorrência de eventos cerebrais isquêmicos[25]. Foi evidenciado que a Pioglitazona, o único exemplar dessa classe comercialmente disponível no Brasil atualmente, promove diminuição de proteínas e genes pró-inflamatórios, inibindo a secreção de agentes vasoconstritores e reduzindo a disfunção endotelial em pacientes com hiperglicemia crônica, possivelmente melhorando consequentemente o risco cardiovascular e de AVE. Porém, foi concluído que seriam necessários estudos maiores para comprovar essa relação[16,25].

Acredita-se que as estatinas, fármacos utilizados em pacientes com dislipidemias e quadros de resistência a insulina, através de efeitos diretos ao endotélio, aumentando a produção de Óxido Nítrico, e por meio da elevação dos níveis de HDL colesterol, promovam a redução do risco de acidentes vasculares encefálicos, em idosos[26].

Foi comparado o efeito da Empaglifozina, um inibidor do cotransporte de sódio e potássio em túbulo contornado proximal com ação no receptor SGLT-2, com o do placebo em pacientes diabéticos, tendo sido demonstrada significativa redução de acidentes vasculares cerebrais e concomitante redução da mortalidade em 14%[27].

Há controvérsias sobre os efeitos do tratamento com insulina sobre o risco de AVE. Diabéticos do tipo II em uso de Insulina foram comparados a pacientes em uso de hipoglicemiantes orais, evidenciando-se que o risco de eventos cerebrais era maior no segundo grupo[28]. Em contrapartida, existe uma importante relação entre a terapêutica com

insulina e o comprometimento tromboembólico de pacientes com Fibrilação Atrial, pelo fato desses serem considerados mais graves e possuírem níveis plasmáticos de fatores da coagulação, fator de Von Willebrand e trombina mais altos, o que propicia uma complicação indireta do DM2 para o evento cerebrovascular de origem tromboembólica, diferentemente do apresentado anteriormente[29].

4. CONCLUSÃO

O DM de fato tem importância na gênese e prognóstico de eventos cerebrovasculares, seja por meio do processo aterosclerótico, causado pela disfunção endotelial devido à elevação crônica da glicemia, quanto por lesões diretas comprometendo a fisiologia neuronal.

A manutenção do estado hiperglicêmico afeta diretamente o prognóstico do paciente após situações lesivas ao Sistema Nervoso Central. Isso pode acontecer de maneira imediata, em situações em que o AVE isquêmico sofre um risco maior de transformação hemorrágica, como também em longo prazo, nos episódios de recorrência e morbimortalidade dos eventos cerebrais, extrapolado a partir de uma HbA1C elevada, refletindo o mau controle da glicemia.

O prognóstico é alterado se efetivamente a glicemia se mantiver controlada; isso se dá por meio de mudanças nos hábitos de vida e intervenções medicamentosas. Essas agiriam de maneira a reequilibrar fatores vasodilatadores e vasoconstrictores, aumentando níveis de HDL-c, reduzindo a recorrência e a morbimortalidade das complicações cerebrovasculares no paciente diabético.

Referências:

[1] World Health Organization. Part 1: Global Burden of Diabetes. In: Global Report On Diabetes. Genebra: WHO Press; 2016. p. 20-33.

[2] Sociedade Brasileira de Diabetes. Métodos e Critérios para Diagnóstico. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015-2016. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016. p. 11-12.

[3] Liu L, Zhan L, Wang Y et al. Metabolic syndrome and the short-term

prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. Lipids Health Dis. 2015;14:76. DOI 10.1186/s12944-015-0080-8

[4] Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, Kamel MA, Youssef M, Tawfik SH, Dominguez H. Insights into the molecular mechanisms of Diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. Endocrine. 2015;50:537-67.

[5] Pan Y, Wang Y, Li H et al. Association of Diabetes and prognosis of minor stroke and its subtypes: A prospective observational study. PLoS ONE. 2016; 11: 1-12

[6] Preiss D, Giles TD, Thomas LE et al. Predictors of stroke in patients with impaired glucose tolerance: Results from the nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research trial. Stroke. 2013;44:2590-3.

[7] Kuwashiro T, Sugimori H, Ago T, Kuroda J, Kamouchi M, Kitazono T. The impact of predisposing factors on long-term outcome after stroke in diabetic patients: The Fukuoka Stroke Registry. Eur J Neurol 2013;20:921-27.

[8] Huang J, Zhang X, Li J, Tang L, Jiao X, Lv X. Impact of glucose fluctuation on acute cerebral infarction in type 2 Diabetes. Can J Neurol Sci. 2014;41:486-92.

[9] Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. Neurology. 2012;79(Suppl. 1):S58-S62.

[10] Patel S S. Cerebrovascular Complications of Diabetes: Alpha Glucosidase Inhibitor as Potential Therapy. Horm Metab Res. 2015;48:83-91.

[11] Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, Peters GM, Silvis SM, Haapaniemi E, Kruyt ND, et al. Admission Hyperglycemia and Clinical Outcome in Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2016;47:390-6.

[12] Mishiro K, Imai T, Sugitani S, Kitashoji A, Suzuki Y, Takagi T, Chen H et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. PLoS ONE. 2014;9,8:1-13.

[13] Zhou H, Zhan, X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. Bosn J Basic Med Sci. 2014;14:185-90.

[14] Kwon H-M, Lynn MJ, Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Lane BF, Montgomery J et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Coexistent Small Vessel Disease and Intracranial Arterial Stenosis: Results From the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. JAMA Neurol. 2016; 73:36-42.

[15] Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I et al. Risk of cause-specific death in individuals with Diabetes: A competing risks analysis. Diabetes Care. 2016;39: 1987-95.

[16] Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y et al. Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: The J-SPIRIT Study. J Atheroscler Thromb.2015; 22:1305-16.

[17] Fuentes B, Cruz-Herranz A, Sánchez PM et al. Acute ischemic stroke patients with Diabetes should not be excluded from intravenous thrombolysis. J Thromb Thrombolysis. 2014;38:522-7.

[18] Dziedzic T, Pera J, Zur-Wyrozumska K et al. Beta-blockers use and risk of hyperglycemia in acute stroke patients. Atherosclerosis. 2012;223:209-11.

[19] Zhang G, Wu F, Xu Y et al. Prestroke glycemic status is associated with the functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. Neurol Sci. 2015;182:927-34.

[20] Wu S, Wang C, Jia Q et al. HbA1c is associated with increased all-cause mortality in the first year after acute ischemic stroke. Neurol Res. 2014;36:444-52.

[21] Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: A multi-centre TCD study. Int J Stroke. 2015;10:1087-92.

[22] Laird EA, Coates V, Chaney D. Systematic review of descriptive cohort studies on the dynamics of glycaemia among adults admitted to hospital with acute stroke. J Adv Nurs. 2013;69:500-13.

[23] Russo VC, Higgins S, Werther GA, Cameron FJ. Effects of fluctuating glucose levels on neuronal cells in vitro. Neurochem Res. 2012;37: 1768-82.

[24] Hu GC, Hsieh SF, Chen YM et al. The prognostic roles of initial glucose level and functional outcomes in patients with ischemic stroke: difference between diabetic and nondiabetic patients. Disabil Rehabil. 2012;34: 34-9.

[25] Lincoff A, Tardif J, Neal B et al. Evaluation of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist aleglitazar to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and type 2 Diabetes mellitus: rationale and design of the AleCardio trial. Am Heart J. 2013;166:429-34.

[26] Hayashi T, Kubota K, Kawashima S et al. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of cerebrovascular attack in 1016 patients older than 75 years among 4014 type 2 diabetic individuals. Int J Cardiol. 2014;177:860-6.

[27] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management Diabetes. Diabetes Care. 2014;38(Suppl. 1):S75–S87.

[28] Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Zelija-Asimi V et al. Predilection role Diabetes mellitus and dyslipidemia in the onset of ischemic stroke. Med Arch. 2013;67:120-3.

[29] Patti G, Lucerna M, Cavallari I et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;69:409-19.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

MELATONINA E GLÂNDULA PINEAL:

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MELATONIN AND PINEAL GLAND: A SISTEMATIC REVIEW

Fernanda G. Kasecker

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: a melatonina é um hormônio sintetizado pela glândula pineal no período noturno que exerce função em praticamente todos os sistemas do organismo. Dente suas funções, destacam-se: imunomodulação, antiinflamatória, antitumoral e cronobiológica. Pode ser considerada um "tradutor neuroendócrino" responsável por sinalizar o período noturno, apresentando importante papel na sincronização do ritmo circadiano. Suas ações benéficas sobre a qualidade do sono vêm demonstrando grande potencial no tratamento de distúrbios do mesmo. Este trabalho aponta seu papel na cronobiologia, com destaque nos benefícios de sua suplementação terapêutica, principalmente como facilitador do sono. **Objetivo**: este estudo tem como objetivo revisar a função da melatonina no organismo e suas implicações sobre o sistema cronobiológico em seres humanos, com foco na sua ação sobre o sono. **Métodos**: nesta revisão literária foram analisados artigos publicados nos últimos 15 anos nos sites de busca *PubMed* e *Scielo*, dados publicados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dos jornais americanos *journal of pineal research* e *jornal of sleep research.* Os livros utilizados incluem o Tratado de Endocrinologia Clínica e Medicina da Noite. **Conclusões**: há sólidas evidências que garantem a eficácia do uso de melatonina - em doses baixas e dependente de fatores ambientais - como um soporífico que aprimora o sono diretamente em 3 aspectos - tempo de latência, propensão a dormir e duração do mesmo. Como resultado, há uma melhora geral na qualidade do sono, garantindo maior sensação de restauração e, consequentemente, melhor funcionalidade no desempenho do dia seguinte. Estes fatores colaboram para o funcionamento adequado do ciclo circadiano mantendo o equilíbrio do organismo através da sincronização de todos os sistemas.

Descritores: melatonina, glândula pineal, fenômenos cronobiológicos, ritmo circadiano, relógios biológicos, relógios circadianos.

Abstract

Introduction: melatonin is a hormone synthesized by the pineal gland in the night period that performs function in virtually all systems of the body. Its functions include:

immunomodulation, anti-inflammatory, anti-tumor and chronobiological. It can be considered a "neuroendocrine translator" responsible for signaling the nocturnal period, presenting an important role in synchronizing the circadian rhythm. Their beneficial actions on sleep quality have shown great potential in the treatment of sleep disorders. This work points out its role in chronobiology, with emphasis on the benefits of its therapeutic supplementation, mainly as a sleep facilitator. **Aims:** this study aims to review the role of melatonin in the body and its implications on the chronobiological system in humans, focusing on its action on sleep. **Methods:** in this literature review were analyzed articles published in the last 10 years in PubMed and Scielo search sites, data published by the Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) and the American newspapers journal of pineal research and newspaper of Sleep research. The books used include the Tratado de Endocrinologia Clínica and Medicina da Noite. **Conclusions:** there is strong evidence to support the efficacy of melatonin - at low doses and dependent on environmental factors - as a soporific that improves sleep directly in 3 aspects - time of latency, propensity to sleep, and duration of sleep. As a result, there is a general improvement in the quality of sleep, ensuring a greater sensation of restoration and, consequently, better functionality in the performance of the following day. These factors contribute to the proper functioning of the circadian cycle by maintaining the balance of the organism through the synchronization of all systems.

Key words: melatonin, pineal gland, chronobiological phenomena, circadian rhythm, biological clocks, circadian clocks.

1. INTRODUÇÃO

A melatonina ou *N-acetil-5-metoxitriptamina* é um hormônio sintetizado pela glândula pineal no período noturno[1]. Recentecemente, estudiosos passaram a mostrar grande

interesse no tema nas mais diversas áreas da medicina, visto que já foram comprovadas suas ações sobre praticamente todos os sistemas do organismo. Dentre as inúmeras funções descritas, destacam-se: imunomodulação (agindo diretamente sobre células imunológicas)[2], antiinflamatória (inibindo prostaglandinas e regulando a COX)[3], antitumoral (inibindo a captação tumoral de ácido linoleico)[4], antioxidante (regulando a síntese de lipooxigenases e óxido nítrico)[5] e cronobiológica (regulando o ritmo circadiano)[6].

Neste trabalho serão focadas as ações do hormônio sobre os ritmos biológicos, em especial, no que se refere a sinalização do organismo durante o período do escuro, visto que esta foi a função melhor demonstrada até hoje[7]. Este "tradutor neuroendócrino" é responsável por mediar o sinal que sincroniza os ritmos biológicos do organismo, principalmente o circadiano, mantendo o equilíbrio entre todas as funções fisiológicas[6]. Paralelo a isso, são correlacionadas a sensação de sonolência[8] e diminuição da temperatura corporal[8] - ações comprovadamente realizadas pelo hormônio - com a propensão do indivíduo a adormecer[9]. Assim, ressalta-se sua importância sobre a qualidade do sono, tal como seu potencial terapêutico sobre os distúrbios do mesmo[9].

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O presente trabalho tem como objetivo revisar a função da melatonina no organismo e suas implicações sobre o sistema cronobiológico dos humanos, com foco em sua ação sobre o sono.

2.2 Objetivos secundários

Revisar a ação da melatonina no organismo.

Compreender a importância cronobiológica da melatonina.

Descrever seu papel de facilitador do sono.

Identificar os benefícios de sua suplementação.

3. MÉTODOS

Foram analisados artigos nacionais e internacionais publicados no período de 2007 a 2017 nos sites de busca *PubMed* e *Scielo* utilizando os termos de busca: *melatonin, pineal gland, chronobiology,* relógio-biológico, potencial terapêutico da melatonina. Além disso, dados obtidos do site da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dos jornais americanos

journal of pineal research e *jornal of sleep research.* Os livros utilizados no estudo incluem o Tratado de Endocrinologia Clínica e Medicina da Noite. Um amplo período de tempo foi analisado e as principais publicações realizadas sobre o hormônio melatonina estão resumidas neste trabalho.

4. DISCUSSÃO

4.1 Conceitos

Cronobiologia é a ciência que estuda a adaptação dos seres vivos as mudanças temporais e a forma como estes sincronizam sua ritmicidade biológica a essas variações[9]. Para que isso seja possível, é necessária a interação de sensores que reconheçam o principal marcador do tempo – o ciclo claro/escuro – com vias neurais e humorais que distribuam esta informação para todo o organismo[9].

Além da necessidade de estar adaptado ao ciclo de 24 horas a que estamos expostos diariamente, nosso organismo precisa reconhecer, de forma independente, a sazonalidade, para que assim possa responder da melhor forma as variações ambientais[10].

Nesse contexto, foram identificados estruturas responsáveis por gerar ritmicidade aos diversos processos biológicos e comportamentais do organismo – os osciladores[11] – encontrados em praticamente todos os tecidos do organismo. O principal, aquele que, de fato, promove os ritmos circadianos, localiza-se nos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo e pode ser considerado o nosso "relógio biológico"[9]. A capacidade oscilatória é determinada pela expressão ritmica de proteínas ao longo do dia, os chamados “genes do relógio”[9].

O hormônio que medeia a sinalização do período escuro ao organismo é a melatonina, principal produto da glândula pineal[12]. Dentre as diversas funções desta indolamina, destacam-se a sua natureza cronobiótica e sua capacidade de regular fenômenos de sazonalidade[12].

A glândula pineal é uma pequena estrutura localizada entre os hemisférios cerebrais, à frente do cerebelo, na posição póstero-dorsal do diencéfalo[12] (figura 1). Origina-se da porção dorsal do terceiro ventrículo[12]. Seu tamanho e peso variam de acordo com a idade do indivíduo e atividade da glândula, sendo aproximadamente do tamanho de uma ervilha em adultos, pesando cerca de 100-150 mg[12]. Seu formato de assemelha a uma pinha, em inglês *pine*, daí o nome “pineal”[12].

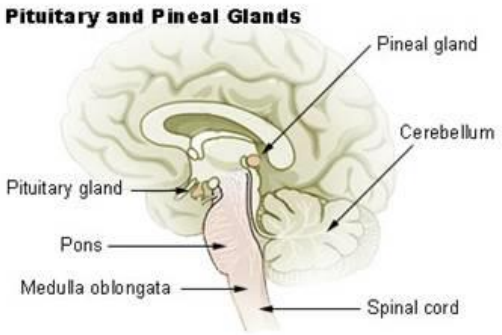


Figura 1 – Localização da glândula pineal.
http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/pineal.htm

O principal tipo celular da glândula é o pinealócito, cuja origem embriológica assemelha-se a da retina, e portanto, apresenta a propriedade fotorreceptora[12]. Também possui importante função endócrina, pois é responsável pela produção de melatonina[12].

Há outras fontes produtoras de melatonina além da glândula pineal, como a retina, corpo ciliar da íris, glândulas lacrimais, linfócitos e intestino grosso. Contudo, não contribuem significativamente para a concentração plasmática do hormônio, assim como não influenciam o ciclo circadiano[13].

Em virtude de seu papel mediador do ritmo circadiano, torna-se evidente a influência da melatonina sobre os diversos sistemas fisiológicos do organismo, incluindo propriedades antiinflamatórias, imunomoduladoras, antioxidantes, antitumorais, antiobesogênicas e reprodutoras[13].

4.2 Revisão histórica

A primeira descrição da glândula pineal ocorreu por volta de 280 AC, pelo anatomista Herophilos, o qual a atribuiu a função de uma "válvula" controladora do fluxo de informações pelo cérebro[14]. Posteriormente, um médico grego, Galen (200 DC), descreveu sua localização, estrutura e forma[15]. Em sua concepção, a pineal estaria relacionada ao sistema linfático, conceito estabelecido até meados do século XVII[15]. Nesse momento histórico, o filósofo francês René Descartes atribuiu à pineal a função de "sede da alma", o que corresponderia ao centro de regulação de toda função sensorial e motora[15]. Em 1899, estudiosos britânicos e alemães publicaram os primeiros relatos de caso de puberdade precoce associados à pineal, despertando a possibilidade de haver um hormônio por ela secretado e sua relação com a função reprodutora[15]. No século seguinte,

foi considerado pelo anatomista sueco, Nils Holmgren, um órgão fotorreceptor nos anfíbios, e no homem, um mero órgão vestigial calcificado[15]. Até que em 1959 houve um grande passo para o início de uma série de publicações que visavam o estudo da glândula. O dermatologista Aaron Lerner e cols isolaram com sucesso uma substância da glândula pineal de bovinos, que apresentava a capacidade de contrair os melanóforos de girinos, sapos e peixes, resultanto no clareamento da pele desses animais[14]. Daí a origem do nome "melatonina", do grego *Melas* (preto), *Tono* (tensão), *In* (substância química)[14].

4.3 A melatonina

É um composto orgânico lipossolúvel de cor amarelo-clara que circula no plasma carreada, em sua maioria (70%), pela albumina[13]. Após secretada, atravessa as membranas celulares e atinge concentração em praticamente todos os líquidos do organismo, inclusive LCR[13]. Sua meia vida na circulação é de aproximadamente 30 a 60 minutos[13]. Em humanos, a maior produção de melatonina se dá na infância, decaindo gradativamente a partir da puberdade, e atingindo menor quantidade na senectude devido a calcificação da glândula pineal[13].

Após sintetizada, a melatonina é imediatamente liberada na corrente sanguínea e se difunde por todo o organismo, não sendo estocada[12]. A secreção ocorre a noite, com início cerca de 2 horas antes do horário de dormir, pico entre 3-4 horas, e valor mínimo por volta das 9h, variando conforme o cronótipo do indivíduo[12]. As taxas noturnas variam entre 10-80 microgramas, sendo estes os menores valores detectados para a secreção de um hormônio[12].

Sua produção é suprimida pela interrupção do escuro por luz artificial, principalmente a luz azul (480 nm)[16]. Os efeitos da luminosidade sobre a produção de melatonina variam, principalmente, conforme o comprimento de onda da mesma e o tempo de exposição[17].

Os efeitos biológicos da melatonina decorrem da ligação aos seus receptores específicos de membrana MT1 – localizado no hipotálamo e hipófise – e MT2 – distribuído difusamente pelo SNC e retina[1]. Recentemente foram identificados receptores nucleares – da família dos receptores de ácido retinóico do tipo RZR/ROR – com afinidade pela melatonina[1]. Isso explica suas funções imunomoduladoras, pois regula diretamente a expressão de enzimas antioxidantes[1].

A metabolização se dá por duas vias, uma hepática e outra cerebral[18]. O fígado é responsável pela depuração de 90% dos seus níveis circulantes, através da reação de

hidroxilação, cujo produto, a 6-hidroximelatonina, será excretado via urinária em sua forma mais estável conjugada ao sulfato, a 6- sulfatoximelatonina (aMT6)[18]. Cerca de 1% é excretada de forma inalterada[18]. No cérebro, a melatonina é convertida em N-acetil-2-formilmetoxi-quinurenamina, que é degradada em N- acetil- 5- metoxiurenamida, metabólitos de menor importância biológica[18].

4.4 O relógio biológico

Para que o organismo esteja em homeostase e em sintonia com as variações temporais, é necessária a atuação do nosso marcapasso do tempo. Este apresenta um padrão oscilatório endógeno, geneticamente determinado, que age mesmo na ausência de pistas temporais externas[9].

Os homens são seres de hábitos diurnos, com predomínio do ciclo claro-escuro, que vai das 7 às 23 horas, tendo a luz como ajustador[17]. Após o nascimento há uma progressiva maturação do sistema circadiano, que é atingida completamente até os 3 meses de vida[17].

Todas as células do organismo apresentam padrões de oscilação que identificam um ciclo de 24h[9]. Contudo, há 2 complexos aglomerados de neurônios no hipotálamo, compostos por cerca de 20.000 células, que constituem o nosso gerador de ritmicidade – os núcleos supraquiasmáticos (NSQ)[9].

Apesar de os genes de relógio estarem presentes em diversas células do organismo, o padrão de modulação, diferente dos neurônios do NSQ, resulta em funcionamentos distintos[9]. Desta forma, existem os “relógios-periféricos” e o “relógio central”[9]. A partir deles, vias neurais e humorais enviam informações referentes ao meio ambiente para todo o organismo[9].

O SNC estimula a secreção noturna de melatonina pela pineal, regulando a expressão de genes pelo corpo[19]. O núcleo paraventricular do hipotálamo estimula a hipófise a secretar hormônio corticotrópico, incrementando a síntese de cortisol, cujo pico encontra-se ao despertar[19], assim como o hormônio tireoidiano e a insulina[19]. Todos estes agem como facilitadores da vigília, através do aumento da taxa metabólica celular, contribuindo assim para o início das atividades diárias, e fornecendo o aporte necessário de glicose para as células[20]. A colecistocinina e bombesina, peptídeos produzidos pelo TGI durante a digestão, podem induzir ao sono, o que explica em parte a sonolência pós-prandial[20].

Já foi demonstrada relação direta do déficit de melatonina com distúrbios do metabolismo energético, tais como resistência a insulina, intolerância a glicose, distúrbios na secreção de insulina, dislipidemia e obesidade[16]. Isto se deve a uma cronorruptura, ou seja, uma alteração do ritmo circadiano, uma vez que o ciclo metabólico é formado pela fase de alimentação (que requer aumento da secreção e sensibilidade a insulina) e de jejum (em que o fornecimento energético é realizado pela gliconeogênese hepática)[16].

A melatonina atua sobre as 3 etapas do balanço energético: a ingestão alimentar, o fluxo energético que entra e sai dos estoques e o gasto energético[16]. Sua ação central, reduz a ingestão alimentar; regula a secreção hormonal de insulina, glucagon e cortisol, organizando o fluxo dos estoques; e aumenta o dispêndio energético, aumentando a massa do tecido adiposo marrom[16]. Daí sua natureza também antiobesogênica[16].

O hormônio do crescimento tem seu pico durante o sono, assim como a testosterona e o hormônio antidiurético[20]. Este último, possivelmente está relacionado com uma menor necessidade de produzir urina durante a noite, evitando despertares[20].

A curva de variação da temperatura corporal também segue um padrão cíclico, conforme o horário do dia[20]. No início da manhã, a curva começa a ascender e atinge seu pico por volta das 17 horas, facilitando a vigília nesse período[20]. A partir daí, vai decaindo e atinge seu mínimo durante a madrugada, favorecendo o sono profundo[20]. Neste caso, acredita-se que a melatonina atue reduzindo a temperatura corporal através de sua ação em receptores periféricos, induzindo a vasodilatação[21] e consequentemente, agindo sobre os centros do sono no hipotálamo[8].

Nesse sentido, é notável a importância do ciclo na determinação dos períodos de sono/vigília, repouso/atividade, jejum/alimentação e na temperatura corporal. Saúde e bem estar são adquiridos quando estes diversos sistemas atuam em sincronia[19].

4.4.1 O ajuste do relógio

A integração de informações provenientes do meio ambiente associada a ativação dos genes de relógio inicia-se na retina, através de uma via independente do cortex[12]. Os cones e bastonetes reconhecem a luminosidade e enviam sinais elétricos via células ganglionares cujos axônios constituem o nervo óptico[12]. Recentemente, foi descoberta uma nova molécula fotorreceptora presente nessas células que se projetam diretamente para o NSQ – a melanopsina – que ajusta de forma insconsciente o nosso relógio biológico[12]. Sua identificação explica a permanência do ciclo circadiano em cegos totais que não apresentam percepção consciente da luz[12].

Do NSQ projetam-se fibras gabaérgicas que se estendem até o núcleo paraventricular do hipotálamo[18]. Em seguida, o impulso segue pela coluna intermediolateral da medula espinhal torácica e, posteriormente, pelas fibras da cadeia ganglionar cervical superior[18]. Estas após conexão com os neurônios pós-ganglionares simpáticos, enviam fibras noradrenérgicas diretamente para a glândula pineal[18].

O sinal enviado por esta via é mediado pelos neurotransmissores noradrenalina e ATP – liberados no período escuro – induzindo nos pinealócitos a tradução do gene responsável pela produção da enzima N-acetiltransferase, fundamental para a biossíntese de melatonina[12]. A expressão e afinidade dos receptores β no pinealócito são maiores durante a noite, o que determina maior eficiência da neurotransmissão nesse período[18].

A biossíntese de melatonina inicia-se a partir da captação do aminoácido triptofano, que é convertido pela ação da enzima triptofano hidroxilase (TH), em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). A descarboxilação do grupo terminal α- carboxil do composto, determina a formação da 5- hidroxitriptamina (serotonina). Com a sinalização anteriormente descrita, ocorre ativação da N-acetiltransferase (NAT), que catalisa a acetilação da serotonina, resultando em N- acetilserotonina (NAS)[22]. Parte desse composto é lançada na circulação e parte sofre ação da enzima hidroxi-indol-O-metil-transferase (HIOMT), gerando a melatonina[12] (Figura 2).

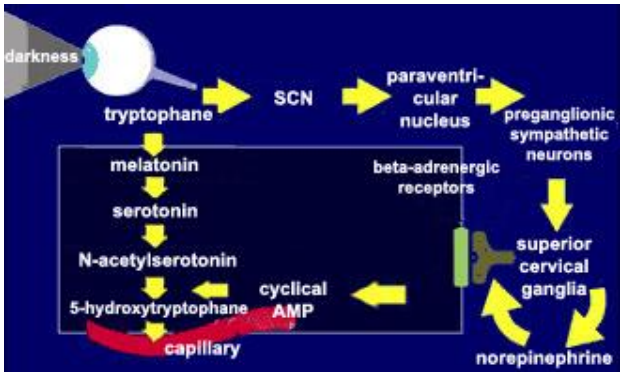


Figura 2 – A síntese de melatonina
http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_cr/a_11_cr_hor/a_11_cr_hor.html

A atividade da NAT aumenta 300 vezes durante a noite, numa proporção de 2 vezes a cada 15 minutos, fazendo com que a produção de melatonina atinja um ponto máximo cerca de 3 – 4 h após a mudança de iluminação claro-escuro[18]. Sua regulação depende de fatores individuais, como idade, quantidade de fotoestimulação e, principalmente, fatores hormonais[18].

A nível molecular, os ritmos circadianos são regidos por um sistema de retroalimentação, que envolve uma série de genes de relógio – sendo os principais, os genes *Per* e *Cry* [23]. Outros fatores que influenciam diretamente a ritmicidade do ciclo são o cortisol, devido sua ação sobre os genes *Per* e *Cry*[19]; e a temperatura corporal, de uma forma alternativa por reações induzidas pela termossensibilidade[19]. Desta forma, é notável que o relógio biológico regula uma expressão gênica ritmica de forma sensível ao estado energético e integrada ao metabolismo[19].

4.5 O sono fisiológico

Para se compreender a relação da melatonina com o sono, estado fundamental para renovação celular, detoxificação do organismo, consolidação da memória[20], é importante esclarecer a fisiologia deste processo biológico. Existem 2 padrões de sono que foram determinados por análises eletroencefalográficas (EEG), eletrooculográficas (EOG) e eletromiográficas (EMG) – sem movimentos oculares rápidos (NREM) e com movimentos oculares rápidos (REM) [20].

O sono NREM é subdividido em 4 estágios que variam da sonolência superficial (I) até a sua fase mais profunda (IV), em que é observado um aumento progressivo de ondas lentas ao EEG[20]. Ele se inicia com a fragmentação do ritmo α, que ocorre durante o estado de vigília[20]. A transição vigília-sono inicia após um período de latência, cuja duração varia conforme o estado de "cansaço" do indivíduo[20]. A medida com que as ondas α vão desaparecendo, inicia uma atividade mista de ondas φ (4 a 7 ciclos/ s) e β (> 13 ciclos/ s)[20]. Com o aprofundamento para o estágio II, as ondas δ tornam-se mais frequentes e surgem os "fusos do sono" – uma atividade ritmica de 12 a 14 ciclos/s. Surgem também os "complexos K", formados por ondas lentas bifásicas de alta amplitude e os POSTS (*positive occipital sharp transients of sleep*: elementos transientes positivos agudos occipitais do sono), fase mais profunda do sono NREM[20]. Caracterizam este estágio: relaxamento muscular com tonicidade basal, redução dos movimentos corporais, aumento das ondas lentas no EEG, com funções cardiorrespiratórias normais[20].

Cerca de 90 minutos após, ocorre o primeiro episódio de sono REM, ou sono paradoxal, com duração de 5-10 minutos. Ele é caracterizado por um padrão de atividade cerebral semelhante ao do estado de vigília, com ondas rápidas e de baixa voltagem – as "ondas em dente de serra"[20]. Estas apresentam atividade ritmica entre a faixa δ e a faixa φ [20]. O termo "paradoxal" se deve ao padrão eletroencefalográfico semelhante a vigília, apesar de ser o estágio de sono profundo com maior dificuldade em despertar; e a hipo

ou atonia muscular, associada a movimentos fásicos e mioclonias multifocais em face e membros, além da emissão de sons[20].

Diferente do que se postulava antigamente, o sono REM não é um estado de repouso absoluto que visa à economia energética[20]. Pelo contrário, a atividade metabólica encefálica encontra-se aumentada, o que provavelmente relaciona-se a mecanismos de reparo celular[17]. Os globos oculares sofrem abalos amplos e multidirecionais – os "movimentos rápidos". Ocorrem irregularidades no padrão respiratório – bradipneia, taquipneia e pausas inferiores a 10 segundos – e cardíaco[20]. É neste estágio que acontecem os sonhos, considerados uma manifestação de conteúdo em forma de enredo que envolve todas as funções sensoriais [20].

Para sair do sono REM, ocorrem microdespertares que não são percebidos pelo indivíduo, conduzindo-o novamente aos estágios I ou II do sono NREM, de forma que o ciclo seja reiniciado[20]. Na primeira metade da noite, ocorre o sono de ondas lentas alternado com os demais estágios[20]. Já na segunda metade e no amanhecer, há alternância entre os estágios I e II do sono NREM e o sono REM, sem ondas lentas[20].

O sono ideal é composto por 5-6 ciclos NREM-REM em adultos, o que corresponde a cerca de 5 a 8 horas[20]. Esse padrão varia conforme a idade do indivíduo[20] – em idosos, o maior número de despertares durante a noite, tanto por fatores extrínsecos (ruídos) como patológicos (depressão, dor, distúrbios urinários) podem provocar alterações na arquitetura do sono, o que torna esse grupo mais sonolento durante o dia[20].

4.6 A melatonina e o sono

O efeito soporífico da melatonina foi evidenciado por uma série de estudos que compararam seu efeito ao placebo[24]. Segundo Dollins AB et al, a administração exógena do hormônio (0,1-10 mg) resultou no aumento de seus níveis séricos[24]. Como resultado, obteve- se um menor tempo de latência para início do sono (10 minutos) e maior duração do mesmo, quando comparado ao placebo[24]. Baixas doses (0,3-1 mg) foram capazes de aumentar a sensação de sonolência entre os indivíduos[24].

Estes achados foram corroborados posteriormente por Vollrath et al que encontraram uma redução no tempo de latência em indivíduos após administração de 1,7 mg de melatonina via nasal[25]. Nichelsen et al alegam que 50 mg de melatonina administrada às 9h ou 19h causaram alterações pouco significativas no tempo de latência,

mas aumentaram a sonolência no primeiro horário[26]. Outros estudos[27, 28] mostraram que administração no fim da tarde não aumentou o tempo de duração de sono, mas sim a quantidade de episódios de sono REM. Estas evidências sugerem que os efeitos sedativos da melatonina podem ser fortemente influenciados pelo horário em que são admistrados.

Foi realizada uma meta-análise que reuniu 17 estudos referentes aos efeitos da administração exógena de melatonina em indivíduos saudáveis[29]. Os dados obtidos foram heterogêneos, possivelmente refletindo o fato de que as formulações usadas nesses diversos estudos foram diferentes, considerando dosagem, qualidade e pureza da droga[29]. Mesmo assim, os achados são consistentes e confirmaram os efeitos benéficos do hormônio sobre o tempo de latência, duração e qualidade do sono[29].

Estes 3 aspectos estão presentes entre os 5 critérios determinados por *guidelines* europeus, usados na avaliação da eficácia das drogas soporífico-hipnóticas. São eles: tempo de latência, qualidade, duração, sensação de sono restaurado e funcionalidade durante o dia. Há uma correlação positiva entre as variáveis estudadas e a sensação de sono restaurador e bem estar após o despertar [29].

Nesta análise, o tempo de latência diminuiu para 4 minutos, sendo que seus valores normais são considerados entre 15- 20 min[29]. Na insônia, o tempo de latência para início do sono é maior ou igual a 30 minutos[29]. Em vista disso, uma redução de 5 - 10 minutos nesse tempo é clinicamente significativa. A qualidade do sono melhorou, devido a um menor número de despertares durante a noite, assim como menor duração dos mesmos[29]. A duração total do sono aumentou em aproximadamente 13 minutos[29]. Tudo isso envolve uma melhora geral na qualidade do sono.

Dados experimentais e observações clínicas confirmaram que a administração exógena de melatonina exerce significativo papel na propensão ao sono[17]. Por outro lado, os benzodiazepínicos induzem o sono por depressão universal do sistema nervoso central[17].

Referente a arquitetura do sono, não foram detectadas alterações importantes[30], diferentemente do que ocorre após o uso de benzodiazepínicos, que alteram os estágios 2, 3 e 4[28, 31]. Além disso, o efeito ressaca provocado pelos benzodiazepínicos não foi evidenciado após o uso de melatonina[32].

Sendo assim, os dados obtidos após discreto aumento da melatonina plasmática sugerem que o hormônio tem grande importância nos principais aspectos que determinam um sono de qualidade. Isso corrobora a hipótese de que seu uso pode ter grande

importância no tratamento da insônia, particularmente quando usada em indivíduos que apresentam deficiência do hormônio.

4.7 O uso de melatonina segundo a SBEM:

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou em 2015 um esclarecimento que mencionava algumas indicações do uso de melatonina, são elas[16]:

a) Distúrbios do sono:
- Insônia em idosos, cuja produção de melatonina é cerca de 75% menor do que em jovens;
- Insônia por retardo de fase, sono de não 24 horas, latência prolongada do sono, distúrbios comportamentais do sono REM, e distúrbios do sono em que a produção de melatonina é reduzida (excesso de luz noturna ou uso de beta-bloqueadores);

b) Distúrbios do ritmo circadiano (transtornos de adiantamento ou atraso de fase; *jet lag*, cegueiras pré-quiasmática).

c) Doenças neurológicas que cursam com distúrbio do sono, como espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, síndrome de Smith-Magenis.

4.8 A comercialização no Brasil segundo a ANVISA:

Não há medicamentos registrados com o princípio ativo melatonina no Brasil, pois não há solicitação de registro desta substância como medicamento. Por isso, seus critérios de segurança e eficácia nunca foram avaliados pela Anvisa, o que impede sua comercialização no Brasil. Porém, se o indivíduo tiver indicação médica do uso da droga, é permitida sua importação para uso próprio. Ou seja, seu consumo é permitido, porém a comercialização dentro do Brasil não, visto que o produto não tem registro[33].

5. Conclusão

Após uma análise cuidadosa dos artigos publicados sobre o tema em questão nos últimos 15 anos, há uma forte suposição que determina o caráter soporífico da melatonina e um importante potencial terapêutico nos distúrbios do sono e cronorrupturas[24, 25, 26, 29].

Sua suplementação em doses baixas (1 – 5 mg), de forma rotineira e exclusivamente antes de dormir (cerca de 1 hora) é capaz de melhorar diretamente 3 aspectos relacionados a qualidade do sono: sonolência, duração e tempo de latência[24]. A sonolência consiste na propensão a dormir, e foi referida melhora importante pelos indivíduos que participaram dos experimentos, quando comparada aos efeitos do placebo[24]. A maior duração do sono abrange uma menor quantidade de despertares, assim como menor duração dos mesmos[29]. O tempo de latência – tempo necessário para adormecer – foi o aspecto que apresentou alteração mais significativa positivamente, tendo sido reduzido em até 4 vezes em algumas publicações[24, 25, 29]. Todos estes três aspectos abrangem uma melhora geral na qualidade do sono, aprimorando a sensação de sono restaurador e a funcionalidade no dia seguinte[29].

É importante salientar a influência de fatores externos após a administração de melatonina. Como não é uma droga depressora do SNC, quando o indivíduo "batalha contra o sono" seu potencial sobre o tempo de latência é reduzido de forma importante. O mesmo ocorre quando há exposição a luz, em especial, a azul[16] – presente nas telas de celulares, *smartphones* e televisão. Portanto, fatores ambientais, o horário de administração da droga e o comportamento do indivíduo acabam influenciando o potencial da melatonina sobre o sono[24].

Quanto a seus benefícios comparados ao uso de drogas hipnóticas, como os benzodiazepínicos, ressalta-se a não ocorrência da sensação de "ressaca" no dia seguinte[32], assim como mudanças na arquitetura do sono[30]. Além disso, como já mencionado, não leva a depressão do sistema nervoso central e, aparentemente, não provoca dependência química, uma vez que se trata de uma substância naturalmente produzida pelo organismo.

Todos estes benefícios sobre o sono acabam refletindo na homeostase do organismo, uma vez que todos os sistemas passam a atuar em sincronia, seguindo o seu ritmo circadiano fisiológico. Assim, haverá importante melhora no perfil hormonal, contribuindo para fenômenos relacionados ao metabolismo da glicose e obesidade[16,19,20];

na funcionalidade mental do indivíduo, uma vez que o sono é fundamental neste processo[29]; no sistema imunológico, com uma incrementação na detoxificação e na renovação celular[2].

Contudo, o princípio ativo da melatonina não é registrado no Brasil e, em vista disso, sua comercialização em território nacional não é permitida pela Anvisa[33]. A SBEM estabeleceu algumas indicações e doses para uso da melatonina, afirmando que seu uso é permitido mediante receituário e indicação médica. Legalmente, a droga pode ser importada na bagagem individual para uso próprio e requer apresentação da receita médica para entrar no Brasil[33].

Referências

1. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. 2005. 9:11–24.

2. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. Top Med Chem. 2002. 2: 167-179.

3. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5- methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. J Neuroimmunol. 2005. 165: 139-149.

4. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. Top Med Chem. 2002. 2:113-132.

5. Hardeland R, Fuhrberg B. Ubiquitous melatonin - Presence and effects in unicells, plants and animals. Trends Comp Biochem Physiol. 1996. 2:25-45.

6. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep Med Rev. 2005. 9: 25-39.

7. Zhdanova IV. Melatonin as a Hypnotic. Sleep Med Rev. 2005, 9:51-65.

8. EJ Van Someren. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. Chronobiol Int. 2000, 17(3): 313-354.

9. Markus RP, Mortani JM, Barbosa EJM Jr, et al. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. Einstein. 2003. 1:143.

10. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. 2002. 418(6901): 935-41

11. Lima LE, Vargas NN. O relógio e os ritmos circadianos de mamíferos: uma contextualização histórica. Revista de biologia. 2014. 12 (2): 1-7.

12. Neto JAS, Castro BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. Revista brasileira de Neurologia. 2008. 44 (1): 5-11.

13. Maganhin CC, Carbonei AAF, Hatty JH, et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. Rev. Assoc. Med. Bras. 2008. 54 (3): 267-271.

14. Neto JC, Seabra ML. Melatonina e o sono. In: Tufik S. Medicina e biologia do sono. Barueri, SP. Manole, 2008. 130-180.

15. Hissa MN, Lima GG, Simões JC, et al. Melatonina e a glândula pineal. Revista Eletrônica Pesquisa Médica. Fortaleza. 2008. 2 (4):1-10. Disponível em: www.fisfar.ufc.br/pesmed

16. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Posicionamento da SBEM sobre a melatonina. 2015. Disponível em: http://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamento_sobre_melatonina_sbem.pdf

17. Pereira GC. Mecanismos celulares da cronobiologia. In: Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U, et al. Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2007. p.71-79.

18. Neto JC, Afeche SC. Glândula Pineal: Fisiologia Celular e Função. In: B. L. Wajchenberg. Tratado de Endocrinologia Clínica. São Paulo, SP. Editora Roca, 1992. p. 83-93.

19. Archer SN, Oster H. How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. J Sleep Res. 2015. 24 (5): 476-493.

20. Fernandes RMF. O sono normal. 2006. 39 (2): 157-68.

21. Halm-van AH, Someren EJ, Boom RJ, et al. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2003. 88 (12): 5989-94

22. Tsin ATC, Reiter RJ, Yu HS. Melatonin: history, biosynthesis, and assay methodology. In: Hing-Sing Yu, Russel J. Reiter. Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects and clinical aplications. San Antonio,Texas. CRC Press. 1992. p.2-11.

23. Bluhm APC. Modulação da expressão dos genes para melanopsina, clock, per1, per2 e bmal1 por melatonina em melanóforos dérmicos do anfíbio Xenopus laevis [tese de doutorado]. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; 2008. p.1-109.

24. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. Proc Natl Acad Sci USA. 1994. 91:1824–1828.

25. Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. In: Birau N. & Schloot W, Proceedings of the International Symposium on Melatonin, Bremen. Adv in Biosci. 1981. 29: 327-329.

26. Nickelsen T, Demisch L, Demisch K, et al. Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo-controlled, double-blind trial. J Pineal Res. 1989. 6: 325–334.

27. James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. Neuropsychopharmacology. 1987. 1:41–44.

28. James JB, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. Melatonin administration in insomnia. Neuropsychopharm. 1990. 3(1): 19-23.

29. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova IV, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev. 2005, 9: 41-50.

30. Zhdanova VI, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. J Clin Endocrinol Metab. 2001. 86(10): 4727—4730.

31. Garfinkel N, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet. 1995. 346: 541—544.

32. Zhdanova VI, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin- a sleep-promoting hormone. Sleep. 1997. 20: 899-907.

33. Agência nacional de Vigilância sanitária (ANVISA).Melatonina. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/melatonina/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO
CENTRO UNIVERSTIÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

FERNANDA RODRIGUES DO ESPIRITO SANTO

O SUICÍDIO E SUAS FORMAS MAIS ATRAENTES

SUICIDE AND ITS MOST ATTRACTIVE FORMS

Trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de graduação em medicina apresentado à Fundação Educacional Serra dos Orgãos UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Dr. Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS- RJ

2017

RESUMO

Introdução: O suicídio costuma ser visto como algo ruim, entretanto, nada mais é que uma forma de escolher como se vai morrer**. Objetivo:** Identificar as formas mais realizadas de suicídio pelas populações de duas grandes capitais: Belo Horizonte/MG e Rio de Janeiro/RJ, identificando as variáveis (perfil demográfico e social, saúde fisica e mental, atividade suicida e recursos pessoais e sociais) e apresentar a rede de apoio no país para esses indivíduos fragilizados. **Metodologia:** Foram coletados informações registradas em banco de dados de respaldo, estudos de psiquiatria e periódicos. **Resultados**: A taxa de suicídio entre os homens é maior que entre as mulheres, sendo atribuida pela maior agressividade e efetividade aos métodos que estes lançam mão. A grande maioria dos suicídios ocorrem como acontecimento impulsivo, súbito e inesperado, sem antecedentes que façam suspeitar de sua ocorrência. As tentativas de suicidio entre os jovens estão bastante associadas a experiências humilhantes e por esses terem maior acesso a meios que incentivem os casos de cyberbullyng. **Conclusão:** A depressão pode se apresentar como agressividade ao invés de desmotivação e tristeza. Os idosos, com o acúmulo de problemas de saúde, isolamento social progressivo ficam mais sucetiveis. É imprescindível traçar um conjunto de medidas para acompanhamento, acolhimento, tratamento não apenas do indivíduo, mas também de todo o grupo familiar. O Brasil possui programas assistencialistas, que falham em conscientização da população e possui estratégias que não consideram as diferenças regionais e de faixas etárias.
Descritores: Suicídio, agressividade, depressão.

ABSTRACT

Introduction: Suicide is often seen as a bad thing, but it is nothing more than a way to choose how to die. **Aims:** To identify the most accomplished forms of suicide by the populations of two major capitals: Belo Horizonte / MG and Rio de Janeiro / RJ, identifying variables (demographic and social profile, physical and mental health, suicidal activity and personal and social resources) and Present the support network in the country for these fragile individuals. **Methodology**: Information collected in a database of support, psychiatry studies and periodicals was collected. Results: The rate of suicide among men is greater than among women, and is attributed to the greater aggressiveness and effectiveness of the methods they use. The vast majority of suicides occur as an impulsive event, sudden and unexpected, with no history to suspect its occurrence. Attempts to commit suicide among young people are largely associated with humiliating experiences and have greater access to means to encourage cases of cyberbullyng. **Conclusion**: Depression may present as aggression rather than demotivation and sadness. The elderly, with the accumulation of health problems, progressive social isolation become more sucetive. It is essential to draw up a set of measures for monitoring, welcoming and treating not only the individual but also the whole family group. Brazil has welfare programs that fail to raise awareness of the population and have strategies that do not consider regional differences and age groups.
Keywords: Suicide, aggression, depression.

13 INTRODUÇÃO

O suicídio costuma ser visto como algo ruim, entretanto, nada mais é que uma forma de escolher como se vai morrer. Pode ser uma morte lenta, dolorosa e contra a sua

vontade ou outra, rápida, indolor e consentida. Além disso, no suicídio controla-se o destino e como termina sua própria história.

Inicialmente é importante definir o suicida e entender sua necessidade em por término a própria vida. Refletir sobre as formas utilizadas para esse fim, medidas públicas que socorram esses individuos e seus familiares e os cuidados que podem ser ofertados aos mesmos.

Duas doutrinas cientifico-filosóficas buscam explicar a gênese do suicídio[1] : A biológica ou psiquiátrica, nas quais os médicos e psiquiatras se embasam, e a sociológica, partilhadas por juristas e sociólogos. A escola psiquiátrica ou biológica, entende que o indivíduo que atenta contra a própria vida não possui perfeita saúde mental, sendo o suicida possuidor de um psiquico anormal ou alienado. Seria então o suicídio precitado por um estado depressivo, que produz internalização de impulsos agressivos que o indivíduo não consegue externalizar. O resultado morte, reflete uma interação entre certas contingências pessoais e sociais e uma intensa tensão interior. Não se tratam de indivíduos sempre deprimidos. Podem ser apenas infelizes que estejam passando por uma dificuldade ambiental ou situação negativa e que desencadeiam uma reação psicogênica destrutiva.

A corrente sociológica, em contrapartida, acredita que o suicídio é um fenômeno puramente social, afirmando ser possível que este individuo se entregue voluntariamente a morte, na plenitude de suas faculdades mentais, após deliberação tranquilamente refletida. O Professor Tanner de Abreu (Do suicídio)[1] ilustra com o seguinte exemplo:

> "Assaz instrutivo é o caso Lafargue. O socialista francês e sua sua mulher deram um balanço nos meios em que dispunham e calcularam que poderiam gastar anualmente determinada soma durante certo número de anos. Combinaram os dois, entretanto, que, se falhassem os cálculos e chegassem a consumir todos os bens, praticariam o suicídio. Esse plano foi assentado e escrito em testamento. Chegando o momento com antecedência de alguns anos previstos, esgotados os recursos, foi executada a deliberação do casal. Em 1911 houve o duplo suicídio".

14 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar as formas mais atrativas e realizadas de suicídio pelas populações referidas identificando as variáveis (perfil demográfico e social, saúde fisica e mental, atividade suicida e recursos pessoais e sociais).

15 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Apresentar as redes de apoio atuantes no país que intervem junto a esse indivíduo fragilizado.

16 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através da coleta de informações registradas em banco de dados de respaldo, sem a interferência do pesquisador, afim de registrar as formas prevalentes de autoextermínio em duas capitais do pais, sendo Belo Horizonte - MG e Rio de Janeiro – RJ. O mesmo foi direcionado por estudos de psiquiatria e periódicos, para esclarecer melhor a ocorrência elevada desses casos.

17 DISCUSSÃO

17.1 DEFINIÇÔES

Segundo Kaplan & Sandock[2]:

1. Suicídio - óbito autoinflingido com evidências (explicitas ou implícitas) da intenção de morte do indivíduo.
2. Tentatica de Suicidio - comportamento autodestrutivo com resultado não fatal acompanhado por evidências (explícitas ou implicitas) da intenção de morte do indivíduo.
3. Parassuicidas - pacientes que investem contra si mesmos por meio de automutilação, mas que normalmentenão desejam morrer.
4. Ideação suicida - pensamentos de desejo de morrer; a gravidade varia de acordo com a especificidade dos planos de suicidio e da intensidade do desejo.
5. Desejo suicida – expectativa subjetiva e desejo de acabar com a própria vida.
6. Letalidade do comportamento suicida – perigo de vida objetivo associado a método ou ação suicida (ex: jogar-se de lugares altos é extremamente letal , ao passo que cortar os punhos é menos letal).

17.2 AVALIAÇÃO SOBRE O PERFIL SUICIDA

Segundo o Manual de Psiquiatria Clínica, Kaplan & Sadock[2], o risco de suicidio é elevado a depender de certas variáveis. O perfil demografico mais suceptivel são homens, com mais de 45 anos de idade, que sejam divorciados ou viúvos, que estejam desempregados, sejam menos escolarizados, possuam relacionamento interpessoal conflituoso e antecedentes familiares caóticos. Enquanto torna-se menor o risco, se for do sexo feminino, com menos de 45 anos, casado, que esteja trabalhando, com relacionamento interpessoal estável e possua antecedentes familiares também estáveis.

Ao se tratar da saúde física, pacientes portadores de doenças crônicas, hipocondria ou que façam consumo excessivo de alguma substância lícita ou não certamente tendem a mais tentativas de suicidio que aqueles que gozam de boa saúde, que se sentem saudáveis e ou fazem baixo consumo dessas substâncias. A saúde mental destes individuos se faz da mesma maneira, extremamente relevante pois portadores de depressão grave, psicose, transtornos de personalidade grave, fazem abuso de substância lícita ou não ou desesperançosos, suicidam-se mais que aqueles que possuem depressão leve, neurose, personalidade normal, seja bebedor social e otimista[2].

A atividade suicida ou seja a ideação suicida frequente, intensa e prolongada difere muito daquele que tem uma ideação transitória, de pequena intensidade ou seja infrequente. O número de tentativas com sucesso é maior naquele grupo que consegue planejar o ato, que já tentou várias vezes, que tem ciência de que o resgate é improvável, que possui desejo inequívoco de morrer, que a comunicação é internalizada (pela autocensura) e escolhe o método de maior letalidade e acessível ao comparar com aquele que está tentando pela primeira vez, de forma impulsiva, em que o resgate é inevitável, pois ele tem desejo primário por mudança e sua comunicação consegue ser externalizada (expressa sua raiva). Estes, consequentemente, optam por métodos de baixa letalidade ou não prontamente acessíveis[2].

Na grande maioria das vezes, esses indivíduos possuem pouco êxito pessoal, afeto indisponível ou mal controlado, há isolamento social e a família lhe é indiferente[2].

Nos homens, o índice de suicídio atingem seu pico após os 45 anos, em mulheres, acima de 65 anos. Homens são mais bem sucedidos pois lançam mão de métodos mais efetivos como armas de fogo e enforcamento, enquanto mulheres costumam tomar uma

overdose de substâncias psicoativas ou ingerir veneno. Aos 75 anos, os índices aumentam em ambos os sexos[2].

Os transtornos de humor são o diagnóstico mais comumente associado ao suicídio. Dentre todos os individuos que cometem suicídio, 50% são deprimidos. Dentre os pacientes deprimidos, 15% cometem suicídio. Indivíduos com transtornos de humor acompanhado por ataques de pânico ou de ansiedade correm maior risco. Dentre os individuos que cometem suicídio, aproximadamente 10% são esquisofrênicos e a maioria destes cometem suicídio durante os primeiros anos da doença. Pacientes que sofrem alucinações de comando que ordemam que eles machuquem a si mesmos correm maior risco[2].

A dependência do álcool aumenta o índice de suicídio, especialmente se o indivíduo estiver deprimido. Estudos demosntram que muito dependentes de álcool que cometem suicídio são classificados como deprimidos durante a hospitalização e que até dois terços são avaliados como portadores de sintomas de transtorno do humor no período em que realizam o suicídio. Nem todo depressivo pensa em morrer, mas é mais comum essa idéia ou desejo surgir em pessoas com depressão do que nos demais. Pensar em suicídio é uma coisa que faz parte da natureza humana e é estimulada pela possibilidade de escolha. O impulso também é comum, porém é mais comum nas pessoas que estão exaustas por dentro e emocionalmente fragilizadas diante de situações que despertam possibilidade a de suicídio[2].

O índice de suicídio em dependentes de heroína ou de outras drogas é aproximadamente 20 vezes maior que o da população em geral. O risco é maior em pacientes com demência e *delirium*, especialmente naqueles secundários ao abuso de álcool ou com sintomas psicóticos[2].

O transtorno de pesonalidade *borderline* está associado a um índice elevado de comportamento parassuicida (pacientes que investem contra sí mesmos por meio de automutilação mas que normalmente não desejam morrer). Estima-se que 5% dos pacientescom transtorno de personlidade antissocial cometam suicídio, sobretudo na prisão. A população carcerária apresenta o índice de suicídio mais elevado que o de qualquer outro grupo[2].

Tentativas malsucedidas de suicídio ocorrem em 20% dos pacientes com transtorno de pânico e fobia social. Caso a depressão seja uma característica associada, o

risco se eleva. O transtono de pânico é diagnosticado em 1% dos indivíduos cujo suicídio é bem sucedido[2].

Outros fatores de risco são sentimento de desesperança, baixa possibilidade de resgate psicosocial, acesso a agentes letais ou armas de fogo, história familiar de suicídio ou depressão, fantasias de reencontros com entes queridos já falecidos, história de abuso físico ou sexual na infância, história de comportamento impulsivo ou agressivo. O tipo de profissão também é um fator que pode predispor a ideação suicida devido a pressão psicológica e atuação em situações adversas aos quais são submetidos sendo dentistas, médicos, enfermeiros, cientistas ou policiais, as mais propícias[2].

A psiquiatra Alexandrina Meleiros, em seu livro Suicídio - estudos fundamentais[3], refere que nove em cada dez suicidios poderiam ser evitados se diagnosticados e ocorresse tratamento correto dos transtornos. “O suicídio porderia ser evitado se sinais não fossem ignorados. A maioria das pessoas, cerca de 70% delas, dá algum tipo de sinal [de que pensa em tirar a própria vida], mas muitas vezes os sinais são banalizados. Frases como: a vida não vale mais a pena; melhor morrer; queria desaparecer, são sinais de alerta. Esse alerta é um pedido de ajuda comum, pois todo suicida tem uma ambivalência: ele quer morrer porque quer fugir dos problemas, mas também quer ajuda”.

A cada 45 minutos uma pessoa se suicida em nosso pais[4]. O Brasil é o quarto país latino-americano com o maior crescimento no número de suicídios entre 2000 e 2012. O número de mulheres que tiraram a prórpia vida cresceu mais do que o número de homens nos ultimos anos[5]. No ranking mundial, ficou em 8° lugar de país com maior número de casos[6].

17.3 REDE DE APOIO NO BRASIL

O Dia Mundial de Combate ao Suicidio, 10 de setembro, em que a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)[7] atenta para este problema de saúde pública e realça que este poderia ser atenuado se os profissionais que atuamm na saúde mental fossem mais bem capaciatados e se os serviços de emergência funcionassem mais adequadamente. Na área de prevenção ainda é necessário desenvolver estratégias de promoção de qualidade de vida, de educação, proteção e recuperação da saúde. Na área de informação são necessárias estratégias de ações de comunicação e de sensibilização da sociedade de que

o suicidio pode ser previnido. Fundamental organizar uma linha de cuidados integrais (promoção, prevenção, tratamento e recuperação) em todos os niveis de atenção a esse individuo suceptivel e garantir acesso a diferentes modalidades terapêuticas. Ainda existe no Brasil emergências psiquiatricas que são separadas da emergência geral, o que vai na contra-mão da tendência mundial, de que é ter a psicologia e psiquiatria como especialidades de suporte ao paciente em situação critica. No Brasil, o evento ocorre desde 2014, por meio de identificações de locais públicos e privados com a cor amarela e ampla divulgação de informações.

Existe no Brasil grupos de apoio para individuos que necessitem de atenção e orientaçôes diversas em momentos dificeis: A ONG Amigos da vida[8], fundada em 2000, atua na promoção de defesa de direitos humanos das pessoas vivendo com HIV ou AIDS. O Centro de Valorização da Vida[9], fundado em São Paulo em 1962, é uma associação civil sem fins lucrativos, filantrópica, reconhecida como de Utilidade Pública Federal em 1973. Presta serviço voluntário e gratuito de apoio emocional e prevenção do suicídio para todas as pessoas que querem e precisam conversar, sob total sigilo. Desenvolvem um trabalho de apoio emocional e prevenção ao suicídio, com viés fortemente humanista. Voluntários dia e noite, atendem via chat, skype ou telefonia, aqueles individuos que necessitam de atenção. Também desenvolve outras atividades relacionadas a apoio emocional além do atendimento, com ações abertas à comunidade que estimulam o autoconhecimento e melhor convivência em grupo e consigo mesmo. A instituição também mantém o Hospital Francisca Julia que atende pessoas com transtornos mentais e dependência química em São José dos Campos-SP. Atualmente o CVV Francisca Júlia disponibiliza 90 leitos para o atendimento de pessoas com transtornos mentais pelo SUS – Sistema Único de Saúde e 36 leitos para atendimento a convênios e particular. Realiza 4.500 atendimentos/mês em cada ambulatório, abriga 96 moradores em 11 Residências Terapêuticas. A REBRASP, Rede brasileira de Prevenção do Suicidio[10], é um grupo de estudo que visa a formulaçao de estratégias para melhor atendimento e condução dos casos. Promove congressos e encontros entre porfissionais da saúde, voluntários do CVV, sobreviventes de suicidio, familiares de suicidas, militares, policiais e diversas outras categorias. Outra iniciativa associada ao CVV, O Movimento Conte Comigo, busca sensibilizar e concientizar a população sobre a realidade da depressão. A Associação Brasileira de Estudos e Prevenção ao Suicidio, assim como a REBRASP, realiza eventos para esse fim entretanto atuam na pósvenção, ou seja, oferecem apoio no período de

ajustamento à uma morte por suicídio que é experimentado por membros da família, amigos, colegas de trabalho e pessoas vinculadas a quem morreu.

Tem sido registrado o aumento de casos de suicidio em todas as faixas etarias de forma progressiva e constante. As pesquisadoras Daiane Borges Machado e Darci Neves dos Santos[11], da Universidade Federal da Bahia (UFBA), analizaram dados do Sistema de Informações sobre a Mortalidade (SIM), DATASUS e IBGE entre 2000 e 2012 e demonstraram especial preocupação com os jovens, que tem se suicidado cada vez mais e com os idosos que são a faixa com maior indice (8 suicidios para cada 100mil habitantes, a maior do Brasil, segundo o Mapa da Violência.

17.4 ASPECTO PENAL

Embora o suicídio não seja fato ilícito, será punido aquele que induz, instiga ou auxilia física, material ou moralmente, mesmo que por motivos altruísticos, para que o suicida realize seu intento, sendo a pena agravada se o partícipe age egoisticamente, ou se a vítima é menor de 18 anos e dotada de certo entendimento, ou tem, por qualquer causa, diminuída a capacidade de resistência. Artigo 122, código penal[2].

17.5 A ESCOLHA DO MÉTODO

Vai depender do grau de letalidade que significa o quão provável o método é de causar a morte, o tempo médio deste e o grau de agonia (quantidade de dor, desconforto e sofrimento) que se pode esperar do uso de um método particular. Os métodos citados abaixo são dados internacionais que exemplificam as formas utilizadas e vão de maior para menor letalidade[12].

Tabela 1: Ranking dos métodos utilizados no suicídio.

Ranking	Método	Letalidade %	Tempo (min)	Nivel de Agonia
1	**Tiro de espingarda na cabeça**	**99.0%**	**1.7**	**5.5**
2	**Cianeto**	**97.0%**	**1.8**	**51.5**
3	**Tiro na cabeça**	**97.0%**	**2.5**	**13**
4	**Tiro de espingarda no tórax**	**96.4%**	**1.4**	**16**
5	**Explosivos**	**96.4%**	**1.6**	**3.75**
6	**Atingido por um trem**	**96.2%**	**17.92**	**7.08**
7	**Pular de altura**	**93.4%**	**4.56**	**17.78**
8	**Tiro no Tórax**	**89.5%**	**7**	**21.7**

9	**Suspensão/enforcamento**	**89.5%**	**7**	**25.5**
10	**Acidente automobilistico**	**78.5%**	**20.5**	**30**
11	**Tóxicos domésticos**	**77.5%**	**24**	**54.5**
12	**Atear fogo no próprio corpo**	**76.5%**	**57**	**95**
13	**Atear fogo na estrutura/casa**	**73.0%**	**52.5**	**91.5**
14	**Monóxido de Carbono**	**71.0%**	**21.5**	**18**
15	**Atingido por carro/caminhão**	**70.0%**	**19**	**63**
16	**Eletrocussão**	**65.5%**	**2.4**	**72**
17	**Tiro no abdomen**	**65.0%**	**69**	**74**
18	**Afogamento em lago/oceano**	**63.0%**	**18.5**	**79**
19	**Facada no peito**	**58.5%**	**96**	**76**
20	**Cortar a garganta**	**51.5%**	**15.5**	**86**
21	**Overdose por drogas ilegais**	**49.4%**	**116.25**	**5.25**
22	**Saco plástico na cabeça**	**23.0%**	**7**	**23**
23	**Afogarmento na banheira**	**21.5%**	**18.5**	**79**
24	**Afogamento na piscina**	**21.5%**	**18.5**	**79**
25	**Facada no abdomen**	**12.5%**	**252**	**78**
26	**Overdose por drogras prescritas**	**12.3%**	**129**	**8.5**
27	**Overdose por drogras não prescritas**	**6.0%**	**456**	**22.5**
28	**Cortar os pulsos, braços ou pernas**	**6.0%**	**105**	**71**

SAMHSA (Substance Abuse Mental Health Service Administration) Study – American Association of Suicidology, 2011

RESULTADOS

Os dados colhidos pelo DATASUS-TABNET[13], semelhante ao citado no Kaplan & Sadock , nos faz inferir que o sexo masculino tende a preferir formas mais letais e rápidas enquanto o feminino geralmente escolhe metodos aleatórios e variados tanto em grau de agonia, como velocidade de ação e fatalidade, sendo assim independente da capital em estudo.

Tabela 2: Óbitos p/ Ocorrência Categoria CID-10 de 2006-2014, sexo masculino, Belo Horizonte/MG

Categoria CID-10	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
Auto intoxicaçâo por sedativos/hipnóticos	1	0	4	2	10	5	9	2	5	38
Auto intoxicaçâo por narcóticos	0	0	0	0	0	0	1	3	2	6
Auto intoxicação por drogas médicas ou NE	1	0	0	0	1	2	0	2	0	6
Auto intoxicação voluntária por álcool	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Auto Intoxicação por solvente organico	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Auto intoxicação intencional por gases e vapores	1	1	0	0	0	0	1	0	1	4
Auto intoxicação intencional por pesticidas	4	5	7	9	8	13	2	5	5	58
Auto intoxicação intencional por outros produtos quimicos NE	2	0	2	3	3	2	1	3	0	16
Lesão autoprovocada intencional enforcamento, estrangulamento ou sufocamento	32	43	22	39	32	54	53	48	61	384
Lesão autoprovocada intencional afogamento ou submersão	0	0	1	3	0	0	0	0	1	5
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo de mão	0	2	2	3	0	6	2	3	1	19
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo NE	11	8	9	16	14	6	19	9	15	107
Lesão autoprovocada intencional por dispositivo explosivo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Lesão autoprovocada intencional fumaça fogo e chamas	7	5	9	10	3	10	9	3	3	59
Lesão autoprovocada intencionalobjeto cortante penetrante	4	2	1	0	3	3	5	3	0	21
Lesão autoprovocada intencional precipicio lugar elevado	10	11	9	18	15	10	11	14	17	115
Lesão autoprovocada intencional objeto em movimento	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
Lesão autoprovocada intencional impacto em veiculo automotor	2	0	1	0	1	0	0	1	1	6

Lesão autoprovocada intencional por outros meios especiais	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**
Lesão autoprovocada intencional por meios NE	**2**	**1**	**1**	**2**	**0**	**0**	**6**	**1**	**1**	**17**

Tabela 3: Óbitos p/ Ocorrência Categoria CID-10 de 2006-2014, sexo feminino, Belo Horizonte/MG

Categoria CID-10	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**TOTAL**
Auto intoxicaçâo por sedativos/hipnóticos	**1**	**1**	**1**	**1**	**10**	**6**	**6**	**3**	**3**	**32**
Auto intoxicaçâo por narcóticos	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**0**	**0**	**1**	**3**
Auto intoxicação por drogas médicas ou NE	**2**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**1**	**1**	**1**	**7**
Auto intoxicação voluntária por álcool	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**4**

Auto Intoxicação por solvente organico	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**
Auto intoxicação intencional por gases e vapores	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
Auto intoxicação intencional por pesticidas	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**1**	**2**
Auto intoxicação intencional por outros produtos quimicos NE	**1**	**9**	**13**	**5**	**5**	**8**	**11**	**3**	**3**	**58**
Lesão autoprovocada intencional enforcamento, estrangulamento ou sufocamento	**1**	**3**	**1**	**1**	**2**	**3**	**1**	**1**	**o**	**13**
Lesão autoprovocada intencional afogamento ou submersão	**6**	**7**	**5**	**11**	**4**	**10**	**10**	**7**	**15**	**75**
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo de mão	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo NE	**0**	**0**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**4**
Lesão autoprovocada intencional por dispositivo explosivo	**1**	**1**	**2**	**2**	**2**	**2**	**4**	**2**	**1**	**17**
Lesão autoprovocada intencional fumaça fogo e chamas	**14**	**10**	**8**	**12**	**12**	**15**	**12**	**10**	**4**	**97**
Lesão autoprovocada intencionalobjeto cortante penetrante	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**2**
Lesão autoprovocada intencional precipicio lugar elevado	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**1**
Lesão autoprovocada intencional objeto em movimento	**6**	**6**	**2**	**11**	**6**	**5**	**6**	**10**	**8**	**60**
Lesão autoprovocada intencional impacto em veiculo automotor	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**1**
Lesão autoprovocada intencional poe outros meios especiais	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
Lesão autoprovocada intencional por meios NE	**2**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**2**	**0**	**2**	**8**

Na capital de Belo Horizonte, nos últimos anos, percebemos que os métodos preferidos pelo sexo masculino foi em maior número, lesões autoprovocadas por enforcamento e estrangulamento, seguido por saltar de locais elevados, arma de fogo, intoxicação por pesticidas, intoxicação por hipnoticos e psicoativos, ojetos cortantes e penetrantes entre outros.

Já o sexo feminino, ainda nesta mesma capital, lançou mão para o autoexterminio principalmente do ateamento de fogo – chamas seguida por afogamento ou submersão, objetos em movimento, intoxicação por químicos de origem não especificada, intoxicação por hipnotico e psicoativos, arma de fogo, intoxicação por pesticidas, entre outros.

Tabela 4: Óbitos p/ Ocorrência Categoria CID-10 de 2006-2015, sexo feminino, Rio de Janeiro/RJ

Categoria CID-10	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Auto intoxicaçâo por sedativos/hipnóticos	0	1	2	3	2	3	4	3	3	6	27
Auto intoxicaçâo por narcóticos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Auto intoxicação por drogas médicas ou NE	1	1	1	2	3	2	1	1	4	4	20
Auto intoxicação intencional por pesticidas	3	6	5	7	15	6	5	3	5	1	56
Auto intoxicação intencional por outros produtos quimicos NE	1	0	0	1	4	1	1	0	1	0	9
Lesão autoprovocada intencional enforcamento, estrangulamento ou sufocamento	9	9	8	7	7	12	7	15	12	3	89
Lesão autoprovocada intencional por afogamento ou submersão	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo de mão	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo NE	4	2	2	6	0	0	1	1	4	3	23
Lesão autoprovocada intencional fumaça fogo e chamas	3	4	6	4	5	3	6	5	3	3	42
Lesão autoprovocada intencional por vapor, água, objetos quentes	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

Lesão autoprovocada intencional por objeto cortante/penetrante	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**3**

Lesão autoprovocada intencional por objeto contundente	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional por saltar de lugar elevado	**21**	**22**	**19**	**19**	**28**	**8**	**4**	**9**	**18**	**6**	**154**
Lesão autoprovocada intencional preciptada por objeto em movimento	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional por impacto de veículo automotor	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**1**	**4**
Lesão autoprovocada intencional opor outros meios especiais	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**2**
Lesão autoprovocada intencional por meios NE	**6**	**8**	**5**	**5**	**7**	**21**	**29**	**23**	**2**	**3**	**109**

Na capital Rio de Janeiro, o sexo feminino procedeu em maior número o saltar de lugar elevado, seguido por leões autoprovocadas intencionalmente por meios não especificados, enforcamento – estrangulamento, intoxicação por pesticidas, ateamento de fogo – chamas, hipnóticos e psicoativos, arma de fogo, drogas médicas ou substancias não especificadas, entre outros.

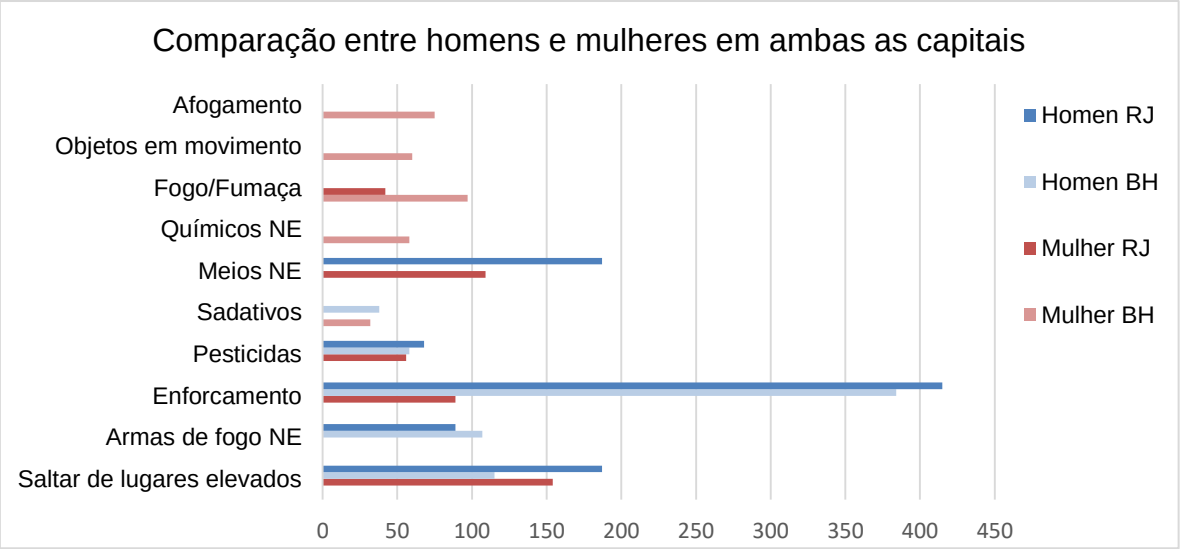
O sexo masculino preferiu o enforcamento- estrangulamento, seguido por saltar de lugares altos, lesões autoprovocadas intencionais por meios não especificados, arma de fogo NE intoxicação por pesticidas, ateamento de fogo – chamas, produtos quimicos não especificados, objetos cortantes e penetrantes, entre outros.

Tabela 5: Óbitos p/ Ocorrência Categoria CID-10 de 2006-2015, sexo masculino, Rio de Janeiro/RJ

Categoria CID-10	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**TOTAL**
Auto intoxicaçâo por sedativos/hipnóticos	**0**	**0**	**0**	**2**	**0**	**1**	**1**	**0**	**1**	**2**	**7**
Auto intoxicaçâo por narcóticos	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
Auto intoxicação por drogas médicas ou NE	**0**	**0**	**2**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**2**	**6**
Auto intoxicação intencional por pesticidas	**3**	**4**	**9**	**5**	**19**	**6**	**4**	**5**	**8**	**5**	**68**

Auto intoxicação intencional por outros produtos quimicos NE	**0**	**0**	**1**	**3**	**2**	**2**	**3**	**2**	**0**	**1**	**14**
Lesão autoprovocada intencional enforcamento, estrangulamento ou sufocamento	**43**	**38**	**24**	**35**	**52**	**50**	**55**	**43**	**71**	**4**	**415**
Lesão autoprovocada intencional por afogamento ou submersão	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo de mão	**6**	**8**	**3**	**4**	**11**	**9**	**1**	**1**	**0**	**0**	**43**
Lesão autoprovocada intencional por disparo de arma de fogo de maior calibre	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**2**	**0**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional fumaça fogo e chamas	**1**	**3**	**2**	**0**	**8**	**3**	**1**	**3**	**1**	**0**	**22**
Lesão autoprovocada intencional por outros gases e vapores	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional por objeto cortante/penetrante	**2**	**3**	**2**	**0**	**1**	**0**	**1**	**1**	**2**	**0**	**12**
Lesão autoprovocada intencional por objeto contundente	**0**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
Lesão autoprovocada intencional por saltar de lugar elevado	**23**	**31**	**25**	**32**	**28**	**6**	**1**	**7**	**31**	**3**	**187**
Lesão autoprovocada intencional preciptada por objeto em movimento	**2**	**3**	**3**	**5**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**14**
Lesão autoprovocada intencional por impacto de veículo automotor	**3**	**1**	**0**	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**2**	**0**	**10**
Lesão autoprovocada intencional por outro tipo de arma de fogo NE	**11**	**4**	**17**	**9**	**6**	**8**	**10**	**11**	**13**	**0**	**89**
Lesão autoprovocada intencional por meios NE	**3**	**9**	**7**	**7**	**19**	**43**	**57**	**38**	**4**	**0**	**187**

Ao ser comparada as cinco formas mais prevalentes entre estes grupos referidos, vemos que as mulheres de Belo Horizonte possuem perfil diferente das mulheres do Rio de Janeiro. Estas utilizam formas semelhantes dos dois grupos de homens, preferencialmente.



18 CONCLUSÃO

A partir dos resultados desta pesquisa, observamos que a taxa entre os homens é maior, geralmente atribuida pela maior agressividade, maior intenção de morrer e uso de meios letais entre eles enquanto o grupo feminino tende a ser mais religioso, o que pode ser um fator protetor[14]. Ainda a forma como eles tentam se matar, que é mais efetiva (violenta) sendo que as mulheres lançam mão de formas mais sutis. A grande maioria dos suicídios ocorrem como acontecimento impulsivo, súbito e inesperado, sem antecedentes que façam suspeitar de sua ocorrência. Constituem minoria dos casos, indivíduos que mesmo sob forte tensão, por não exteriorizarem preocupação, não demonstrarem nenhum sintoma nem fazerem reflexões sobre autodestruição, dificulta qualquer tipo de intervenção. Expressam geralmente, insônia, dificuldades sexuais, desinteresse, inapetência e inafetividade. O suicida sofre de um estado de ansiedade e possuem sentimento de culpa, insuficiência e censuram-se pela incapacidade de lutar contra seus problemas.

As tentativas de suicidio entre os jovens estão bastante associadas a experiências humilhantes, como fracaço escolar, no trabalho ou em conflitos interpessoais com parceiros românticos. Ainda, jovens tem acesso mais facil a meios que incentivem os casos de cyberbullyng[15] (bullyng feito pelas redes sociais e internet) e que é fator contrinuinte para o aumento das taxas entre eles.

O médico e a familia devem levar em consideração quando adolescente ou criança fale que pretende se matar, pois isso pode ser confundido com uma fase dificil, como um comportamento dito como clássico de adolescente. A depressão pode se apresentar como

agressividade ao invés de desmotivação e tristeza. Já os idosos, com o acúmulo de problemas de saúde, em sua maioria doenças crônicas e incuravéis, muitas vezes dolorosas ou de tratamento penoso, isolamento social progressivo causado por separações, distanciamento de filhos e netos, ficando mais sucetiveis. Além disso, idosos planejam por mais tempo e sendo assim, conseguem concluir o ato.

O médico e os demais profissionais de saúde, devem portanto, ao assitir um paciente, atentar-se para as necessides psicológicas desse individuo vulnerável pois são elas que possibilitaram a ele perceber a maior demanda de cuidados para este, bem como traçar todo um conjunto de medidas para acompanhamento, acolhimento, tratamento não apenas do indivíduo, mas também de todo o grupo familiar, aumentando assim a chance de êxito dos cuidados oferecidos.

O Brasil possui programa assistencialistas entretanto falha quando se fala de conscientização da população bem como peca em justiça socioeconômica. Além disso, as estratégias nacionais não considera as diferenças regionais e as faixas etárias.

19 BIBLIOGRAFIA

1. Croce Junior D. Manual de Medicina Legal. 8 ed. São Paulo: Editora Saraiva; 2012.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Manual de Psiquiatria Clínica. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2012.
3. Meleiros A, Teng CT, Wang YP. Suicídio - estudos fundamentais. 1 ed. São Paulo: Editora Pharnabooks; 2004.
4. Mattos L. Jornal O tempo; A cada 45 minutos uma pessoa se suicida no país; 16/06/2016. Disponível em: http://www.otempo.com.br/interessa/a-cada-45-minutos-uma-pessoa-se-suicida-no-pa%C3%ADs-1.1320160
5. BBC Brasil, OMS: Brasil é o 4° em crescimento de suicidios na America Latina; Setembro 2014. Disponível em: http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2014/09/140904_suicidios_brasilrg
6. Globo.com, G1,Brasil é o 8° país com mais suicídios no mundo segundo OMS; , Setembro 2014. Disponível em: http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2014/09/brasil-e-o-8-pais-com-mais-suicidios-no-mundo-aponta-relatorio-da-oms.html
7. Setembro Amarelo, Associação Brasileira de Psiquiatria – 17 de setembro/2016. Disponível em: http://www.abp.org.br/portal/setembro-amarelo/
8. Amigos da vida Disponível em: http://www.amigos.org.br/#encabezado1
9. Centro de Valorização da Vida – Suicídio Disponível em: http://www.cvv.org.br/conheca-mais-suicidio.php
10. Rede Brasileira de Prevenção do Suicidio[6] – REBRASP Disponível em: http://www.rebraps.com.br/

11. Machado DB. Impacto da desigualdade de renda e de outros determinantes sociais na mortalidade por suicídios no Brasil [Dissertação de mestrado em Saúde Coletiva]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2014.
12. R7, Os métodos mais eficazes de suicídio; 22 de maio 2013. Disponível em: http://forum.outerspace.com.br/index.php?threads/os-m%C3%A9todos-mais-eficazes-de-suic%C3%ADdio-estat%C3%ADsticas-de-suic%C3%ADdio.332678/
13. Plataforma TABNET e DATASUS - Óbitos por causas externas
14. Ribeiro A, Teixeira V. Uma questão de vida. Rev Minas Faz Ciência. 2015 set-nov; 63: 6-11.
15. BBC Brasil, Pai relata suicidio da filha após cyberbullying; 3 de abril 2014 Disponível em: http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2014/04/140403_bullying_suicidio_canada_fl
16. World Health Organization – 2012, Public Health action for the prevention of suicide

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Endocardite Infecciosa com Acometimento de Valva Pulmonar: uma Hipótese ou um Diagnóstico?

Infective Endocarditis with Pulmonary Valve Involvement: Hypothesis or Correct Diagnosis?

Filipe Ferreira Santos

Trabalho apresentado como requisito para obtenção para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Professor Mario Castro Alvarez Perez

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A endocardite infecciosa é um processo infeccioso que acomete o endocárdio valvar e/ou mural. Sua incidência vem aumentando em relação direta com o aumento no sucesso dos implantes de valvas protéticas e de outras cirurgias cardíacas complexas, o que dada a elevada mortalidade da condição no Brasil e no mundo revela a gravidade do problema. Dentre as valvas cardíacas, o acometimento da pulmonar é o mais raro e de maior dificuldade diagnóstica, exigindo maior complexidade na investigação diagnóstica.

Métodos: A partir de um relato de caso acompanhado pelo autor no Hospital das Clínicas de Teresópolis, é realizada uma extensa revisão da literatura pertinente ao tema. Nesse sentido, foi realizada uma busca na base de dados do PubMed, MEDLINE e BVS utilizando os seguintes descritores: *endocarditis, infectiveendocarditis, pulmonaryvalve, pulmonic, vegetation, echocardiogram*. Foram encontrados 35 artigos, sendo selecionados 25 trabalhos, com os quais foi feita uma revisão sistemática do assunto. Em seguida, os dados obtidos na revisão bibliográfica foram contrastados com aqueles observados no caso em apreço. O presente estudo foi devidamente registrado na Plataforma Brasil.

Conclusões: O reconhecimento de uma patologia de difícil diagnóstico e alta mortalidade, se faz necessário no intuito de iniciar o tratamento o mais precocemente possível, de modo que se possa impactar profundamente no prognóstico relacionado.

Descritores: endocardite; endocardite infecciosa; valva pulmonar; pulmonar; vegetação; ecocardiograma.

ABSTRACT

Introduction: *Infective endocarditis is a infectious condition that affects the endocardium, either valvar or mural. Well known as a disease associated with high mortality rates all around the world, its incidence has been increasing thanks to the increase in the success rate of prosthetic valve implants and complex cardiac surgeries. The pulmonary valve is the least common affected heart valve, being rare and of greater diagnostic difficulty, requiring diagnostic tests of greater complexity.*

Methods: *Triggered by a case report followed by the author at the Hospital das Clínicas de Teresópolis, an extensive review of the pertinent literature was carried out. A search on PubMed, MEDLINE and BVS data bases was conducted. Thirty-five articles on the issue we refound, fromw hich 25 papers were selected to compose a systematic revie wof the literature. Later, the data obtained in the bibliographyic review were contrasted with those observed in the present case. The present study was dulyregistered in the* Plataforma Brasil.

Conclusions: *The recognition of a pathology that imposes a difficult diagnosisand high mortality rates is essential to allow the beginning of treatment as soon as possible, in order to profoundly improve the prognosis associated with its presence.*

Keywords: *endocarditis; infectiveendocarditis; pulmonaryvalve; pulmonic; vegetation; echocardiogram.*

1- **Introdução**

Endocardite infecciosa (EI) é a expressão que designa a infecção da camada mais interna da parede do coração, o endocárdio, acometendo na maioria das vezes sua porção valvar. A condição está intimamente relacionada à presença de fatores de risco que expõem o endocárdio a uma chance aumentada de tornar-se sítio de um processo infeccioso, seja pela existência prévia de uma lesão cardíaca estrutural, seja pela disseminação comum, recorrente, via sanguínea, de microrganismos associados à doença. Entre tais condições de risco, temos diversas orovalvopatias, várias cardiopatias congênitas cianóticas complexas, transplante cardíaco, uso de drogas intravenosas (associado à presença de cateter venoso central), administração intravenosa de drogas ilícitas, infecções sistêmicas e doenças pulmonares, entre outras condições.[13]

A fisiopatologia da EI é iniciada, por vezes, pela presençade uma lesão endotelial prévia, causada, por exemplo, por cardite reumática crônica ou alterações degenerativas, o que produz um mecanismo mecânico de risco para a contaminação local do endocárdio, qual seja a presença de fluxo de sangueturbulento, com consequente estase local de patógenos que eventualmente tenham ganho acesso à corrente sanguínea. Outro fator de risco mecânico apontado é a presença de cateteres intravenosos. É incomum a colonização bacteriana local sem a prévia existência de fatores mecânicos de risco, embora os casos de EI de instalação aguda possam assim se comportar, sendo fundamental para tal fenômeno a elevada virulência do microrganismo envolvido. De qualquer forma, a lesão inicial parece envolver a deposição local de plaquetas e fibrina, assim, formando uma área que viabiliza a colonização microbiológica.[16]

A infecção do lado direito do coração é uma condição incomum, girando em torno de 5% a 6% das endocardites.[6,13,14] A maior parte de tais casos afeta a valva tricúspide, sendo o comprometimento infeccioso da valva pulmonar nativa um evento bastante infrequente, particularmente em se tratando de indivíduos adultos. Esta forma de EI afetando valvas pulmonares nativas ocorre em apenas 1,5% a 2% dos pacientes diagnosticados com a doença.[1,2,6,8,13] A maioria dos casos ocorre em crianças, havendo em geral uma cardiopatia congênita associada como fator de risco.[8]

A clínica apresentada nas EI's é muito variável, dependente da valva afetada, tipo de microrganismo envolvido, comorbidades cardíacas preexistentes e apresentação da doença. O principal sintoma é a febre, presente em 90% dos casos, podendo estar associada a manifestações sistêmicas, como anorexia e emagrecimento.Um sinal muito comum é a presença de sopros cardíacos, presentes em cerca de 85% dos casos. A suspeita diagnóstica de EI em bases puramente clínicas é forte quando alterações vasculares periféricas levam a estigmas, como as manchas de Roth e evidências de glomerulonefrite.[16]

Os achados laboratoriais da EI são inespecíficos, havendo geralmente leucocitose, anemia, elevação dos marcadores de inflamação (como proteína C reativa e velocidade de sedimentação) e, por vezes, hematúria microscópica. Diante da suspeita de EI, devem ser solicitados ecocardiograma e hemoculturas, ambos exames tendo um valor diagnóstico mais sensível e específico para a condição.[16]

O diagnóstico da EI é estabelecido relacionando-se a história clínica, o exame físico, resultados de culturas e exames de imagem do paciente. Para tanto, é clássica a aplicação dos critérios modificados de Duke, embora, apesar de amplamente difundidos na literatura, muitas discussões venham sendo feitas acerca da sua utilização para fim de diagnóstico da EI.[16]

O ecocardiograma é o exame de imagem mais realizado para o diagnóstico de todas as formas de EI, tendo boa especificidade, mas sensibilidade variável conforme a técnica empregada. Nesse sentido, o ecocardiogramatranstorácico (EcoTT) apresenta sensibilidade de um modo geral inferior à do ecocardiogramatransesofágico (EcoTE). Particularmente para o diagnóstico das afecções da valva pulmonar, a aplicabilidade do EcoTT é muito limitada, em função dessa técnica ecocardiográfica muitas vezes não conseguir visualizá-la. Embora oEcoTEtambém encontre dificuldades para a visualização da valva pulmonar, essa é a técnica ecocardiográfica tida como mais sensível para o reconhecimento do seu comprometimento.[2]

Em termos dos resultados das hemoculturas, os agentes mais comumente relacionados às EI de cavidades direitas são *Staphylococcus aureus, Streptococcus*do grupo*viridans*e*Staphylococcusepidermidis.* Também há relatos consistentes de infecções por fungos,[3] como a *Candida albicans,*[4,6] e *Pseudomonas aeruginosa.*[14]

2- Material e Métodos:

Este estudo constitui-se numa revisão da literatura especializada, tendo sido procedida entre os meses de abril de 2016 e janeiro de 2017. Foi realizada pesquisa nos bancos de dados PubMed, MEDLINE e BVS. Os descritores selecionados para a busca foram os seguintes: *endocarditis, infectiveendocarditis, pulmonaryvalve, pulmonic, vegetation, echocardiogram.*

Esses artigos serviram de base para a discussão dos mais relevantes tópicos envolvidos no TCC. As informações obtidas foram comparadas e contrastadas com os achados observados no relato de caso que ilustra o presente trabalho. Vale lembrar que este estudo foi devidamente registrado na Plataforma Brasil.

3. Revisão Bibliográfica:

3.1. ENDOCARDITE INFECCIOSA EM GERAL

Até o início deste milênio, a incidência da EI girava em torno de 2,6 a 7 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo a doença mais comum no sexo masculino (proporção 2:1) e com média de idade dos pacientes acometidos de 57,9 anos.[19]Mais recentemente, um estudo realizado nos Estados Unidos utilizou uma base de dados de pacientes hospitalizados (*AgencyofHealthcareResearchandQuality's Nationwide InpatientSample* – NIS), avaliando todos os casos de EI registrados entre 1998 e 2009. Nesse registro, 57,7% de um total de 423.938 pacientes eram do sexo masculino, ao passo que 36,4% tinham idade maior ou igual a 70 anos.[17]Aqui no Brasil, a incidência é maior entre 11 e 30 anos de idade, sendo a doença reumática a principal causa; em pacientes portadores de cardiopatia congênita, a maior incidência ocorre em pacientes com menos de 10 anos.[18]Ainda em termos nacionais, de acordo com o DATASUS, a mortalidade entre os anos de 2000 e 2014 foi de 19.861 óbitos, sendo quase a metade(9.497) atribuída ao CID específico"endocardite aguda e subaguda" (CID-X I33), enquanto os casos

restantes(10.364) foram classificados como “endocardite de valva não especificada” (CID-X I38).[26]

Dependendo da forma de apresentação clínica, a endocardite infecciosa (EI), outrora denominada bacteriana em razão de não ser conhecida sua associação com infecções fúngicas ou por outros patógenos, tem sido historicamente dividida nas formas aguda e subaguda, tendo a primeira uma apresentação comumente vista nos pacientes sépticos, ao passo que a segunda (subaguda) se caracteriza por uma evolução mais arrastada, ao longo de semanas a poucos meses. Todavia, na última década, em grande parte em decorrência da percepção da forte relação da doença com os principais fatores de risco envolvidos, a EI tem sido mais comumente classificada conforme o agente etiológico envolvido e presença (ou não) de próteses cardíacas (EI de valva nativa *versus* EI de valva protética).

O agente etiológico mais comumente envolvido na EI aguda é o *Staphylococcus aureus*, enquanto na forma subaguda predominam os casos devidos ao *Streptococcusviridans.* Com apresentação clínica dependente do fator de risco associado e do patógeno causal, os pacientes mais suscetíveis à ocorrência de EI são as crianças portadoras de grandes alterações anatômicas congênitas (cardiopatias congênitas) que necessitam de correção cirúrgica, os adultos portadores de orovalvopatias herdadas (p.ex., valva aórtica bicúspide) ou adquiridas (p.ex., doenças reumáticas), os usuários de drogas intravenosas, portadores de valvas protéticas e pacientes submetidos à colocação de cateteres de demora e/ou acessos venosos profundos.[19,20]

Na EI subaguda de valva nativa não relacionada ao uso de drogas intravenosas, o *StreptococciViridans,* um germe normalmente encontrado na orofaringe,é mesmo o principal agente etiológico, enquanto o *Streptococcus gallolyticus* (antigamente denominado *Streptoccusbovis*), germe encontrado na flora gastrointestinal, pode causar EI quando há lesão do tubo digestivo, sejam tumores ou pólipos intestinais. *Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium* estão presentes na flora intestinal e do sistema geniturinário, sendo também responsáveis por EI nesse grupo de pacientes;no entanto, estes agentes também podem causar infecção em valvasprotéticas.[19]

O grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae, Aggregatibacter aphophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens e Kingella kingae)* representa um grupo de microrganismos Gram-negativos

que se encontram normalmente presentes na orofaringe e no trato respiratório superior, sendo possíveis agentes causas da forma subaguda de EI, seja de valva nativa ouprotética.[19,20]

Os casos de EI aguda de valva nativa não relacionados ao uso de drogas injetáveis são mais comumente devidos à infecção por*Staphylococcus aureus*, microrganismo normalmente encontrado na pele e nasofaringe. De forma analogia, quando o paciente é usuário de drogas intravenosas, o agente etiológico mais comumente responsável pela EI é o *Staphylococcus aureus*, presenteem mais de 50% dos casos, sendo a tricúspide a valva mais frequentemente afetada (em 60% a 70% das vezes). Bacilos Gram-negativos, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*, também podem acometer com razoável frequência esses pacientes usuários de drogas injetáveis, por uso de material contaminado.[19]

O *Streptococcus pneumoniae* pode causar infecção na forma aguda, porém em menor proporção de casos, sendo descrita uma variante da doença, conhecida como síndrome de Austrian, em que a EI devida a pneumococo se encontra associada às presenças de pneumonia e meningite.[19]

Outros agentes podem causar EI, mas são de mais difícil reconhecimento; realizadas as técnicas habituais de cultura, estes germes não promovem crescimento, caracterizando um contexto denominado “endocardite infecciosa com hemocultura negativa”. São eles: *Brucella spp., Coxiellaburnetii, Bartonellaspp, Tropherymawhipplei, Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* e *Fungi*[16]Os fungos são agentes causadores em 25% dos casos de EI, sendo os gêneros mais comumente envolvidos *Candida*, *Histoplasma* e *Aspergillus*.[19]

A endocardite aguda de valva protética tem como porta de entrada a própria cirurgia de implante valvar, em geral cursando com manifestações clínicas precoces, em até 60 dias após a troca valvar (EI precoce de valva protética). Nesse contexto, germes como o *Staphylococcus aureus* e*Staphylococcusepidermidis*são predominantes, embora também possa ocorrer infecção por bacilos Gram-negativos, enterococos e fungos. Já a EI tardia de valva protética (após 60 dias, mas especialmente após 1 ano da troca valvar) tem comportamento subagudo e, de forma análoga às infecções em valvas nativas, apresentam como agentes mais comuns os germes comunitários, em especial o *Streptococcus viridans*.[19]

Patogênese

O endocárdio sem lesões, ou seja, o endotélio preservado, é um sítio normalmente resistente à instalação de colonização de patógenos e o subsequente desenvolvimento de processos infecciosos. Entretanto, a presença de lesões nessa camada cardíaca pode propiciar a ocorrência de infecções locais.[18,20] Apesar da irrefutabilidade dessa questão, sabe-se hoje quea virulência própria do *Staphylococcus aureus* lhe confere a capacidade de causar lesões endocárdicas primarias, fenômeno que será abordado a frente. Em termos habituais, a lesão primária da EI ocorre preferencialmente quando o fluxo de sangue torna-se turbilhonado, seja em consequência da utilização de cateteres venosos profundos próximos às valvas cardíacas direitas, seja quando há alguma anomalia valvar(congênita ou adquirida) – anomalias que cursam com passagem de sangue de uma área de alta pressão intracavitária para outra de menor pressão, gerando fluxos sanguíneos que atravessam orifícios estreitados em alta velocidade. – Mais comumente, as lesões primárias da EI acometem as linhas de fechamento valvar, ou seja, as superfícies atriais das valvas atrioventriculares e a superfície ventricular das valvas semilunares (aórtica e pulmonar).[10,18,19,20]

Após a lesão primária, ocorre a formação da chamada endocardite trombótica não bacteriana (ETNB), uma lesão vegetante estéril que também pode ocorrer em pacientes em estado de hipercoagulabilidade (doença maligna, uremia equeimaduras, p.ex.). Em verdade, a ETNB se constitui num depósito de fibrina e plaquetas no local da lesão primária da EI ou que ocorre de forma espontânea nos estados de hipercoagulação.[10,18,19,20] Uma vez produzida, caso exposta a bacteremias ou fungemias (presença do agente etiológico na corrente sanguínea) recorrentes, essa lesão fica sujeita a colonização. Aí então, caso esse último processo se instale, ocorre a iniciação da EI.[10,18,19,20]

A patogênese da EI de valva protética aguda, por outro lado, não ocorre desta maneira, visto que está ligadaà exposição microbiológicadurante o implante cirúrgico, sendo caracterizada pelo surgimento da doença no primeiro ano após a cirurgia. Como visto acima, a EI de valva protética aguda pode ser classificada como precoce quando ocorre nos primeiros 60 dias após o ato cirúrgico. De outra forma, em se tratando da EI de valva

protética de evolução subaguda, que em geral se instala após um ano do implante cirúrgico, a patogênese segue o padrão habitual de lesão primaria da EI de valva nativa descrito anteriormente.[19]

Fisiopatologia

A fisiopatologia responsável por algumas manifestações clínicas encontradas nos pacientes acometidos de EI, como febre e adinamia, envolve a liberação de citocinas decorrente da ativação do sistema imunológico do organismo humano pela infecção em curso. Além dessas manifestações diretamente dependentes da ativação imune, outras resultam de efeitos destrutivos locais do processo infeccioso sobre o coração, sendo relacionadas, por exemplo, à distorção e perfuração de folhetos valvares ou ruptura de cordoalha tendinosa; esses processos destrutivos resultam em disfunções valvares que levam a sobrecargas volumétricas das câmaras cardíacas, com consequente instalação de quadros de insuficiência cardíaca.

Outro fenômeno responsável por parte das manifestações clínicas da EI é a embolização à distância de fragmentos de vegetação. Tais fragmentos podem ou não conter microrganismos, podendo resultar na formação de infartos ou focos sépticos metastáticos(infecções em outros sítios). Pode, ainda, ocorrer infecção em locais remotos em razão da presença debacteremia persistente. Finalmente, algumas manifestações da EI estão relacionadas à formação e deposição de imunocomplexos, produzidos em função da resposta imune humoral desenvolvida; depositados, esses complexos determinam alguns tipos de lesão tecidual, como glomerulonefrite e nódulos de Osler, por exemplo.[19,20]

Manifestações Clínicas

Em cerca de 80% dos pacientes, as manifestações clínicas da EI aguda de valva nativa levam em torno de duas semanas para surgir. Pacientes com valvas protéticas necessitam de períodos de incubação superiores, em torno de cinco meses ou mais.[19,20]

A febre é o achado clínico mais comumente observado na EI; como sintoma, ele aparece em 80% a 85% dos pacientes, enquanto como sinal, a estimativa é de 80% a 96% dos pacientes. Os sopros cardíacos são o segundo sinal mais comum, podendo ser auscultados em até 85% dos pacientes. Nos últimos anos, os chamados estigmas periféricos de endocardite, isto é, manifestações periféricas clássicas da EI (especialmente da forma subaguda),têm sido observados com frequência muita baixa. Entre esses sinais, a presença de petéquias é a mais comum, podendo as lesões ser encontradas preferencialmente na conjuntiva palpebral, nas mucosas bucal e do palato e nas extremidades. Podem também ser vistosos nódulos de Osler (formações nodulares eritematosas, de pequeno tamanho, macias, mas dolorosas, que se desenvolvem na ponta dos dedos) e as lesões de Janeway (lesões maculares eritematosas ou hemorrágicas, indolores, que surgem na palma das mãos e planta dos pés).[16,19]

Relativamente comuns sãoos sintomas musculoesqueléticos, como mialgias,artralgias e, até, franca artrite. Dorsalgia ou lombalgia podem ocorrer, sendo provavelmente devidas ao acometimento infeccioso do corpo vertebral, espaço discal (espondilodiscite) e espaço epidural (empiemaepidural).[19]

Êmbolos provocados pela fragmentação de vegetações podem ser detectados antes do diagnóstico de EI ou coincidir com a presença das demais manifestações clínicas da doença. Algumas condições favorecem seu surgimento: grandes vegetações (superiores a 10 milímetros); vegetação na valva mitral; endocardite causada por *Staphylococcus aureus*; e aumento do tamanho da vegetação durante o tratamento. Tais êmbolos podem alcançar e ocluirleitos arteriais, promovendo eventos isquêmicos graves, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, infarto enteromesentérico ou,caso o paciente possua afecção do lado direito do coração,acometimento embólico pulmonar.[19,20]

Outras alterações menos comuns são descritas na literatura, mas são dignas de nota pela potencial gravidade implícita. Entre elas, temos a instalação de injúria renalaguda (decorrente deglomerulonefrite causada por deposição deimunocomplexos), insuficiência cardíaca congestiva(por destruição valvar) e meningite purulenta (devida a embolização séptica).[19,20]

Diagnóstico

Todo paciente que apresenta quadro febril associado à presença de lesão cardíaca estrutural, bacteremias recorrentes, algum fenômeno embólico, evidência de um processo endocárdico ou nova disfunção de valva protética deve ser submetido a exames complementares a fim de investigar um possível diagnóstico de EI. O exame padrão-ouro para o diagnóstico da condição é o exame histopatológico do endocárdio. Entretanto, para ser realizada essa avaliação, se faz necessária uma cirurgia cardíaca que permita a coleta de material a ser estudado.[19,20]

Em razão desse obstáculo, desde o ano 2000, utilizam-se os critérios de Duke modificados para orientação acerca do diagnóstico de EI (Tabela 1). Pode-se afirmar o diagnóstico de EI caso estejam presentes dois (ou mais) critérios maiores, um critério maior e três menores ou, ainda, cinco critérios menores.[19,20]

Tabela 1. Critérios de Duke modificados.

Maiores:
1- Hemoculturas positivas: - Isolamento em duas amostras separadas de microrganismos típicos de EI. - Hemoculturas persistentemente positivas para qualquer microrganismo (todas de três ou a maioria de quatro, sendo o intervalo entre cada coleta maior que uma hora; ou apenas duas, quando o intervalo de coleta é maior que duas horas).
2- Ecocardiograma positivo: - Massa intracardíaca oscilante sobre uma valva ou suas estruturas de suporte, ou no trajeto dos jatos regurgitantes, ou em material implantado. - Abcesso endomiocárdico ou valvar. - Valva protética apresentando deiscência parcial previamente inexistente.
3- Regurgitação valvar que não existia previamente.
4- Sorologia positiva para *Coxiellaburnetti* (título de IgG> 1:800) ou uma única amostra de hemocultura positiva para este germe.

Menores:
1- Presença de fator de risco: lesão cardíaca predisponente ou uso de drogas intravenosas. 2- Febre (temperatura corporal igual ou maior que 38°C). 3- Fenômenos vasculares: êmbolo arterial grande, infartos sépticos pulmonares, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, manchas de Janeway. 4- Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, presença de fator reumatoide. 5- Evidências microbiológicas que não preencham o critério MAIOR. 6- Evidências ecocardiográficas que não preencham o critério MAIOR.

**Streptococcus*do grupo *viridans*, *Streptococcusgallolyticus*(*S. bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* de comunidade, *Enterococcus spp.* de comunidade.

Considerando o elevado papel diagnóstico representado pelos exames complementares arrolados entre os critérios modificados de Duke, algumas considerações particulares devem ser tecidas acerca das técnicas envolvidas na realização das hemoculturas e do ecocardiograma.

A colheita das hemoculturas deve ser procedida com a obtençãode três amostras de sangue extraídas por punção venosa, de forma asséptica, após realização de antissepsia local, em geral evitando-se que a coleta seja realizada de cateter venoso central; todas as amostras devem ser colhidas no intervalo de 24 horas. Estas amostras devem ser separadas em dois frascos, um para cultura de germes aeróbios e outro para cultura anaeróbica, devendo cada frasco conter ao menos 10mL de sangue. Um resultado positivo numa única amostra deve ser interpretado com cautela, visto que na EI a bacteremia é constante (contínua). Caracteristicamente, nesta doença,o esperado é que várias amostras revelem-se positivas, devendo-se confirmar a suspeita diagnóstica através de outros achados clínicos, laboratoriais e de imagem, mas principalmente através do atendimento aos critérios diagnósticos de Duke[16,19,20]

Como anteriormente assinalado, o estudo ecocardiográfico tem muita importância na avaliação do paciente em que se suspeita de EI. Além de auxiliar no processo de investigação diagnóstica, esse exame traz informações relevantes sobre a gravidade da

doença e influencia a conduta na tomada de decisões terapêuticas. O ecocardiograma transtorácico (EcoTT) é realizado de maneira mais simples, sendo mais amplamente disponível.Entretanto, a sensibilidade desse métodoé comparativamente menor que a do ecocardiograma transesofágico (EcoTE), girando entre 28% e 98%, enquanto a doEcoTEé de 87% a 95%.[19]

A sensibilidade do ecocardiograma é, contudo, pior quando se suspeita de acometimento da valva pulmonar, pois essa estrutura muitas vezes não é visualizada através do EcoTT, que é a técnica ecocardiográfica mais difundida no meio médico, dada inclusive a maior simplicidade na sua realização. Assim, quando se suspeita de acometimento da valva pulmonar pela EI – ou qualquer outra patologia que afete essa estrutura cardíaca –, é válido um esforço adicional do ecocardiografista para buscar visualizar esta valva. Nesse sentido, no EcoTT a valva pulmonar pode ser encontrada quando se adota a visão de fluxo reverso, com o posicionamento do transdutor em região paraesternal; incidindo-se o feixe de ondas ultrassônicas no eixo longo, inclinado superior e lateralmente (em direção ao ombro esquerdo), consegue-se uma melhor possibilidadede visualização desta valva. Vale lembrar que, apesar desse esforço por parte do examinador, asensibilidade do EcoTTainda é pequena quando comparada ao EcoTE.[2,16,21,22]

Apesar da grande utilidadediagnóstica do ecocardiograma, que deve mesmo ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de EI, é importante destacar que esse exame não deve ser realizadogenericamente, como teste de triagem,em todo paciente com algum quadro febril a esclarecer.

Outros exames de imagem podem ser solicitados durante a investigação diagnóstica de pacientes em que há a suspeita de EI. A tomografia computadorizada (TC) por multidetectores vem se revelando uma técnica alternativa para alguns casos de EI, uma vez que esse exame tem a capacidade de fornecer melhores detalhes anatômicos do coração. Porém, deve ser enfatizado que o ecocardiograma deve ser sempre realizado inicialmente, em razão de sua boa sensibilidade, padronização de critérios diagnósticos (critérios modificados de Duke), ampla disponibilidade e menor custo. A ressonância magnética tem importante papel como método auxiliar na avaliação diagnóstica de pacientes com complicações cerebrais, tendo pouca influência no diagnóstico direto da afecção cardíaca. As imagens nucleares obtidas através de PET/CT (tomografia computadorizada com emissão de pósitrons) vem tendo papel crescente na abordagem

diagnóstica da EI, lançando mão deleucócitos marcados para indicar com precisão o local da infecção cardíaca e de possíveis embolizações. Todavia, cabe ressaltar que ainda faltam estudos que analisem extensamente o uso dessa ferramenta diagnóstica na EI, bem como há inegável restrição de recursos para a utilização desta técnica no nosso meio.[3,8,16,19,20]

Outros exames complementares podem trazer informações úteis ao longo do processo de investigação diagnóstica. Exames laboratoriais de rotina são geralmente inespecíficos, podendo-se detectar a presença de anemia normocrômica e normocíticaem 70% a 90% dos pacientes. Pode também ocorrer um grau de leucocitose ou leucopenia; trombocitopenia ocorre raramente. A velocidade de hemossedimentação e a dosagem de proteína C-reativa estão elevadas na maior parte dos casos.[16,19,20]

Tratamento

O objetivo fundamental do tratamento da EI é a esterilizaçãodas vegetações através do uso de esquema antibiótico adequado, causando um mínimo de efeitos colaterais ao paciente. Caso surja algum efeito adverso do tratamento antibiótico, sejam fenômenos alérgicos ou disfunções orgânicas, deve ser realizada a troca da droga. Os esquemas antibióticossão, em geral, semelhantes para todos os tipos de endocardite, seja de valva nativa ou protética, salvo nasinfecçõesestafilocócicas. Vale lembrar que o padrão de sensibilidade antibiótica (essencialmente a MIC, concentração inibitória mínima) deve ser sempre testado e respeitado para a escolha do tratamento adequado.

A opção terapêutica de 1ª linha para as EI's causadas pelo grupo do *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus gallolyticus* com MIC's favoráveis (MIC baixa) é a penicilina G cristalina, sendo o tratamento mantido por quatro semanas. Pode ser associada a administração de gentamicina, dado seu efeito sinérgico com a penicilina G cristalina, sendo o esquema administrado por apenas duas semanas. A ceftriaxona pode ser utilizada no lugar da penicilina nos pacientes com alergias não imediatas a essa última droga, podendo ou não ser associada à gentamicina. Vancomicina é a alternativa adequada para os pacientes com alergias graves a penicilina.

Nas EI's causadas por*Enterococcus spp.*, deve-se optar por esquema composto por penicilina G cristalina ou ampicilina associada a gentamicina, tendo o esquema antibiótico duração de quatro a seis semanas. Nos pacientes alérgicos às penicilinas,vancomicina deve ser utilizada no lugar dessa classe farmacológica.

Quanto ao tratamento da EI estafilocócica, o esquema antimicrobiano indicado depende do tipo de valva acometida. Nos pacientes com EI de valva nativa, a indicação de escolha é a associação de oxacilina (por 4 a 6 semanas) e gentamicina (por 3 a 5 dias).Cefazolina representa a alternativa de escolha à oxacilina para os pacientes alérgicos à penicilina portadores de EI devidasa estafilococos sensíveis à meticilina. Recomenda-se o uso de vancomicina, daptomicina ou teicoplanina, por quatro a seis semanas, nos pacientes com reações alérgicas graves à penicilina. Nos pacientes com EI estafilocócica de valva protética, além das combinações assinaladas, deve-se associar rifampicina ao esquema antibiótico.

Para o tratamento da EI por germes do grupo HACEK, existem duas opções terapêuticas, o uso de ceftriaxona por quatro semanas ou a associação de ampicilina mais sulbactamtambém por quatro semanas.

NasEI's causadas por fungos, como visto especialmente em pacientes dependentes de drogas intravenosas, o fármaco de escolhaé a anfotericina B, seja para o tratamento das infecções por *Candidasp* ou *Aspergillus sp*.[16]Nesse tipo de endocardite (fúngica), o tratamento cirúrgico combinado é geralmente recomendado, dada a provável falha terapêutica com o tratamento antibiótico isolado.

Tratamento empírico deve ser instituído ainda na ausência dos dados de cultura. Para tanto, deve ser levada em consideração a provável etiologia da EI, o que pode serdeduzido com base na epidemiologia vigente, resultando na escolha do melhor esquema antibiótico para o caso em apreço. Para os usuários de drogas injetáveis com EI aguda e para aqueles com EI precoce de valva protética, recomenda-se como esquema empírico a associação de vancomicina e gentamicina. Nas endocardites de evolução subaguda, o tratamento inicial deve ser composto por ampicilina e sulbactam, sendo uma alternativa a associação de ceftriaxona e gentamicina.[20]

3.2. ENDOCARDITE INFECCIOSA DE VALVA PULMONAR

As EI's acometem principalmente as valvas mitral e aórtica, em taxas de incidência relativa de, aproximadamente, 40% e 34% dos casos, respectivamente.[10]É assim incomum o acometimento do lado direito; apenas 5% a 6% dos casos de EI ocorrem deste lado.[6,13,14]O principal fator de risco para esse acometimento é a presença de dispositivos intravasculares na circulação central, como cateteres venosos profundos, cateter de Swan-Ganz e cabo de marca-passo intravenoso provisório.[19,20]

Nos casos de EI de cavidades cardíacas direitas, mais comumente a infecção ocorre na valva tricúspide, sendo raro o acometimento da valva pulmonar. O principal agente relacionado a este tipo de infecção é o *Staphylococcus aureus*, devido à principal porta de entrada da condição.[6,13,14]Menos comumente, outros agentesinfecciosos podem gerar EI desta valva, havendo relatos específicos de acometimento por*Candida albicans*,[4]*Streptococcus constellatus*[6]e *Pseudomonas aeruginosa.*[14]

Como visto acima, a EI é na maioria das vezes detectada através doEcoTT. Entretanto, as limitaçõesde sensibilidade do método já assinaladas anteriormente se revelam ainda mais significativas quando se supõe o diagnóstico de EI de valva pulmonar, chegando a sensibilidade do exame a taxas máximas de 70% nesse contexto, o que representa uma probabilidade de resultados falso-negativos de aproximadamente 30%.[1,2,8,13,14]O EcoTE apresenta maior sensibilidade para detectar a patologia, podendo ser visível regurgitações e vegetações (Figura 1) na valva pulmonar com maior acurácia em comparação ao EcoTT.[12]

Figura 1:

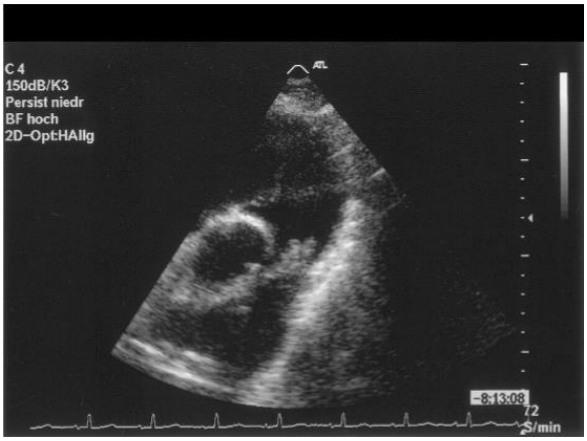


Imagem de ecocardiogramatransesofágico apresentando vegetação em valva pulmonar. (imagem retirada de Schaefer A, Meyer GP, Waldow A, Weiss T, Hausmann D, Drexler H. PulmonaryValveEndocarditis. Circulation. 2001; 103:53-54).

O tratamento antibiótico da EI de valva pulmonar não é influenciado especificamente pelo fato de ser esta a valva acometida, mas por suas correlações epidemiológicas. Nesse sentido, os princípios que regem a escolha do esquema antibiótico são os mesmos aplicados em outros acometimentos valvares, devendo se analisar a natureza da valva afetada (nativa ou protética) e os prováveis microrganismos envolvidos.

4. Relato de Caso

LRS, 20 anos, negro, estudante, morador de Teresópolis RJ. Trazido pela ambulância da CRT, chega ao serviço de emergência do HCTCO com imobilizações causadas por colisão automobilística (moto).

No momento da admissão na Unidade de Emergência (UE), o paciente apresentava sangue em vias aéreas superiores (rinorragia), trauma de face visível, escala de coma de Glasgow = 3 pontos, PA: 100x60 mmHg e FC: 112 bpm, estando ainda taquidispneico e com diminuição unilateral do murmúrio vesicular (à esquerda). Imediatamente, foi realizada intubação orotraqueal, sendo o paciente acoplado à ventilação mecânica. Logo, em seguida, foram realizadas tomografias computadorizadas de crânio, coluna cervical, tórax e abdômen, sendo evidenciados hematoma epidural a esquerda, edema cerebral difuso, hemoventrículo, hemossinus, diversas fraturas de face, contusão pulmonar

bilateral e hemotórax à esquerda. O paciente evoluiu, durante avaliação na UE, com PA: 80x60mmHg e FC de 120 bpm, sendo administrado volume (cristaloides) para ressuscitação volêmica.

Paciente foi admitido na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) após a realização dos exames anteriormente assinalados. Nesse momento, continua ainda hemodinamicamente instável e com escala de coma de Glasgow = 3 pontos. Foi realizada punção venosa profunda, sendo iniciada infusão de noradrenalina e realizada antibioticoterapia com Clavulin®, por ser essa conduta rotina da Clínica Cirúrgica do HCTCO para os pacientes submetidos a drenagem de tórax. Os exames de admissão mostravam leucocitose (leucócitos: 15.200 cels./mm^3) com neutrofilia (segmentados: 88%) e anemia importante (Hb: 8,2 g/dL e Ht: 37%).Ainda no início da internação na UTI, o paciente foi submetido ao procedimento de craniotomiadescompressiva + drenagem de hematoma epidural à esquerda, além de drenagem torácica também à esquerda.

Após alguns dias de internação, o paciente foi submetido à realização de traqueostomia, em razão do tempo prolongado de intubação orotraqueal. Evoluiu, em seguida, com aparecimento de febre e aumento da leucometria total (leucócitos: 34.000 cels./mm^3), com neutrofilia (segmentados: 70%) e desvio à esquerda (aumento de bastões para 10%). Por essa razão, foram solicitadas hemoculturas e urinocultura, para pesquisa de possível foco infeccioso. Após tempo de cultivo, a urinocultura se apresentou negativa, enquanto as 3 amostras de hemocultura revelaram o crescimento de *Staphylococcus aureus.* Por esse motivo, seguindo instrução da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCTCO, foi indicada antibioticoterapia com vancomicina, cuja sensibilidade havia sido sugerida pelo antibiograma.

A despeito da antibioticoterapia guiada pelo patógeno responsável, o paciente permaneceu com febre e leucocitose por alguns dias. Nesse momento, foi detectada, ao exame físico, a presença de murmúrio vesicular diminuído e ruídos respiratórios adventícios, tendo os exames de imagem sugerido o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica. Foi então, prontamente tratado com imipenem, seguindo novamente instruções da CCIH. Desta vez, o paciente evoluiu com hemoculturas negativas, melhora da febre e redução da leucocitose; porém, mesmo com alguma melhora clínica e laboratorial, o paciente continuou apresentando picos febris e manteve certo grau de leucocitose ao hemograma.

No controle radiológico realizado após alguns dias, como seguimento do trauma torácico, foram detectadas imagens sugestivas de abcessos pulmonares. Nesse contexto, ocorreu piora do quadro febril e os exames laboratoriais indicaram aumento da leucometria e da contagem de neutrófilos. Diante desse quadro, sendo levantada a suspeita de endocardite infecciosa (EI) de cavidades direitas, foi realizado um ecocardiogramatranstorácico, que em princípio não sustentou tal hipótese diagnóstica. As hemoculturas então solicitadas voltaram a se revelar positivas para *Staphylococcus aureus.* Novamente discutido o caso clínico com a CCIH, foi indicado o início de esquema antibiótico composto por rifampicina, ceftriaxona e polimixina B.

Dias após ter sido levantada a hipótese diagnóstica de EI e de ter sido iniciado o tratamento antibiótico assinalado, durante um exame clínico de rotina, foi detectada a presença de um sopro sisto-diastólico de intensidade 3+/6+, localizado próximo ao foco pulmonar. Considerando o contexto clínico em curso, foi interrogada a presença de endocardite de valva pulmonar, sendo ainda considerada a possibilidade de endarterite de canal arterial patente – esta última hipótese devido ao aspecto auscultatório em "locomotiva" ou "maquinário". Devido ao novo achado semiológico, o paciente foi prontamente submetido a outro ecocardiograma transtorácico, que novamente não evidenciou qualquer sinal de EI, sendo, porém, destacado pelo examinador não ter sido possível a visualização da valva pulmonar durante a realização desse exame de imagem. A rotina clínica da UTI do HCTCO optou por manter o tratamento prolongado para uma suposta EI de valva pulmonar.

Após 62 dias de tratamento sob terapia intensiva, o paciente apresentou resolução da febre e da leucocitose, tendo novas hemoculturas negativado após o último esquema antibiótico proposto. Digno de nota é que, durante sua estadia na UTI, não houve significativas alterações em seu quadro neurológico, que se manteve grave. Depois de um período prolongado de tratamento na unidade, durante o qual foi submetido à punção de dois acessos venosos profundos na via subclávia esquerda, em diferentes momentos, devido à presença de instabilidade hemodinâmica, além de receber quatro hemotransfusões de concentrados de hemácias (para a correção de anemia grave) – além das intervenções terapêuticas acima descritas –, o paciente recebeu alta da UTI, sendo admitido no serviço de Clínica Médica do HCTCO; nesse momento, o paciente apresentava alguma melhora clínica, embora seu *status* neurológico fosse em grande parte não modificado.

Durante sua internação na Clínica Médica, onde permaneceu internado por um período de 129 dias, o paciente não apresentou qualquer melhora do seu quadro neurológico. Nesse setor, acabou por ser submetido a uma cirurgia de gastrostomia, voltada à administração pós-alta hospitalar de dieta enteral, além de uma pleurostomia, que foi indicada para o tratamento – em conjunto com novo curso de antibioticoterapia – de um empiema pleural, surgido como complicação do procedimento de drenagem torácica previamente realizado. Nos últimos dias de internação hospitalar, o paciente novamente evoluiu com instabilidade hemodinâmica e piora do padrão respiratório, quadro que se seguiu pela ocorrência de duas paradas cardiorrespiratórias, a segunda das quais resultou em óbito.

5. Discussão

O paciente em questão teve levantada a hipótese diagnóstica de EI de valva pulmonar em razão da superposição das seguintes características clínicas: 1. Quadro febril arrastado; 2. Presença de sopro cardíaco no 2º espaço intercostal esquerdo, na borda paraesternal (foco pulmonar da ausculta cardíaca); e 3. Documentação de processos infecciosos recorrentes no aparelho respiratório inferior. Seguiu-se, então, a investigação diagnóstica indicada, conforme os critérios diagnósticos de Duke.

Embora não sejam agentes especifica ou mais diretamente relacionados à ocorrência de EI – as bacteremias recorrentes por *Streptococcus viridans,*[19,23]por exemplo, guardam uma associação diagnóstica com EI numa taxa aproximada de 1:1 –, os microrganismos isolados em cultura no presente caso (*Staphylococcus aureus*) são compatíveis com tal hipótese diagnóstica, estando arrolados entre os agentes tipicamente envolvidos em tal doença, segundo os critérios de Duke. Tais agentes também podem ser vistos, contudo, em pneumonias nosocomiais e outros processos purulentos pleuropulmonares (abscessos pulmonares, empiemas pleurais), eventos de que certamente padeceu o paciente durante sua hospitalização prolongada no HCTCO. Dessa forma, embora o isolado microbiológico permitisse consubstanciar a hipótese diagnóstica de EI, não há como assegurar que sua presença não estivesse mais relacionada à existência dos outros processos infecciosos que afetaram o paciente em questão.

Como esperado segundo os dados acumulados na literatura médica, a investigação ecocardiográfica para o possível acometimento da valva pulmonar do paciente revelou-

se altamente frustrante. Os ecocardiogramas realizados foram procedidos apenas no modo transtorácico, sendo asseverado pelo examinador – um profissional bastante experiente no método – que não foi possível individualizar tal estrutura valvar. Conforme assinalado anteriormente, a visualização da valva pulmonar se torna mais provável quando se adota a visão de fluxo reverso, com o posicionamento do transdutor em região paraesternal esquerda, incidindo-se o feixe de ondas ultrassônicas no eixo longo, inclinado superior e lateralmente, procedimento que desconhecemos se foi tentado no caso relatado.[2]De qualquer forma, é certo que a visualização da estrutura valvar em questão é bastante difícil, sendo bastante provável que mesmo significativas alterações valvares, como grandes vegetações ou regurgitações valvares, passassem despercebidas.

Em termos do diagnóstico diferencial da semiologia cardíaca apresentada, é importante lembrar ainda que um sopro sisto-diastólico presente na região em que o mesmo foi auscultado no paciente poderia traduzir a persistência de um canal arterial aberto (PCA – canal arterial patente), uma das formas de cardiopatia congênita acianótica raramente observadas em adultos.[24]Destaque-se aqui que o paciente em questão teve dispositivo intravenoso profundo implantado por diversos meses, sendo esses equipamentos associados a infecções de cateter e ocorrência de bacteremias recorrentes.

Os demais exames complementares realizados no caso em apreço tão somente evidenciaram a presença de um processo infeccioso bacteriano em curso – leucocitose com desvio à esquerda –, não tendo poder discriminativo, conforme amplamente reconhecido, para afirmar ou afastar o diagnóstico de EI.

Quanto à antibioticoterapia instituída em razão da hipótese de EI, pode ser considerada adequada, uma vez que o esquema utilizado revelou-se compatível com o achado microbiológico verificado nas hemoculturas. Embora possa ser argumentado que a melhor cobertura antibiótica para a EI de valva nativa por *Staphylococcus aureus* dependeria do padrão de sensibilidade verificado no antibiograma, devendo ser considerado que a associação de oxacilina e gentamicina apresenta geralmente melhores taxas de erradicação de infecção noscasos de EI provocada por germes meticilina-sensíveis (isto é, não MRSA) do que a vancomicina, pode-se afirmar que este antibiótico glicopeptídico representa uma boa escolha terapêutica para o tratamento empírico das infecções estafilocócicas, particularmente aquelas devidas a patógenos adquiridos no ambiente nosocomial, conforme ocorreu no presente caso. A única ressalva a esta

colocação é a recente recomendação do CDC (*Centers for DiseaseControlandPrevention* – Atlanta, Estados Unidos) de que a daptomicina, um antibiótico lipopeptídico cíclico, deve ser considerada o tratamento de 1ª linha das EI's devidas a *Staphylococcus aureus* resistente.[25]

Por fim, cabe discutir a gravidade do caso e o seu desfecho letal, sem que fosse possível assegurar-se que EI de valva pulmonar estava presente, muito menos que o seu tratamento específico (caso o diagnóstico fosse mesmo esse) teria sido conduzido de forma inadequada – reforça-se que a antibioticoterapia empírica instituída no caso pode ser considerada aceitável, não tendo aparentemente contribuído de forma decisiva para o desfecho experimentado pelo paciente. – Um dos pilares para um tratamento exitoso é o estabelecimento do diagnóstico correto, o que se revelou sobremaneira difícil no caso em apreço. Destaque-se ainda o prognóstico geral da EI aguda, bem como as graves comorbidades presentes no paciente.

6. Conclusão

O presente relato de caso ilustra as dificuldades experimentadas pelo médico quando se depara com um caso suspeito de EI de valva pulmonar. Pela revisão de literatura procedida, resta evidente que a suspeita diagnóstica de EI depende de uma combinação de sinais e sintomas inespecíficos e dados epidemiológicos compatíveis, de forma que, quando presumida a presença da doença, se faça a opção correta pelos exames que devem ser realizados.

Sabemos que o acometimento do lado direito do coração é menos comum que o esquerdo e que, entre todas as valvas cardíacas, a pulmonar é a menos acometida. Todavia, apesar das dificuldades na investigação diagnóstica de tal condição, essa hipótese deve ser sempre considerada quando houver elevada suspeita clínica, especialmente considerando-se o alto índice de mortalidade apresentado pela EI.

Nesse sentido, a presente revisão da literatura sinaliza que a utilização de EcoTE traz resultados melhores que o EcoTT, sendo este aspecto fundamental quando se analisa a capacidade de assegurar o diagnóstico correto, passo decisivo para alcançar-se o tratamento exitoso do paciente.

Referências Bibliográficas

1. Goud A, Abdelqader A, Dahagam C. Isolatedpulmonicvalveendocarditispresenting as neckpain: J CommunityHospInternMedPerspect 2015; 5(6):1-3.
2. Glew T, Feliciano M, Finkielstein D, Hecht S, Hoffman D. PulmonicValveRepair in a PatientwithIsolatedPulmonicValveEndocarditisandSickleCellDisease: Case Reports in Cardiology 2015. doi:10.1155/2015/732073. Disponivel em: http://dx.doi.org/10.1155/2015/732073 - consulta realizada em 18/01/2017.
3. Ricci KB, Lee PHU, Essandoh M, Kilic A. FungalPulmonaryValveEndocarditisMasquerading as a PulmonaryEmbolism: Case Reports in Cardiology 2015. doi:10.1155/2015/850852. http://dx.doi.org/10.1155/2015/850852 - consulta realizada em 18/01/2017
4. Devathi S, Curry B, Doshi S. Isolated pulmonar valveinfectiveendocarditis in a middleagedmancausedbyCandidaalbicans: a case report: BMC InfectiousDiseases 2014; 14:557.
5. Patel M, Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Iserin L, Boudjemline Y. Percutaneouspulmonaryvalveendocarditis: Incidence, preventionand management: Archivesof Cardiovascular Diseases 2014; 107:615-624.
6. Elhussein TA, Hutchison SJ. StreptococcusConstellatusCommunityAcquired Pneumonia withSubsequentIsolatedPulmonicValveEndocarditisandAbscessFormation in a Structurally Normal Hear: J CardiovascUltrassound 2014; 22(2):91-94.
7. Abdelbar A, Azzam R, Yap KH, Abousteit A. IsolatedPulmonaryInfectiveEndocarditiswithSepticPulmonaryEmbolismComplicating a Right Ventricular OutflowTractObstruction: ScarceandDeviousPresentation: Case Reports in Surgery 2013. doi:10.1155/2013/746589. http://dx.doi.org/10.1155/2013/746589 - consulta realizada em 18/01/2017.
8. Swaminath D, Yaqub Y, Narayanan R, Paone RF, Nugent K, Arvandi A. IsolatedPulmonaryValveEndocarditisComplicatedWithSepticEmbolitotheLungCausingPneumothorax, Pneumonia, andSepsis in anIntravenousDrug Abuse: J InvestigMed High Impact Case Rep 2013.

9. Ikeuchi M, Hisano K, Monden Y, Urabe Y. IsolatedPulmonaryValveEndocarditisDetectedonMultislice CT: Intern Med. 2013; 52(7):835.
10. Salgado AA, Lamas CC, Bóia MN. Endocardite Infecciosa: o que mudou na última década? Revista hospital Universitário Pedro Ernesto 2013; 12(1):100-109.
11. Ribeiro DGL, Silva RP, Rodrigues Sobrinho CRM, Andrade PJNd, Ribeiro MVV, Mota RMS et al. Endocardite infecciosa valvar submetida a tratamento cirúrgico: análise de 64 casos. RevBrasCirCardiovasc 2005; 20(1): 75-80.
12. Schaefer A, Meyer GP, Waldow A, Weiss T, Hausmann D, Drexler H. PulmonaryValveEndocarditis. Circulation. 2001; 103:53-54.
13. Pérez-Paredes M, Rincon JMR, Varo AC, Cervantes DMG, Garrido RB, Ruiz-Ros JA. Endocarditis pulmonar aislada sobre válvula nativa enun paciente ancianosinfactores predisponente: RevEspCardiol 2001; 54(3):402-404.
14. Sá MI, Môço R, Cabral S, Reis AH, Pereira LS, Torres S et al. Endocardite Isolada da Válvula Pulmonar por Pseudomonasaeruginosa: RevPortCardiol 2007; 26(1):43-48.
15. Kang N, Smith W, Greaves S, Haydock D. Pulmonary-valveendocarditis: N Engl J Med 2007; 356:2224-2225.
16. Habib G, Lancelloti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, DelZotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management ofinfectiveEndocarditis os theEuropeanSociety os Cardiology (ESC): European Heart Journal 2015; 36:3075-3123.
17. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Brusch J, Himmelstein DU. Infectiveendocarditis in the U.S., 1998–2009: A nationwidestudy 2013 8(3):60033.
18. Francischetto O, Silva LAPd, Senna KMSe, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C et al. Healthcare-Associated InfectiveEndocarditis: a Case Series in a Referral Hospital from 2006 to 2011: ArqBrasCardiol 2014; 103(4):292-298.
19. Karchmer AW. Endocardite Infecciosa. In: Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares 9a edição. Elsevier 2013; 1577-1598.

20. Karchmer AW. Endocardite Infecciosa. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison 18a edição. Amgh editora 2013; 1052-1063.
21. Incani A, Hair C, Purnell P, O´Brien DP, Cheng AC, Appelbe A et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluationofthe role oftransoesophagealechocardiography in identifyingclinicallyunsuspectedendocarditis. Eur J ClinMicrobiolInfectDis (2013) 32:1003 – 1008 DOI 10.1007/s10096-013-1838-4.
22. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup Eet al. Prevalenceofinfectiveendocarditis in patientswithStaphylococcusaureusbacteraemia:thevalueofscreeningwithechocardiograph. EuropeanJournalofEchocardiography (2011) 12, 414 – 420 doi:10.1093/ejechocard/jer023.
23. Vogkou C, Vlachogiannis N, Palaiodimos L. Kousoulis A. The caus ative agentes in infectiveendocarditis: asystematicreviewcomprising 33,214 cases. Eur J ClinMicrobiolInfectDis (2016) 35: 1227. doi:10.1007/s10096-016-2660-6
24. Boyalla V, Putzu P, Dierckx R, Clark AL, Pellicori P. Patentductusarteriosus in olderadults: incidentialfindingorrelevantpathology? J AmGeriatr Soc. 2015;63:409–411. doi: 10.1111/jgs.13256.
25. San-Juan R, Viedma E, Chaves F, Lalueza A, Fortún J, Loza E et al. High MICs for VancomycinandDaptomycinandComplicatedCatheter-RelatedBloodstreamInfectionswithMethicillin-Sensitive Staphylococcus aureus. EmergingInfectiousDiseases. 2016;22(6):1057-1066. doi:10.3201/eid2206.151709.
26. DATA-SUS. Informações de saúde (TABENET), Estatísticas Vitais, Mortalidade Geral – 1996 a 2014, pela CID 10. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def

CONTROLE CLÍNICO DA DPOC

– UMA ABORDAGEM ALTERNATIVA

CLINICAL CONTROL OF COPD

- AN ALTERNATIVE APPROACH

FILLIPE ANTAS TEMÓTEO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

ORIENTADOR: PAULO CESAR DE OLIVEIRA

TERESÓPOLIS - RJ

2017

RESUMO

Introdução: O tratamento da DPOC baseia-se num esquema escalonado de cuidados, na dependência da gravidade e exacerbações. Os fármacos utilizados são, em síntese, broncodilatadores e corticoesteróides. A fisioterapia é fundamental. Oxigenioterapia tem

indicação bem estabelecida. Em alguns casos o tratamento cirúrgico é considerado. O Programa de Reabilitação Respiratória (PRR) se constitui no melhor modo de acompanhamento dos pacientes. A realização efetiva dos PRR tem dificuldades relacionadas a participação multiprofissional, nas atividades cotidianas do programa. Um esquema alternativo de abordagem, consistindo no agendamento mensal dos atendimentos, é apresentado com cuidados e orientações terapêuticas para minimizar os riscos futuros na evolução da doença.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica da literatura científica contemporânea sobre a DPOC, com ênfase nas dificuldades relacionadas com o tratamento e o adequado controle evolutivo da enfermidade. Descrever o Programa de Reabilitação Respiratória e apresentar os resultados de uma proposta alternativa de acompanhamento dos portadores desta enfermidade.

Método: Revisão bibliográfica acerca do tema, utilizando dados obtidos das seguintes bases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS, EBSCO, Cochrane, totalizando cerca de 20 fontes bibliográficas.

Resultados: Foram selecionados 68 pacientes. Observou-se reduzida necessidade de hospitalização, reduzido número de complicações clínicas. Ocorreram 05 óbitos, em pacientes com co-morbidades. 12 pacientes necessitaram internação pela pneumopatia. 06 internações ocorreram pelas co-morbidades. 47 pacientes mencionaram melhora na qualidade de vida, 12 pacientes não acusaram variações e 09 referiram piora.

Conclusão: Através de revisão bibliográfica, bem como análise comparativa dos pacientes inseridos em programa alternativo de tratamento da DPOC, foi possível observar a superioridade deste quando comparado às formas de tratamento mais empregadas. O resultado desta proposta alternativa foi a melhora da qualidade de vida dos pacientes e elevada satisfação com o programa.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Programa de Reabilitação Respiratória.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of COPD is based on a phased schedule of care, depending on severity and exacerbations. The drugs used are, in synthesis, bronchodilators and corticosteroids. Physical therapy is key. Oxygen therapy is well established. In some cases the surgical treatment is considered. The Respiratory Rehabilitation Program (PRR) is the best way to follow patients. The actual realization of the PRR has difficulties related to multiprofessional participation, in the daily activities of the program. An alternative approach, consisting of the monthly scheduling of care, is presented with care and therapeutic guidelines to minimize future risks in the evolution of the disease. **Objectives:** To carry out a bibliographic review of the contemporary scientific literature on COPD, with emphasis on the difficulties related to the treatment and the adequate evolutionary control of the disease. Describe the Respiratory Rehabilitation Program and present the results of an alternative proposal to accompany patients with this disease.

Method: Bibliographic review on the subject, using data obtained from the following databases: Medline (PubMed), SciELO, LILACS, EBSCO, Cochrane, totaling about 20 bibliographic sources.

Results: 68 patients were selected. We observed reduced need for hospitalization, reduced number of clinical complications. 05, deaths have occurred in patients with co-morbidities. 12 patients required hospitalization for pneumopatia. 06 hospitalizations occurred for co-morbidities. 47 patients mentioned improvement in quality of life, 12 patients have accused variations and 09 reported worsening.

Conclusion: Through literature review, as well as comparative analysis of patients entered into alternative program of treatment of COPD, it was possible to observe the superiority of this when compared to most forms of treatment employed. The result of this alternative proposal was to improve the quality of life of patients and high satisfaction with the program.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory Rehabilitation Program.

I - INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada uma das mais importantes doenças em todo mundo. Com o aumento da expectativa de vida, sua prevalência tem aumentado consideravelmente. Revisando a literatura científica acerca do tema, observa-se grandes esforços e inúmeras iniciativas por parte dos pesquisadores, no sentido de buscar um melhor entendimento sobre os mecanismos envolvidos na patogenia da doença, assim como na identificação dos diferentes fenótipos clínicos e na elaboração de condutas terapêuticas adequadas para o enfrentamento do problema. Espera-se que surjam novos medicamentos capazes de frear a progressão da doença e tratar efetivamente as exacerbações, objetivando um melhor controle e, consequentemente, reduzindo a morbimortalidade. Com isso, a DPOC tem sido objetivo de estudos não só por parte dos especialistas, mas também da comunidade médica em geral, resultando num aumento considerável do número de publicações. O desafio maior para os médicos é sensibilizar os pacientes para a adesão ao tratamento e racionalizar os cuidados terapêuticos para obter efetividade e eficiência no controle da enfermidade, melhorando a qualidade de vida destes. Existem diretrizes e protocolos diferentes que visam a orientar os profissionais no tratamento destes pacientes. O assim chamado Programa de Reabilitação Respiratória é, reconhecidamente, uma das melhores estratégias para acompanhamento dos portadores de DPOC. Em função das inúmeras dificuldades para a implementação destes Programas na integralidade é que surgem propostas alternativas para a abordagem do tema. Este trabalho tem a intenção de contribuir, ainda que de forma singela, para o entendimento deste complexo tema. (1)

II - OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica da literatura científica contemporânea acerca da DPOC, no que se refere a conceitos, patogenia, fisiopatologia, manifestações clínicas, meios para o diagnóstico e recursos terapêuticos, com ênfase às dificuldades relacionadas com o tratamento e o adequado controle evolutivo da enfermidade. Realizar uma revisão retrospectiva dos achados encontrados em um grupo de portadores de DPOC, acompanhados no HCTCO e no Centro Médico Serrano, dentro de uma proposta alternativa de seguimento evolutivo deste tipo de enfermidade, em contraposição ao que é estabelecido pelos Programas de Reabilitação Respiratória citados na literatura pertinente.

III - METODOLOGIA

Revisão bibliográfica foi realizada com cerca de 20 artigos selecionados através de Pesquisa nos sites: Medline (PubMed), SciELO, LILACS, EBSCO, Cochrane, com intuito de comparar os resultados encontrados neste trabalho, com aqueles observados em outros estudos.

IV - CONTEXTUALIZAÇÃO

IV.1 - DEFINIÇÃO

A DPOC se caracteriza pela obstrução crônica do fluxo aéreo resultante da resposta inflamatória pulmonar a diversas substâncias. Esta doença é definida atualmente, de acordo com as normas da "*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease"* (GOLD) como uma doença evitável e tratável com alguns efeitos extrapulmonares significativos que podem contribuir para a sua gravidade em cada doente individualmente. Destaca-se o papel central do tabagismo no desenvolvimento da doença. (2) O tabaco adquiriu características epidêmicas pelos malefícios que causa à saúde pública. A bronquite crônica e o enfisema pulmonar são, em 80% dos casos, causados pelo tabagismo. (3)

IV.2 - EPIDEMIOLOGIA

Esta enfermidade é responsável por três milhões de mortes por ano e as projeções são para um aumento dessa estatística. Por isso, tem recebido atenção especial visto que, dentre as doenças respiratórias, a DPOC está entre as mais importantes e com maior impacto na mortalidade.

A doença é marcada caracteristicamente pela obstrução crônica do fluxo expiratório, de caráter progressivo, somada a intensa e desproporcional resposta inflamatória do trato respiratório superior e inferior a partículas e gases tóxicos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 600 milhões de pessoas são portadoras de DPOC. Baseado no critério *"disability-adjusted life year"* (DALY) - somatório de anos perdidos por mortes prematuras e anos vividos com algum tipo de incapacidade - a DPCO ocupará o quinto lugar da lista das doenças com maior DALY em 2020, gerando um custo estimado de um a quatro mil dólares por paciente a cada ano. Dentre as principais causas de morte, como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e tumorais, a DPOC e Câncer de pulmão são as únicas em crescimento. Quando há comparação entre gêneros, observa-se um aumento na proporção de mortes entre as mulheres refletindo uma elevação da pratica do tabagismo neste grupo. (4)

IV.3 - HISTORIA NATURAL:

As consequências do tabagismo variam de acordo com a intensidade da exposição, idade e função pulmonar inicial. Esta última sofre aumento progressivo até a fase adulta com posterior diminuição funcional na senescência. Isto é demonstrado através de uma curva espirométrica hipotética onde se observa aumento do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) entre a segunda e quinta décadas, seguido de redução progressiva com o envelhecimento. O declínio da função pulmonar pode sofrer alterações de acordo com as exposições ambientais. Quanto mais precoce for o abandono do hábito de fumar, melhores serão os benefícios quando comparados com indivíduos que o fizeram em idades mais avançadas. (5,6)

IV.4 - FISIOPATOLOGIA:

A DPOC é uma doença inflamatória que acomete principalmente as pequenas vias aéreas (diâmetro inferior a 2 mm), alvéolos e circulação pulmonar. (7). As alterações fisiológicas e estruturais que resultarão no quadro clínico característico da doença, ocorrem logo no início da pratica do tabagismo. Além do efeito local, há uma resposta inflamatória sistêmica com ativação de diversos mecanismos. (8) O processo inflamatório lesiona o epitélio respiratório levando ao estimulo de fibras nervosas do sistema vagal e consequente liberação de neurocininas. Este processo resulta em broncoconstrição e aumento da secreção de muco, sendo os principais componentes reversíveis pelo tratamento farmacológico. O aumento da secreção glandular, associada ao transporte mucociliar ineficaz, ocasionam estase de muco. O edema encontrado na mucosa é resultante da permeabilidade vascular aumentada. (2). Por outro lado, existem alterações estruturais permanentes com reversibilidade muito limitadas. A ação colinérgica nos receptores muscarínicos do tipo M3, juntamente com o Fator de Crescimento Epitelial (EGF), atuam hipertrofiando e hiperplasiando células caliciformes e as glândulas submucosas. (9). Este processo levará ao espessamento da parede brônquica, diminuição do seu calibre e a destruição dos septos alveolares com aumento dos espaços aéreos, resultando na alteração da arquitetura pulmonar. No tocante à função pulmonar, os principais resultados são: limitação ao fluxo aéreo expiratório; colapso expiratório da arvore brônquica e perda da capacidade elástica pulmonar. (10). Observa-se em pacientes portadores DPOC sinais de inflamação sistêmica, evidenciados pelo aumento dos níveis séricos de neutrófilos, linfócitos e monócitos, bem como de citocinas (IL-8, IL-6, fator de necrose tumoral alfa, IL-1β) e proteínas

de fase aguda (proteína C-reativa). (8). Cabe ressaltar que ainda não está bem elucidada a relação destas alterações e as manifestações sistêmicas da doença.

IV.4.a - Fumo e bronquite crônica:

Os principais agentes presentes no cigarro que corroboram com a bronquite crônica são os aldeídos, elementos fenólicos, cetonas, álcoois, ácidos orgânicos, óxidos de nitrogênio e amônia. A alteração mais precoce observada é a ciliotoxicidade. A cilioestase, ou diminuição e parada dos movimentos ciliares, prejudicam imediatamente o transporte mucociliar. Com a manutenção do habito de fumar, os cílios acabam sendo destruídos. Nos brônquios ocorre: edema e inflamação da mucosa, atingindo camadas musculares peribrônquicas determinando hipertrofia das glândulas mucosas e hipersecreção de muco, o qual se torna purulento pela ação bacteriana. Alem disso há aumento do número de células caliciformes, diminuição ou desaparecimento das Células de Clara, hipertrofia da musculatura lisa e fibrose da parede brônquica. Tais alterações podem ocorrer em qualquer lugar da arvore brônquica. No entanto, são nas vias aéreas de menor calibre que se instalam as lesões determinantes para o fenômeno obstrutivo característico da doença. (3)

IV.4.B - Fumo e enfisema:

Existem dois mecanismos principais relacionados ao tabagismo que resultam no enfisema: modelo mecânico e desequilíbrio dos sistemas enzimáticos. O primeiro é consequência da bronquite que, por todas suas características inflamatórias e hipersecretoras, causam obstrução gerando limitação persistente do fluxo aéreo expiratório. O aumento da pressão intra-alveolar gera distensão do alvéolo causando ruptura do mesmo e surgimento do enfisema. Já o segundo mecanismo é exclusivamente causado pelo tabaco, em que há um desequilíbrio entre proteases e anti-proteases. Por isso, a elastina, principal componente da histoarquitetura pulmonar, é destruída pela ação proteolítica da enzima elastase. Esta é inibida pela Alfa 1-Antitripsina. O tabagismo desequilibra este sistema enzimático através da inativação desta enzima que por sua vez não inibirá a ação da elastase, aumentando a degradação da elastina. A principal fonte transportadora desta enzima são os neutrófilos que são atraídos por quimiotaxia através da ativação dos macrófagos. Somado a este processo, há produção de substancias oxidantes, que resultarão na inativação do núcleo ativo da Alfa 1-Antitripsina incapacitando-a de exercer seu papel inibitório sobre a elastase. Por fim, ocorre neutralização da Lisil-oxidase, coordenadora das ligações pépticas que formam a desmosina, precursora fundamental da elastina, impedindo

a formação de nova elastina. (3). Em síntese, segundo Oliveira: “As alterações estruturais surgem e podem progredir com comprometimento “a montante”, remodelando e estreitando cada vez mais os bronquíolos até determinar a limitação irreversível ao fluxo aéreo, com fibrose intensa, caracterizando o subtipo bronquítico puro. Se a progressão se dá “a jusante” da agressão inicial, com o desequilíbrio entre proteases (elastases, proteinases, catepsinas e metaloproteinases) e antiproteases (α1-antitripsina, α1-antiquimotripsina, inibidor de leucoprotease, cistatinas e inibidores de metaloproteinases) irá ocorrer uma rutura de septos e paredes alveolares e aprisionamento aéreo nas unidades terminais, com hiperinsuflação, caracterizando o subtipo predominantemente enfisematoso. Alguns pacientes evoluem de forma duplamente infeliz, constituindo o “complexo bronquite-enfisema”. Em todos, o resultado final é má ventilação pulmonar com a progressão inexorável da doença. ” (2)

V - APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Indivíduos com idade superior a 40 anos e história de exposição a substancias, sabidamente causadoras de DPOC, devem ser investigados objetivando o diagnóstico precoce, mesmo que sejam assintomáticos. O estereótipo do paciente DPOC é um tabagista de longa data que apresenta, em média, uma carga tabágica igual ou superior de 20 maços/ano. Quando sintomáticos, apresentam predominantemente tosse crônica e dispneia. A primeira em geral é produtiva, com expectoração de aspecto mucoide, por vezes purulenta, com duração prolongada e variabilidade em sua intensidade. Já a dispneia se dá inicialmente aos grandes esforços, evoluindo ao longo do tempo com a progressão da doença até aos mínimos esforços. Cabe ressaltar que os pacientes sedentários são diagnosticados mais tardiamente, pois, por não se submeterem a grandes esforços, só irão notar a dispneia ao realizar alguma atividade física no seu cotidiano. (5) A dispneia é o fator mais importante associado às limitações do paciente portador de DPOC. Sua intensidade pode ser graduada a partir de índices que avaliam desde a tolerabilidade a exercícios de alta intensidade, à incapacidade de exercer funções básicas como se vestir.

Classicamente os portadores de DPOC são representados por padrões clínicos principais, o bronquítico crônico e o enfisematoso. Posteriormente constatou-se que esta visão é limitada frente à heterogenicidade da doença, surgindo assim a percepção da existência de diferentes fenótipos. (2,11) Os pacientes do padrão bronquítico crônico, também denominado *“blue bloater”* ou “pletórico cianótico” são classicamente brevilíneos e obesos. Por apresentarem hipoxemia crônica acentuada, estão sob risco de evoluírem com hipertensão pulmonar, podendo

assim progredir para insuficiência cardíaca direita -"*Cor Pulmonale"*- nos casos mais graves. Como nestes pacientes há tosse crônica e hipersecreção de muco, os mesmos estão mais suscetíveis às infecções e assim apresentarem piora dos sintomas, evidenciados pelo agravamento da dispneia, aumento do volume de secreção e alteração de sua coloração. (2,5) No que se refere ao padrão enfisematoso, historicamente referidos como *"pink puffer*" ou "soprador rosado", seu fenótipo é descrito como magro, longilíneo e com aumento do diâmetro anteroposterior do tórax (tórax em tonel). Adotam a posição sentada típica de "tripé" em que há facilitação da ação da musculatura respiratória acessória. Diferindo do bronquítico, estes indivíduos possuem hiperinsuflação dinâmica, alteração da complacência pulmonar, redução da capacidade inspiratória e aumento do volume residual com alteração progressiva da troca gasosa. Pelo padrão gasométrico há presença de hipercapnia. O desfecho desfavorável desses pacientes resulta em insuficiência respiratória crônica severa. (5)

Outro fenótipo descrito é o "complexo bronquite-enfisema" onde se encontram características simultâneas comuns aos dois padrões citados anteriormente. Destacam-se ainda os pacientes portadores de asma brônquica que após serem expostos à fumaça do cigarro, estão sujeitos ao surgimento de uma obstrução não totalmente reversível do fluxo expiratório. A literatura tem se referido a estes pacientes como portadores de um fenótipo diferenciado, recebendo a denominação de "O*verlap Syndrome"* ou Síndrome de Superposição Asma-DPOC. (2)

VI - DIAGNÓSTICO:

As diretrizes que norteiam o diagnóstico e tratamento da DPOC são baseadas nos documentos publicados pela Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD). Após a adoção das recomendações explicitadas neste documento, foi possível observar um importante impacto sobre os conhecimentos acerca de diagnóstico e tratamento da DPOC em todo mundo, contemporaneamente.

A espirometria é o grande instrumento diagnóstico da DPOC. É necessário que haja uma obstrução ao fluxo de ar e que esta se mantenha após o uso de broncodilatador (BD). Dentre os parâmetros avaliados neste exame, a relação entre o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF), sendo inferior a 0,70, após a administração de BD, é o mais utilizado por ser de fácil aplicação. Contudo a obstrução pode ser subdiagnosticada em jovens expostos a fatores de risco, ou ser um fator de confusão em pessoas com idade superior a 65 anos sem exposição a fatores de risco. Por isso são preconizados outros

critérios diagnósticos mais específicos como o limite inferior da normalidade da relação VEF1/CVF (<percentil 5) ou a relação VEF1/VEF6 < 0,70, ambos após uso de BD. É importante ressaltar que um percentual de indivíduos sabidamente portadores de DPOC podem apresentar graus variados de reversibilidade à espirometria após a broncodilatação. Fatores como o tipo de medicação e a dose administrada são apontados como os responsáveis. (12) Com o objetivo de avaliar a gravidade da obstrução em pacientes portadores de DPOC, o valor do VEF1 é o parâmetro mais utilizado. Assim temos a classificação de gravidade, de acordo com o percentual previsto do VEF1 (em pacientes em a relação VEF1/CVF<0,70 pós BD), conforme a tabela seguinte:

Classe	**Gravidade**	**Critério**
GOLD 1	Leve	VEF1 ≥ 80% do previsto
GOLD 2	Moderado	50% ≤ VEF1 < 80% do previsto
GOLD 3	Severo	30% ≤ VEF1 < 50% do previsto
GOLD 4	Muito severo	VEF1 < 30% do previsto

Tabela 1: Classificação de gravidade –pelo VEF1pós BD

A radiografia simples de tórax não é utilizada como meio diagnóstico para a DPOC, mas sim como um importante instrumento de avaliação dos possíveis diagnósticos diferenciais. Outro objetivo deste exame é detectar alterações compatíveis com a DPOC tais como: hiperinsuflação, retificação ou rebaixamento do diafragma, alongamento e verticalização do coração, aumento da radiotransparencia pulmonar e proeminência dos vasos hilares. (13) A tomografia computadorizada de tórax (TC), por sua vez objetiva uma melhor avaliação do parênquima pulmonar. As alterações sugeridas na radiografia simples de tórax podem ser melhor avaliadas na TC uma vez que o parênquima pode ser facilmente dissociado das áreas com enfisema. (13)

VII – TRATAMENTO CONVENCIONAL:

O tratamento da DPOC engloba desde medidas de caráter preventivo às intervencionistas. Além da assistência médica, há necessidade do envolvimento de uma equipe multidisciplinar. (14) É de fundamental importância a intervenção precoce, bem como o adequado tratamento da doença objetivando menor perda da função pulmonar e, consequentemente, diminuição da mortalidade.

Existem diversas opções farmacológicas disponíveis que atuam em pontos distintos da fisiopatologia da DPOC. (15). Dentre as formas de tratamento disponíveis, constatou-se que somente três foram capazes de alterar a progressão da doença. São elas: cessação do tabagismo; oxigenoterapia (para os hipoxêmicos crônicos); e redução cirúrgica do volume pulmonar (para pacientes enfisematosos). As demais terapias visam à redução dos sintomas e da gravidade das exacerbações. A decisão sobre qual seria a melhor opção terapêutica está pautada na sintomatologia, risco e custo-benefício. (5) O fator primordial do tratamento farmacológico da DPOC baseia-se no abandono do tabagismo. Está bem estabelecida a semelhança entre indivíduos tabagistas de meia idade que interromperam esta pratica e pessoas que nunca fumaram. Por isso as intervenções farmacológicas como bupropiona, terapia de reposição de nicotina e vareniclina, devem ser consideradas sempre que não se obtenha sucesso na cessação do tabagismo. (5). Os broncodilatadores (BD) são utilizados com objetivo de atenuar os sintomas dos pacientes portadores da DPOC. Sua principal via de administração é a inalatória, uma vez que possui menos efeitos colaterais sistêmicos. Dentre os BD mais utilizados, estão os agentes anticolinérgicos e os beta-agonistas. Os primeiros são representados pelo brometo de ipratopio, de curta duração e o brometo de tiotropio, de longa ação. Estes bloqueiam os receptores muscarínicos prevenindo a broncocontrição, aumentando o fluxo de ar. Por isso, melhoram a sintomatologia e reduzem as exacerbações. Possuem efeitos colaterais brandos, como boca seca. Já os beta-agonistas, proporcionam melhora sintomática por relaxarem a musculatura das vias aéreas, aumentando seu diâmetro e o fluxo aéreo. Os tremores e taquicardia estão entre seus principais efeitos colaterais. Outra alternativa são as metilxantinas que por inibirem a atividade da fosfodiesterase, aumentam o AMP cíclico na musculatura lisa das vias aéreas resultando no seu relaxamento e aumentando o fluxo aéreo pulmonar. (16) Os glicocorticoides (GC) são drogas com destacada importância no plano terapêutico dos portadores de DPOC. Podem ser usados por via oral ou via inalatória. Uma prática corrente consiste em administrar prednisona, em doses que varam de 20 a 60 mg, por via oral, durante uma semana e avaliar a resposta do paciente a este “teste terapêutico”, que visa a observar se o paciente tem alguma melhora com o uso do esteróide. Os GC inalatórios agem inibindo a fosfolipase A2 na cascata do ácido aracdônico atuando no do processo inflamatório local. Em paciente mais graves, associados a broncodilatadores, mostrou-se eficaz na redução das exacerbações e melhora na qualidade de vida. (5). Observou-se uma melhor eficácia no tratamento da DPOC quando as medicações são associadas, em contraposição a utilização de altas doses de um único fármaco.

A terapia não farmacológica ocupa um importante lugar na condução do paciente portador da DPOC. A reabilitação pulmonar se refere a um programa de tratamento que inclui educação e condicionamento cardiovascular. É fundamental em pacientes sintomáticos, sobretudo naqueles com doença moderada e grave. Outro exemplo é a oxigenoterapia que se mostrou eficaz na sobrevida de paciente DPOC hipoxêmicos em repouso (saturação de oxigênio <88% ou <90% com sinais de hipertensão pulmonar ou insuficiência cardíaca direita), quando oferecida por mais de 18 horas. Aos pacientes que não responderam à oxigenoterapia, a ventilação não invasiva (VNI) está indicada nas seguintes situações: hipercápnicos crônicos com dispneia persistente; hipoxêmicos refratários à oxigenoterapia; recorrentes internações necessitando de VNI; associação com outras doenças como apneia obstrutiva do sono. Existem opções cirúrgicas para o tratamento da doença. A bulectomia está indicada para grandes bolhas localizadas com função pulmonar relativamente preservada. No caso de doença mais difusa e grave, a cirurgia redutora de volume pulmonar ou transplante de pulmão constituem opções terapêuticas. (16)

VIII – PROGRAMA DE REABILITAÇÃO RESPIRATÓRIA (PRR)

Aliado a todo arsenal medicamentoso e às terapias não farmacológicas, o programa de reabilitação respiratório (PRR) tem um importante papel na abordagem dos pacientes portadores de DPOC. A reabilitação pulmonar tem como vantagem a melhora da sensação de dispneia e a redução das alterações musculares. A dispneia é o sintoma respiratório mais incapacitante nesses indivíduos. À medida que a doença progride, há piora da dispneia resultando numa limitação física e, consequentemente, no sedentarismo. Este, associado à inflamação crônica, hipoxemia e hipercapnia induz alterações na estrutura do musculo esquelético. Os locais onde são observadas alterações mais relevantes são os membros inferiores, membros superiores e nos grupos musculares que participam da respiração, fato que contribui sobremaneira para acentuação da dispneia e limitação física. As alterações mais significativas encontradas na musculatura são a hipotrofia muscular, redução do número de capilares e alteração do metabolismo glicolítico das fibras musculares (diminuição do glicogênio muscular e redução de mitocôndrias). (17,18) A proposta do PRR é oferecer ao paciente uma assistência multiprofissional, com tratamento individualizado objetivando a redução dos sintomas e melhora da capacidade funcional. A melhora sintomática permite um aumento da participação social e uma redução nos custos com a utilização dos serviços de saúde. A reabilitação pulmonar tem ganhado espaço no tratamento

da DPOC à medida que surge uma maior compreensão sobre a sua fisiopatologia, e pelo desenvolvimento de novos arsenais farmacológicos. Pelo fato desses pacientes terem uma maior expectativa de vida, é importante que haja uma melhora também na qualidade de vida dos mesmos. (17) O PRR necessita, idealmente, uma equipe multiprofissional composta por médico pneumologista, fisioterapeuta, educador físico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional e assistente social. O tratamento pode ser realizado em indivíduos hospitalizados, aqueles acompanhados no ambulatório, ou ainda no próprio domicílio do paciente. Dentre estas opções, a ambulatorial é a mais empregada. Porém existem esforços para o aumento do PRR domiciliar uma vez que permite uma maior abrangência e adesão ao tratamento. (17,18). As equipes de PRR devem intervir para que o melhor tratamento, farmacológico e não farmacológico, sejam oferecidos aos usuários. Devem também certificar-se sobre a cessação do tabagismo e se a oxigenoterapia domiciliar prolongada está sendo feita para aqueles na qual está indicada. Um PRR completo deve ser baseado no condicionamento físico, treinamento de resistência e forca localizadas, educação de pacientes e seus familiares, treinamento da musculatura respiratória, terapia ocupacional, bem como suporte nutricional e psicossocial. É importante também que esses pacientes sejam orientados e encorajados a seguirem as recomendações em seus domicílios. As atividades educacionais estão presentes na maior parte dos programas de reabilitação. Elas visam munir o paciente do maior número de informações sobre sua patologia e as alterações que esta pode causar, devendo privilegiar a simplicidade e a objetividade. Além disso, também incentivam o paciente com intuito de aumentar a adesão ao tratamento. O treinamento físico visa a mostrar ao paciente a importância do exercício físico para melhora dos seus sintomas, motivando-o a manter essa prática após o termino do seu tratamento no centro de reabilitação. O programa deve conter o treinamento da musculatura da cintura escapular, dos membros inferiores e dos músculos que participam da mecânica respiratória. O último só será indicado caso haja comprovação que e a musculatura inspiratória contribui para dispneia e para limitação física. Observou-se que o treinamento da musculatura inspiratória reduz significativamente a dispneia em repouso e durante o exercício físico, notadamente nos pacientes com força inspiratória reduzida. Assim sendo, importante frisar que o acompanhamento de pacientes com DPOC pode ser feito através de um PRR, com a atuação integrada multiprofissional, objetivando a otimização do tratamento. A literatura assinala que esta talvez seja a melhor maneira de controlar estes pacientes evolutivamente, enfatizando os benefícios do PRR na terapêutica medicamentosa, orientação nutricional, fisioterapia e psicoterapia. Os pacientes comparecem uma, duas ou mesmo três vezes por

semana, para as atividades estabelecidas. Todavia os PRR dependem de disponibilidade dos múltiplos profissionais, deslocamento dos pacientes, com custos operacionais e financeiros elevados, que dificultam a efetivação destes programas de maneira rotineira. (17,18)

IX - PROPOSTA ALTERNATIVA DE ACOMPANHAMENTO (DPOC-GRAMA)

Com base na premissa de que "quando o melhor não é possível, o possível passa a ser o melhor" foi implementada uma proposta de acompanhamento para os portadores de DPOC com base em um agendamento de consultas e procedimentos – sendo denominada de "DPOC-GRAMA". Os pacientes são orientados a comparecer somente uma vez por mês, para o controle clínico, a orientação fisioterapêutica, nutricional e psicológica e a realização de exames complementares em períodos pré-estabelecidos, adequando as metas do tratamento a cada circunstância da evolução. Na primeira consulta realizou-se: anamnese, exame físico, radiografia do tórax (RX) ou tomografia computadorizada do tórax (TC), espirometria (ESP), eletrocardiograma (ECG), hemograma completo (HC). Seguiu-se com a avaliação clínica mensal; a realização do HC a cada quatro meses; do ECG e da ESP semestralmente; de exame de RX ou TC anualmente e, sempre que necessária, a gasometria arterial, a oximetria digital e outros exames, quando pertinentes. Os objetivos consistiam em acompanhar o eritrograma, para realização de sangria vermelha sempre que o hematócrito fosse superior a 55%. Com ECG seriado, monitorar a função ventricular direita, na expectativa do surgimento de sinais de "Cor Pulmonale". A espirometria e a gasometria permitiriam monitorar a progressão da deterioração da função pulmonar e orientar a necessidade maior ou menor de oxigenioterapia. Com estes parâmetros e com um trabalho educativo adequado seria possível manter os pacientes motivados de forma contínua na busca de uma qualidade de vida satisfatória, reduzindo exacerbações infecciosas ou cardiológicas e hospitalizações. A tabela seguinte mostra uma síntese do agendamento programado:

Tabela 2 – Agendamento de consultas e procedimentos

X - RESULTADOS OBTIDOS

Foram acompanhados durante quatro anos, 68 pacientes, dentro do protocolo "DPOC-GRAMA". Analisando os resultados, observou-se reduzida necessidade de hospitalização, reduzido número de complicações clínicas, elevada satisfação dos pacientes em relação à qualidade de vida. Ocorreram 05 óbitos (7,35%), em pacientes com co-morbidades (Diabetes, Hipertensão). 12 pacientes (17,64%) necessitaram internação pela pneumopatia. 06 internações (8,82%) ocorreram pelas co-morbidades. 47

	Consulta	**Hemograma**	**ECG**	**Espirometria**	**RX / TC**
INÍCIO	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Janeiro	**X**				
Fevereiro	**X**				
Março	**X**	**X**			
Abril	**X**		**X**		
Maio	**X**				
Junho	**X**	**X**		**X**	**X**
Julho	**X**				
Agosto	**X**		**X**		
Setembro	**X**	**X**			
Outubro	**X**				
Novembro	**X**				
Dezembro	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**

pacientes (69,11%) mencionaram melhora na qualidade de vida, 12 pacientes (17,64%) não acusaram variações e 09 (13,23%) referiram piora. O apoio fisioterapêutico e a monitorização dos exames permitiram intervir, em tempo hábil, adaptando a conduta. 10 pacientes (14,70%) necessitaram apoio nutricional efetivo. 07 pacientes (10,29%) mereceram receber maior apoio psicológico, na tentativa de cessar o tabagismo. A medicação que a maioria dos pacientes precisou usar incluía - broncodilatadores (100%) e corticoesteróides (24%), inaloterapia (100%). 15 pacientes (22,05%) realizaram exercícios respiratórios com aparelhos incentivadores. 10 pacientes (14,70%) realizaram treinamento muscular não respiratório associado. Todos foram orientados acerca das técnicas de poupação de energia. Todos foram orientados acerca das técnicas para poupar energia.

XI – CONCLUSÕES – COMENTÁRIOS FINAIS

Ao final do período de acompanhamento o sentimento expresso por todos os envolvidos no projeto era de plena satisfação, pela convicção de se estar realizando um trabalho singelo, mas absolutamente positivo. A sensação da equipe e dos pacientes era a de que valia a pena investir na idéia e persistir na busca de melhores resultados, mesmo sabendo que esta forma de trabalho não é a melhor, a de maior rigor científico ou a mais sofisticada. Prevaleceu para todos a máxima: Quando o melhor não é possível, o possível passa a ser o melhor.

Os gráficos seguintes têm a finalidade de sintetizar os dados mencionados:

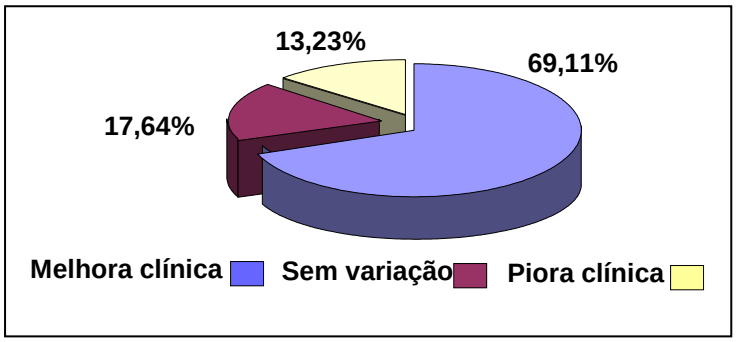
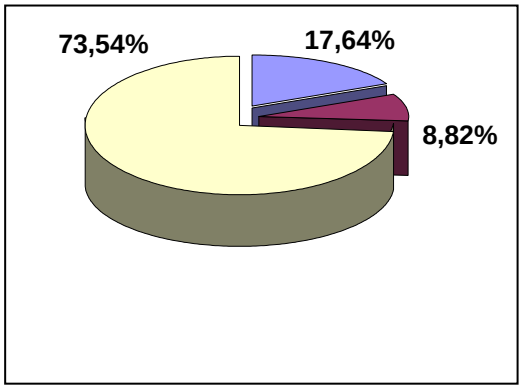


Gráfico 1 – Percepção dos pacientes em relação à evolução clínica



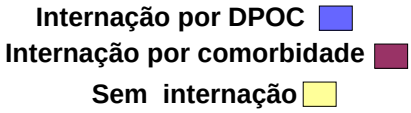


Gráfico 2 – Comparativo entre os percentuais de internação

Ao final do período de acompanhamento o sentimento expresso pela equipe envolvida no projeto era de plena satisfação, pela convicção de se estar realizando um trabalho singelo, mas absolutamente positivo. A sensação da equipe e dos pacientes era a de que valia a pena investir na ideia e persistir na busca de melhores resultados, mesmo sabendo que esta forma de trabalho não é a melhor, a de maior rigor científico ou a mais sofisticada. Prevaleceu para todos a máxima: "Quando o melhor não é possível, o possível passa a ser o melhor".

XII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardoso AP. Editorial DPOC Um Desafio a ser enfrentado. 2013 Feb: p. 1-3.

2. Oliveira PC. Apresentações Clínicas da DPOC. Pulmão RJ. 2013 Feb: p. 15-18.

3. Tarantino AB. Doenças Pulmonares Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

4. Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: Enfrentando desafios. Pulmão RJ. 2013: p. 4-8

5. Harison. Medicina interna de Harison Porto Alegre; 2013.

6. Rufino R, da Costa CH. Etiopatogenia da DPOC. Pulmão RJ. 2013 Feb: p. 9-14.

7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(26):2645–53

8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165–85

9. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. Respir Res. 2006;7:73.

10.Diretrizes Brasileiras para o Manejo da DPOC. Documento Oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2016

11.MeiLan K. Han1 AAPMCBRCGCJLC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes-The Future of COPD. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. 2010; 182.

12.GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention in chronic obstructive pulmonar disease. 2015.

13.Dequitier C. Machado GBC,AJN,OVDM,RC,DC. Diagnóstico Radiológico da DPOC. Pulmão RJ. 2013: p. 45-49
14.Bethlem N. Pneumologia. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1995.
15.Ana Maria Baptista Menezes SECM. Tratamento farmacológico da DPOC. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2011; 37(4).
16.Barreto SSM, Fiterman J, Lima MA. Prática Pneumológica. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
17.Fernando César Wehrmeister MKJRJ. Programas de reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2011; 37(4).
18.Oliver A. Nascimento VCIJRJ. Reabilitação Pulmonar. Pulmão RJ. 2013; 22(2).

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

CIRURGIA BARIÁTRICA: MUITO ALÉM DA PERDA DE PESO

BARIATRIC SURGERY: FAR BEYOND WEIGHT LOSS

Gabriel Budin Affonso

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina

Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017

Orientador: Professor João Maria

Teresópolis–RJ

2017

Resumo

Objetivo: Esta revisão bibliográfica teve como objetivo verificar, através da literatura atual, quais são os resultados publicados sobre os benefícios da cirurgia bariátrica em relação às morbidades que podem acompanhar os pacientes obesos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nos sites de pesquisa MEDLINE, TRIPDATEBASE, COCHRANE, PUBMED, com os descritores: "Cirurgia Bariátrica", "benefícios" e "obesidade". Selecionaram-se, principalmente, os estudos mais recentes em relação aos resultados dos benefícios da cirurgia bariátrica referentes às morbidades. **Resultados:** Os resultados da melhora das morbidades em pacientes obesos submetidos ao tratamento cirúrgico se mostraram expressivos a curto e longo prazo. Observa-se, em média, uma melhora de 70,6% e resolução de 58% dos pacientes com diabetes tipo 2. Em relação à hipertensão arterial, a melhora foi em torno de 71% e a resolução, 52,5% dos casos. A síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono tiveram uma melhora de 96% e 85,7%, respectivamente. **Conclusões:** Quando submetidos à cirurgia bariátrica, os pacientes obesos portadores de morbidades como o diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, dentre outras, apresentam resultados mais expressivos em relação àqueles que foram submetidos ao tratamento clínico.

Descritores: Cirurgia Bariátrica – Benefícios – Obesidade**.**

Abstract

Objective: This literature review aimed to verify, through the current literature, what are the published results on the benefits of bariatric surgery in relation to the morbidities that can accompany obese patients. METHODS: A literature review was performed on the MEDLINE, TRIPDATEBASE, COCHRANE, PUBMED research sites, with the descriptors: "Bariatric Surgery", "benefits" and "obesity". The most recent studies were selected in relation to the results of the benefits of bariatric surgery referring to the morbidities. Results: The results of morbidity improvement in obese patients submitted to surgical treatment were expressive in the short and long term. An improvement of 70.6% and a resolution of 58% of patients with type 2 diabetes were observed on average. Regarding arterial hypertension, the improvement was around 71% and resolution, 52.5% of the cases . The metabolic syndrome and obstructive sleep apnea had an improvement of 96% and 85.7%, respectively. Conclusions: Obese patients with morbidities such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, among others, presented more expressive results than those who underwent clinical treatment.

Descriptors: Bariatric Surgery - Benefits - Obesity.

1. INTRODUÇÃO:

A obesidade é uma condição complexa de dimensões sociais, biológicas e psicossociais consideráveis, podendo afetar indivíduos de todas as faixas etárias e qualquer nível socioeconômico. A obesidade se tornou um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, devido a sua relação com a diminuição da qualidade de vida, do aumento da mortalidade precoce, perda de produtividade no trabalho, problemas de ajustes sociais e principalmente da associação com diversas patologias clínicas, muitas delas desconhecidas na ausência da obesidade (1).

Estima-se que a obesidade atinja cerca de 700 milhões de pessoas no mundo, sendo 25 milhões somente no Brasil (2). Nos Estados Unidos, os números são ainda mais alarmantes, estima-se que dois em cada três americanos sejam obesos e que cerca de 300.000 mortes por ano estão relacionadas à obesidade, sendo considerada a segunda causa de morte evitável nos Estados Unidos, ficando atrás do tabagismo (3).

Os custos para o sistema de saúde no tratamento da obesidade e suas complicações chegam a 147 bilhões de dólares para adultos e 14,3 milhões para crianças e adolescentes nos Estados Unidos. Já no Brasil, os custos médicos relacionados às doenças associadas ao sobrepeso e a obesidade entre 2008 e 2010, foram estimados em 3,6 bilhões por ano (4)

A organização mundial da saúde estima que em 2025, teremos aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões de obesos (5).

A obesidade pode precipitar ou mesmo agravar diversas patologias clinicas como a hipertensão, morte súbita e infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, apneia obstrutiva do sono, síndrome de hipoventilação da obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do refluxo gastroesofágico, doença articular degenerativa, osteoartrite, hérnias ventrais, incontinência urinária por estresse, depressão (6), além de cânceres em diversos

órgãos, como do estômago, cárdia, fígado, vesícula biliar, pâncreas, ovário e da tireóide, bem como múltiplos mieloma e meningioma (7).

Estudos têm demonstrado que a terapia clínica, para a obesidade grave, através da associação de dieta, exercícios físicos e medicações apresentam resultados limitados em curto prazo e inexpressivos em longo prazo (8). Sendo assim, a cirurgia bariátrica é o melhor método eficaz para a perda de peso, redução nos índices de mortalidade e melhora das morbidades clínicas como se demonstrou no maior estudo já realizado sobre o tema, o *Swedish Obesity Study* (SOS), além de tantos outros estudos publicados (9).

Sendo assim, o objetivo deste estudo de revisão bibliográfica da literatura foi ressaltar o importante papel da cirurgia bariátrica na melhora clínica das patologias associadas à obesidade.

2. OBJETIVOS:

Verificar, por meio de uma revisão da literatura atual, quais são os resultados publicados sobre os benefícios da cirurgia bariátrica referentes às diversas morbidades que podem acompanhar os pacientes com graus avançados de obesidade.

3. MÉTODOS:

Os artigos escolhidos para a realização desse trabalho de revisão da literatura foram coletados a partir dos sites de pesquisa MEDLINE, TRIPDATEBASE, COCHRANE, PUBMED. Para as buscas dos artigos, foram utilizadas as palavras chaves: “Cirurgia Bariátrica”, “benefícios” e “obesidade”. Além desses bancos de dados, foram retiradas informações adicionais do Sabiston, Tratado de Cirurgia 19.ª Edição e das Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016, 4ª Edição. Os critérios escolhidos para a inclusão de artigos foram o quão recente eles eram, seu nível de confiabilidade e o grau de relevância de seus títulos e resumos. E os artigos excluídos foram os que não se encaixavam nos critérios utilizados para a inclusão na fila de leitura.

4. REVISÃO DA LITERATURA:

-Classificação da obesidade.

Para que possamos identificar e tratar a obesidade e suas patologias associadas, primeiro é preciso diagnosticar e classificar o paciente obeso. Pois a sua classificação permite correlacionar de uma forma mais precisa com os riscos dos quais o individuo obeso esta suscetível.

O IMC (Índice de Massa Corporal), calculado através da divisão do peso, em quilos, pelo quadrado da altura, em metros, é o indicador mais utilizado. Porém, este índice não tem total relação com a gordura corporal, uma vez que ele não distingue massa magra de massa gordurosa, o que varia na composição corporal dos indivíduos de acordo com a idade, sexo, etnia, atletas e sedentários. No Brasil, para classificar o sobrepeso e a obesidade, utiliza-se a tabela (*Figura 01*) sugerida pela Organização Mundial da Saúde.

IMC (KG/M²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<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

(*Figura 01): Fonte: Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª Edição. 2016.(10).*

-Indicações de cirurgia

A cirurgia Bariátrica ou cirurgia da obesidade pode ser definida como as diversas técnicas cirúrgicas que tem por objetivo o tratamento da obesidade e das doenças relacionadas ou agravadas pelo excesso de gordura corporal (11).

Hoje mais de 51% da população brasileira encontra-se com sobrepeso e obesidade, sendo que 18% possuem obesidade. Foi estimado que no Brasil haja 4.500.000 de pessoas com indicações formais para serem submetidos a cirurgia bariátrica (12).

No Brasil, as indicações de cirurgia bariátrica segue a resolução publicada pelo Conselho Federal de Medicina, em 2016 (resolução 2.131/15). Onde podemos citar: IMC maior ou igual a 40; IMC maior ou igual a 35 com pelo menos uma morbidade, como: (1) hipertensão arterial; (2) Diabetes Mellitus; (3) Apneia do sono; (4) Dislipidemias; (5) Doenças cardiovasculares; (6) *Cor pulmonale*; (7) Síndrome de hipoventilação; (8) Asma grave não controlada; (9) Osteoartrose; (10) Hérnias discais; (11) Doença do refluxo gastresofágico com indicação cirúrgica; (12) Colecistopatia calculosa; (13) Pancreatites de repetição; (14) Esteatose hepática; (15) Incontinência urinária de esforço na mulher; (16) Infertilidade (homem e mulher); 17-Disfunção erétil; (18) Síndrome dos ovários policísticos; (19) Veia varicosas e hemorróidas; (20) Pseudo tumor cerebral e (21) Estigmatização social e depressão; Falha no tratamento clínico após 2 anos e obesidade grave instalada há mais de 5 anos. Em relação à idade, podem ser candidatos à cirurgia, jovens entre 16 e 18 anos desde que exista um pediatra na equipe multiprofissional e a consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos. Em maiores de 65 anos, a cirurgia é permitida desde que seja avaliada a relação custo/benefício (13).

-Técnicas cirúrgicas

No Brasil, no ano de 2014 foram realizadas 88 mil cirurgias bariátricas, já em 2015, esse número aumentou passando para 93,5 mil o número de pessoas submetidas operadas (14).

A cirurgia bariátrica pode ser realizada por via aberta ou videolaparoscópica, sendo esta, a via mais empregada nos dias de hoje, devido à

redução significativa do tempo de internação e redução da incidência de hérnias incisionais (15). Levando em conta o mecanismo responsável pela perda de peso, as técnicas cirúrgicas são classificadas como procedimentos restritivos ou disabsortivos. Como exemplo de restritivos, podemos citar a banda gástrica ajustável e a gastrectomia vertical laparoscópica (Sleeve). Já os disabsortivos, temos o Bypass gástrico em Y de Roux, a Duodenal Switch e a derivação biliopancreática (Scopinaro) (16).

Dentre as diversas técnicas de cirurgia bariátrica existentes, quatro delas são aprovadas no Brasil, além do balão intragástrico que é um procedimento endoscópico e não uma técnica cirúrgica. As modalidades são Bypass gástrico em Y de Roux ou também chamada gastroplastia com desvio intestinal em Y de Roux, sendo a técnica mais realizada nos Estados Unidos e no Brasil, devido aos excelentes resultados (17). A técnica consiste na confecção de uma bolsa gástrica utilizando o estômago proximal, excluindo o restante do órgão. A confecção de um pseudo estômago de menor tamanho leva a saciedade precoce devido ao seu enchimento com menores quantidades de alimentos. Associado à redução do estômago, realiza-se uma secção do jejuno proximal, seguida de uma anastomose do jejuno distal com a bolsa gástrica confeccionada, esta etapa da cirurgia tem por objetivo diminuir a absorção de nutrientes. (18).

Já a Banda gástrica ajustável, consiste na colocação de um anel posicionado em volta do estômago, na parte mais proximal. Este anel é constituído por um acesso fixado na musculatura abdominal, sendo possível regular o diâmetro do anel através de injeções com soro fisiológico. O principal objetivo deste procedimento é limitar a ingesta de alimentos no estômago proximal (19). Na Gastrectomia vertical ou gastrectomia em manga, o cirurgião realiza uma liberação de toda a grande curvatura, construindo um tubo com a pequena curvatura de aproximadamente 90 mililitros. Sendo assim, há uma limitação do volume de alimentos no estômago. Por fim, o último procedimento cirúrgico aprovado no Brasil, é o Duodenal Switch, que consiste na associação entre a gastrectomia em manga associada a um desvio intestinal (20).

Ao longo do tempo, diversos estudos vieram comprovando os benefícios da cirurgia bariátrica na perda de peso, atualmente, os estudos mostram

que a cirurgia bariátrica apresenta também grande sucesso na melhora das morbidades associadas à obesidade.

As melhores evidências dos benefícios da cirurgia Bariátrica além da perda de peso e melhora das morbidades, vieram de estudos observacionais, em que um grupo de paciente foi submetido à cirurgia bariátrica e posteriormente foram comparados ao grupo controle de pacientes não submetidos a cirurgia bariátrica (21). Um dos maiores estudos já realizado sobre o tema, o SOS, se deu através de um método prospectivo, onde estavam envolvidos 4.047 obesos, desses, 2.010 foram submetidos à cirurgia bariátrica e 2.037 ao tratamento clínico através de dieta, exercícios físicos e medicamentos. Ao final de, aproximadamente, 12 anos de seguimento, chegou-se a conclusão de que houve uma redução de 80% na mortalidade anual de indivíduos diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica em relação ao grupo controle (22).

Em outro estudo observacional, realizado através da análise de dois grupos de pacientes, um grupo constituído por 1.035 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e o outro grupo controle, formado por 5.746 pacientes que não foram submetidos à cirurgia. Chegou-se a conclusão de uma redução no risco relativo da mortalidade de 89% dos pacientes operados em relação ao grupo controle, ao final de 5 anos de acompanhamento. (23)

Em um artigo de revisão bibliográfica que utilizou as bases de dados MEDLINE, EMBASE e CINAHL, cobrindo 10 anos de estudos (de janeiro de 2004 a janeiro de 2014), onde foram utilizados 22 artigos envolvendo um total de 4.160 pacientes, mostrou que o risco de diabetes tipo II, hipertensão e hiperlipidemia diminuíram em 42%, 68% e 74%, respectivamente, naqueles pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica (24).

Glenn K.Leea, and Yong-MeiChab cita em seu trabalho realizado através de estudos observacionais de longo prazo, que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, apresentam uma redução da mortalidade, do diabetes tipo 2 e do câncer de 56%, 92% e 60%, respectivamente, quando comparados a pacientes obesos que não foram submetidos a cirurgia bariátrica. O mesmo artigo ainda trás que os pacientes operados possuem uma redução completa da hipertensão em

46%, já a melhora nos valores tensionais ocorre em 19% dos pacientes. Há ainda uma diminuição de 31% na lipoproteína de baixa densidade, aumento de 39% nas lipoproteínas de alta densidade e um decréscimo de 63% nos níveis de glicídios. Por fim, o estudo relata uma cura da síndrome metabólica entre 94% e 98% dos pacientes (25).

No estudo realizado por *Brethauer* e colaboradores foram avaliados por aproximadamente 6 anos os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, chegando a conclusão que houve uma remissão da diabetes em 50% dos pacientes e melhora em 34% (26). O mesmo artigo, cita uma meta-análise realizada por *Ribaric et al* durante aproximadamente 17 meses, em que a população de pacientes submetidos a cirurgia foi de 3.076, já aqueles submetidos ao tratamento clínico, foram de 3.055 pacientes. Assim, observou-se que a taxa de remissão do diabetes tipo 2 foi de 63,5% nos pacientes operados e 15,6% nos pacientes submetidos ao tratamento clínico.

Cada vez mais se observa pacientes com diabetes mellitus tipo 1 obesos e com morbidades associadas a obesidade. Sendo assim, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura a fim de encontrar resultados da cirurgia bariátrica nesse grupo de pacientes. Foram encontrados 15 estudos que descreveram os resultados da cirurgia bariátrica em 89 pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 1. A maioria dos estudos relata uma melhora considerável da necessidade de insulina em termos de unidades / quilograma / dia. Porém, o controle glicêmico através da cirurgia não apresentou resultados significativos. Assim, chegou-se a conclusão que os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 obesos, submetidos a cirurgia, se beneficiam com a perda de peso, resolução de morbidades associadas a obesidade e redução da dose de insulina (27).

Em uma meta-análise sobre o efeito da cirurgia bariátrica na hipertensão arterial, foi realizado uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane chegando a 31 estudos prospectivos e 26 retrospectivos. Dos 57 estudos, 32 relataram melhora da hipertensão em 32.628 pacientes de 51.241, correspondendo a 63,7%. Em relação a resolução da hipertensão, 46 estudos mostraram resolução em 24.902 pacientes de 49.844, uma porcentagem de 50% dos pacientes apresentaram resolução de tal morbidade. Tais resultados mostram

que a cirurgia bariátrica tem um efeito significativo na melhora e resolução da hipertensão arterial (28).

Em outro artigo de revisão da literatura realizado através dos bancos de dados MEDLINE, Current Contents e a Cochrane Library, cujo objetivo dos estudos foi analisar o impacto da cirurgia bariátrica no diabetes, na hipertensão arterial, na hiperlipidemia e na apneia obstrutiva do sono. Chegou-se a conclusão que a diabetes foi completamente resolvida em 76, 8% dos pacientes e houve melhora em 86%. A hiperlipidemia melhorou em 70% dos pacientes. Já a hipertensão foi resolvida em 61,7% dos pacientes e melhora nos índices tensionais em 78,5%. A apneia obstrutiva do sono foi resolvida em 85,7% dos pacientes e melhorada em 83,6% dos pacientes (29)

Hutan Ashrafian et al (30) relata em seu artigo que os pacientes submetidos a cirurgia metabólica possuem menores taxas de câncer e redução na mortalidade por câncer quando comparados aos pacientes obesos que não são submetidos a cirurgia. *Christou e cols* (31) estudaram retrospectivamente 6.781 pacientes com obesidade grave, aqueles submetidos à cirurgia bariátrica tiveram uma redução de 76% em consultas médicas oncológicas. O que correspondeu a uma diminuição de 76% na incidência global de neoplasias. Este mesmo artigo, ainda traz o relato do trabalho de *Adams et al,* que realizaram um estudo observacional comparando pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica e pacientes obesos não submetidos a cirurgia bariátrica, chegando a conclusão de que os pacientes submetidos a cirurgia apresentavam uma redução de 60% na mortalidade global por câncer em um período médio de 7 anos, quando o acompanhamento passou a uma média de 12 anos, a mortalidade por câncer foi de 46% a menos no grupo submetido a cirurgia bariátrica. Já o estudo Sueco (SOS), relata uma diminuição de 42,5% na mortalidade por câncer em pacientes operados.

Um recente estudo de revisão da bibliografia buscou identificar nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, PsycINFO e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a redução do câncer colorretal. Esta revisão utilizou 4 artigos que envolveram um total de 105.187 pacientes acompanhados por uma média de 8 anos, em que 24.321 indivíduos foram submetidos a cirurgia bariátrica e 80.866

fizeram parte do grupo de pacientes não operados. Assim, ao final do estudo, chegou-se a conclusão que os pacientes operados possuem uma incidência inferior a 27% do risco de câncer colorretal quando comparados aos pacientes não operados (32).

Foi realizado um estudo com o objetivo de correlacionar dados referentes à cirurgia bariátrica e o câncer de fígado, utilizando como fonte de estudos um banco de dados que envolvem hospitais e centros médicos dos Estados Unidos. Os dados analisados foram referentes ao ano de 2011 a 2015 em que se contabilizaram 15.762.257 admissões hospitalares, dos quais 74.738 tiveram diagnóstico de câncer de fígado e 178.192 pacientes apresentavam história de cirurgia bariátrica. Ao analisar os dados, notou-se que os pacientes com história de cirurgia bariátrica tinham uma prevalência de 61% menor de câncer de fígado em relação aos demais pacientes. Assim, o estudo conclui que a cirurgia bariátrica apresenta um potencial relevante na prevenção do câncer de fígado nos pacientes obesos (33).

5. DISCUSSÃO:

A obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. Sendo assim, nos últimos anos, a cirurgia bariátrica se tornou uma das áreas médicas mais estudadas. Na literatura, há dados consideráveis sobre a superioridade do tratamento cirúrgico na perda de peso em longo prazo em relação ao tratamento clínico por meio de medicações, dietas e exercícios físicos.

Atualmente, os estudos vêm mostrando os benefícios da cirurgia bariátrica além da redução do peso, melhorando ou solucionando diversas morbidades associadas à obesidade, como o diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, síndrome metabólica, apneia obstrutiva do sono, câncer, entre outras. A redução do peso e resolução ou melhora das morbidades associadas à obesidade implicam diretamente na redução do risco cardiovascular e na redução da mortalidade.

Os dados utilizados nesta revisão bibliográfica foram retirados de artigos produzidos através de estudos observacionais realizados em longo prazo, análise de bancos de dados que concentram informações de centenas de centros de saúde e hospitais dos Estados Unidos, além de outras revisões bibliográficas. A grande maioria dos estudos comparam, ao longo de um determinado tempo, os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com aqueles que recebem ou não algum tipo de tratamento clínico.

Assim, fazendo-se uma análise dos resultados apresentados em cada artigo revisado observa-se uma redução média da mortalidade de 68% nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em relação àqueles que não foram operados. Em relação ao DMII, observou-se uma melhora média de 70,6% e uma resolução de aproximadamente 58% dos pacientes operados.

Ao analisarmos os dados referentes à melhora e resolução da hipertensão arterial nos artigos selecionados, notamos que houve uma melhora média de 71% e resolução da hipertensão arterial, em média, 52,5% dos pacientes submetidos à cirurgia. Em relação à hiperlipidemia, observou melhora nos índices lipídicos em torno de 72% dos pacientes. Outras duas morbidades analisadas entre os artigos, foram à melhora da síndrome metabólica em 96% dos pacientes e melhora da apneia obstrutiva do sono em 85,7% dos pacientes que receberam o tratamento cirúrgico da obesidade (34).

Os artigos revisados mostram através de seus estudos que os benefícios da cirurgia bariátrica nos pacientes operados também podem ser relacionados com as neoplasias em geral, apresentando uma redução em cerca de 60%.

A limitação desse artigo de revisão implica em um número pequeno de estudos citados referentes a morbidades como a síndrome metabólica e a apneia obstrutiva do sono, em contrapartida, com a vasta disponibilidade de artigos publicados referentes à mortalidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Outras limitações dignas de nota são as seguintes: o presente estudo não correlacionou o tipo de técnica cirúrgica empregada com os resultados das morbidades, para que assim, se pudesse chegar a uma conclusão da superioridade de uma técnica específica sobre as outras técnicas. Também não foi objetivo deste trabalho, detalhar como que a técnica cirúrgica influencia na melhora das morbidades apresentadas.

6. CONCLUSÃO:

Foi possível concluir, por meio da revisão da literatura realizada, que devido ao avanço da epidemia da obesidade, a cirurgia bariátrica vem sendo realizada cada vez mais. E que os benefícios da cirurgia bariátrica se mostram além da redução do peso. Notamos uma redução significativa da mortalidade e do risco cardiovascular. Estas reduções estão relacionadas com a melhora e resolução do diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemia e da Apneia obstrutiva do sono. A redução da mortalidade nos pacientes operados, também se correlaciona com a redução da incidência de alguns tipos de neoplasias, uma vez que, as neoplasias correspondem à segunda causa de morte nos pacientes obesos, ficando atrás das causas cardiovasculares.

Agradecimentos

Agradeço

À **Deus**, por diariamente iluminar e guiar a minha vida.

Aos meus pais, **Paulo Eduardo e Ana Márcia**, por serem os grandes responsáveis pela realização do sonho de me formar em Medicina.

À minha namorada, **Georgia Neves**, pela ajuda fundamental e paciência durante a realização deste trabalho. Aproveito o espaço para também agradecê-la por todo amor sincero e verdadeiro compartilhado desde o dia em que Deus a colocou em minha vida.

Ao meu orientador, **João Maria**, pela aceitação do convite em ser meu orientador e pela colaboração com a realização deste trabalho.

Referências

(1,4) BAHIA, RL; ARAÚJO, DZ. Impacto econômico da obesidade no Brasil. Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2014; 13(1):13-17

(2) LEITE, C. O perigo da obesidade e das doenças associadas ao excesso de peso. Casa Saudável/Jornal do Commercio, 11 outubro 2015. Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/o-perigo-da-obesidade-e-das-doencas-associadas-ao-excesso-de-peso>. Acesso em: 05 fevereiro 2017.

(3) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 358: Obesidade: magnitude do problema.

(5) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SINDROME METABÓLICA. Mapa da Obesidade. 2009. Disponível em <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>. Acesso em: 07 janeiro 2017.

(6) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 359: Fisiopatologia e problemas clínicos associados.

(7) LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANTI, C.; LOOMIS, D. et al. Body fatness and cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. The New England Journal of Medicine, N ENGL, Agosto 25, 2016. Special Report, p. 794-798.

(8) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 360: Tratamento clínico *versus* terapia cirúrgica,

(9, 10) DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016.

(11) SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. Cirurgia bariátrica e metabólica. Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-bariatrica-e-metabolica/#>. Acesso: 15 janeiro 2017.

(12) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SINDROME METABÓLICA. Cirurgia Bariátrica: a situação atual do Brasi. 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/coluna/cirurgia-bariatrica/cirurgia-bariatrica-a-situacao-atual-do-brasil>. Acesso: 23 dezembro 2016.

(13) CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM N 2.131/2015 Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131_2015.pdf. > Acesso em: 12 Dezembro 2016.

(14) LEITE, C. O perigo da obesidade e das doenças associadas ao excesso de peso. Casa Saudável/Jornal do Commercio, 11 outubro 2015. Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/o-perigo-da-obesidade-e-das-doencas-associadas-ao-excesso-de-peso>. Acesso em: 05 fevereiro 2017.

(15) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 363: Procedimentos cirúrgicos.

(16) ZEVE, J.L.M. ; TOMAZ, C.A.B. Cirurgia metabólica – Cura para diabete tipo 2. ABCD Arq. Bras. Cir. Dig. 2011;24(4): 312-317.

(17) SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. Técnicas cirúrgicas. Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-laparoscopica/)>. Acesso em: 23 dezembro 2016.

(18) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 367: *Bypass* Gástrico em Y de Roux.

(19) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 364: Laparoscopia de banda gástrica ajustável.

(20) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15,

p. 372: Exclusão Duodenal ou Duodenal *Switch.*

(21) SABISTON. Tratado de cirurgia. 19. Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 377: Resultados.

(22, 23) SJOSTROM, l.; NARBRO, K; SJOSTROM, D. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. The New England Journal of Medicine, N ENGL, Agosto, 23, 2007. Vol 358. N8.

(24) ASTI, E.; BANDERA, F.; BONAVINA, L. et al. Long-Term Effects of Bariatricac Surgery on Type II Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study with 5-Year Follow-Up. Springer Science+Business Media, New York, 2014.

(25, 34) GLENN, K. Lee; and YONG-MEI, Cha. Cardiovascular benefits of bariatric surgery. Elsevier, Trends in Cardiovascular Medicine, 2015.

(26) MONICA, Stethi, MD, MANISH, Parikh, MD. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Weight Management for Type 2 Diabetes. Elsevier, Advances in Surgery 49 (2015) 157-171.

(27) ALWIS, Ninmantha.; CARR, William.; MAHAWAR, Kamal. et al. Bariatric Surgery in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Springer Science+Business Media, New York, 2015.

(28) WILHELM, Sheila.; YOUNG, Jamie. et al. Effects of Bariatric Surgery on Hypertension: A Meta-analysis. Annals of Pharmacotherapy, 2014, Vol. 48(6) 674-682.

(29) AVIDOR, Yoav.; BUCHWALD, Henry.; BRAUNWALD, Eugene. Bariatric Surgery: A systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724-1737 (doi:10.1001/jama.292.14.1724).

(30) ASHRAFIAN, Hutan.; AHMED, Kamran.; GOODERHAM, Nigel.; et al. Metabolic Surgery and Cancer. American Cancer Society. Cancer Cancer 2011;117:1788–99.

(31) AUGER, Stephane.; CHRISTOU, Nicolas.; LIBERMAN, Moishe. et al. Surgery Decreases Long-term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. Annals of Surgery. Volume 240, number 3, September 2004.

(32) AFSHAR, Sorena.; LARA, Jose.; MATHERS, John. et al. The Effects of Bariatric Surgery on Colorrectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. Springer Science+Business Media, New York, 2014.

(33) MCGLYNN, Katherine.; YANG, Baiyu.; YANG, Hannah. et al. Bariatric Surgery and Liber Cancer in a Consortium of Academic Medical Centers. Spring Science+Business Media, New York, 2016.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

O cerebelo além da função motora: A propósito de um caso de Rombencefalosinapse.

The Cerebellum Beyond Motor Function: A Purpose of a Case of Rhomboencephalosynapsis.

Gabriel T. G. Habib

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Profª Drª Andréia de Santana S. Moreira

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: O envolvimento do cerebelo no processamento de funções não motoras de ordem superior, habilidades visuais e espaciais, linguagem expressiva, memória de trabalho e comportamento afetivo levam a novas perspectivas sobre o papel do cerebelo. A rombencefalosinapse é uma rara malformação do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada por ausência do vermis cerebelar devido a fusão na linha média dos dois hemisférios do cerebelo. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é apresentar um caso clínico de rombencefalosinapse e relacionar as manifestações clínicas observadas com as funções não motoras do cerebelo. **Materiais e métodos**: Trata-se de um relato de caso e uma revisão bibliográfica não sistemática. Realizado por meio de pesquisas em base de dados do PubMed e LILACS, além de livros didáticos para embasamento teórico. **Resultados:** Demonstra um relato de caso de uma enfermidade rara, fazendo referência à anamnese, exame neurológico, evolução e tratamento proposto. A revisão bibliográfica foi utilizada para discussão do caso. **Conclusão:** Esse trabalho demonstra aspectos relacionados às funções não motoras do cerebelo. Pouco estudados, os déficits dessas funções podem ser observados no paciente em questão com diagnóstico de rombencefalosinapse.

Palavras Chave: Cerebelo; Malformação Cerebelar; Rombencefalosinapse.

ABSTRACT

Introduction: The involvement of the cerebellum in the processing of higher order non-motor functions, visual and spatial skills, expressive language, working memory and affective behavior lead to new perspectives on the role of the cerebellum. Rhombencephalosynapsis is a rare malformation of the Central Nervous System (CNS), characterized by absence of cerebellar vermis due to fusion in the midline of the two hemispheres of the cerebellum. **Aim:** The objective of this work is to present a clinical case of rhobencephalosynapsis and to relate the clinical manifestations observed with the non-motor functions of the cerebellum. **Materials and Methods:** This is a case report and a non-systematic literature review. Made through searches in PubMed and LILACS database, in addition to textbooks for theoretical background. **Results:** Demonstrates a case report of a rare disease, referring to anamnesis, neurological examination, evolution and treatment. The bibliographic review was used to discuss the case. **Conclusion:** This work demonstrates aspects related to the non-motor functions of the cerebellum, little studied, the deficits of these functions can be observed in the patient in question with diagnosis of rhombencephalosynapsis.

Medical Subject Headings: Cerebellum; Rhombencephalosynapsis.

1.INTRODUÇÃO

Segundo Machado[1], a função do cerebelo geralmente se concentra sobre a coordenação motora, englobando, manutenção do equilíbrio e postura, controle do * tônus muscular, aprendizagem motora e controle dos movimentos voluntários, levando a um entendimento abrangente de suas funções motoras.

No entanto, nos últimos 20 anos, o envolvimento do cerebelo no processamento de funções não-motoras de ordem superior, habilidades visuais e espaciais, linguagem expressiva, memória de trabalho e comportamento afetivo levam a novas perspectivas sobre o papel do cerebelo no sistema nervoso segundo Tavano[2]. Ainda seguindo essa linha, Tavano[2] conclui que o cerebelo desempenha um papel importante no controle da informação sensorial, fornecendo adaptação às funções motoras e não motoras para executar a maioria das atividades que são exigidas no nosso cotidiano.

Estudos publicados recentemente também segundo Tavano[2], apontam evidências que o cerebelo não é limitado apenas às funções motoras, exercendo também funções não-motoras, relacionadas a funções cognitivas e afetivas. O que, de certa forma explica o motivo de pacientes com malformações cerebelares, terem déficits nos marcos de desenvolvimento, transtorno de déficit de atenção, além de transtornos de linguagem ainda segundo Tavano[2]. Segundo Bugalho[3], vários trabalhos também têm revelado déficits cognitivos nas principais ataxias espinocerebelosas (SCA) de transmissão dominante.

De acordo com Maria[4], há outras evidências das funções não motoras do cerebelo, como participação no processamento auditivo: o cerebelo participa de funções cognitivas relacionadas à audição, como geração verbal, atenção auditiva, memória auditiva, raciocínio abstrato, temporização, solução de problemas, discriminação sensorial, informação sensorial, processamento da linguagem e operações linguísticas. Como supracitado, Weaver[5] diz que existem diversos distúrbios e malformações envolvendo o cerebelo. O vigente trabalho aborda uma malformação cerebelar chamada de rombencefalosinapse. Essa enfermidade é caracterizada por ausência do vermis cerebelar devido a fusão na linha média dos dois hemisférios do cerebelo e dos núcleos dentados; e pode ser suspeitada no inicio do período fetal devido ao seu mau desenvolvimento do cerebelo.

2.OBJETIVOS

O trabalho tem por objetivo relatar caso clínico de malformação cerebelar, denominada rombencefalosinapse e alterações comportamentais e cognitivas apresentadas pelo paciente, promovendo o entendimento da comunidade científica, sobre as funções cerebelares, mostrando especificamente que o mesmo, apresenta funções pouco conhecidas, além das motoras.

3.MATERIAL E MÉTODOS

Relato de caso e uma revisão bibliográfica não sistemática para discussão do caso. Submetido e aprovado pelo Comitê de Ética pela Plataforma Brasil. As pesquisas foram realizadas nos sites PUBMED e LILACS com artigos de 1998 até 2017 sendo os mesmos em inglês e português com os seguintes descritores: Cerebellum; Malformação Cerebelar, Rhombencephalosynapsis. Utilizou-se livros didáticos na área de Neuroanatomia e Neurociência para uma abordagem mais adequada do assunto.

4.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1.ANATOMIA E FUNÇÕES

Para uma revisão da anatomia, o cerebelo está localizado na fossa posterior do crânio, separado do lobo occipital e hemisférios cerebrais pelo tentório do cerebelo. Ele está unido ao tronco encefálico por três pedúnculos cerebelares, bilateralmente, com fibras aferentes e eferentes conectando os mesmos. Lembrando que seu córtex é formado por substancia cinzenta e um centro denso de substancia branca. Além disso, o córtex é formado por inúmeras saliências

chamadas folhas do cerebelo. Por fim, macroscopicamente ele é dividido em dois hemisférios lateralmente, que são unidos pelo verme cerebelar medianamente, de acordo com Standring[6].

Para Engelhardt[7,] divididos em três lobos – floculonodular, anterior e posterior – que, por conseguinte, se subdividem em lóbulos – central, quadrangular, simples, semilunar rostral e semilunar caudal. Sua porção superficial é chamada de córtex, constituído por três camadas – molecular, Purkinje e granular – e subjacente ao córtex, temos a substância branca cerebelar. Profundamente, incluídos na substância branca, encontram-se os núcleos cerebelares – fastigial, globoso, emboliforme e denteado – recebendo colaterais das fibras pré-cerebelares e córtex cerebelar, enviando projeções para várias partes do encéfalo.

Como diz Machado[1,] levando em consideração os aspectos funcionais do cerebelo, temos suas principais vias extrínsecas se relacionando com o controle motor de diferentes formas. A manutenção do equilíbrio e postura, controlados principalmente pelo arquicerebelo, fazendo a contração dos músculos axiais e apendiculares. O tônus muscular, também é controlado pelo cerebelo, em que, os tratos córtico-espinhal e rubro-espinhal, têm importância para a sua manutenção. Outro aspecto importante é a aprendizagem motora: acredita-se que as fibras olivo-cerebelares, que chegam ao córtex cerebelar como fibras trepadeiras fazem sinapses diretamente com as células de Purkinje para executar tal função. E por fim, temos o controle dos movimentos voluntários e coordenação, envolvendo duas etapas sequenciais: o planejamento do movimento e a correção do mesmo. O planejamento do movimento é elaborado na zona lateral, a partir de informações trazidas, pela via córtico-pontocerebelar, de áreas de associação do córtex cerebral que expressam a 'intenção' do movimento. Uma vez iniciado, o movimento passa a ser controlado pela zona intermediária do cerebelo, através da via interpósito-tálamo-cortical.

4.2.MALFORMAÇÃO CEREBELAR

De acordo com Utsunomiya[8,] a rombencefalosinapse é uma anomalia cerebelar com hipogenesia verminiana ou agenesia que não está associado com hemisférios cerebelares desconectados, como no Dandy-Walker, síndrome de Joubert, ou disrafia tectocerebellar. Em vez disso, ele mostra fusão dos hemisférios do cerebelo, os pedúnculos cerebelares, e os núcleos dentados. O mau desenvolvimento do verme nesta anomalia é caracterizada por uma ausência da parte anterior (rostral) do vermis e uma deficiência da parte posterior (caudal) do vermis. Este resultado está em contraste com Dandy-Walker.

A primeira descrição de rombencefalosinapse foi publicada pelo Obersteiner em 1914 segundo Utsunomiya[8] e foi baseado em um exame pós-morte de um homem de 28 anos que morreu por suicídio. Dezoito casos adicionais, identificadas patologicamente, têm sido descritos na literatura até 1995. Ainda segundo Utsunomiya[8], desde 1991, 11 casos desta anomalia incomum têm sido revelados por ressonância magnética durante a vida como um quarto ventrículo em forma de diamante, em vez da normal forma crescente, o que é visto em cortes axiais, dentre outras alterações.

Essa anomalia foi vista em pais não consanguíneos na literatura, para Agut[9]. E segundo Mcauliffe[10], podendo ser diagnosticada por ressonância nuclear magnética ou ultrassom nos fetos, mas caracteristicamente diagnosticada no período pós-natal. Com o advento da ressonância magnética, menos diagnósticos são feitos após a morte, sendo o melhor exame diagnóstico, mas a ultrassonografia fetal faz a suspeita diagnóstica, depois das vinte e duas semanas de gestação segundo Weaver[5].

De acordo com Lent[11], pelo desenvolvimento embrionário, logo no primeiro mês de gestação quando o tubo neural se fecha, já se identificam as três vesículas que formam o Sistema Nervoso, sendo que no quarto mês, o cerebelo do embrião começa a parecer com o do adulto, mas as folhas se formarão mais tarde. “No embrião humano de quatro a cinco meses as principais estruturas anatômicas estão já constituídas.”[11]

Segundo Lent[11], o rombencefalo é formado como vesícula primitiva, originando posteriormente o meténcefalo, que por sua vez forma o cerebelo. Ele é formado do espessamento dorsal das placas alares, inicialmente como intumescimentos cerebelares, que crescem e se fundem no plano mediano, avançando sobre a metade rostral do quarto ventriculo se sobrepondo a ponte e bulbo. Em que alguns neuroblastos migram marginalmente para formar o córtex cerebelar, outros dão origem aos núcleos centrais e pontinhos, para Moore[12].

Dessa forma, Mcauliffe[10] acredita que a rombencefalosinapse resulte de um distúrbio cerebelar ocorrido em cerca de 33 dias de gestação por um provável defeito genético resultando em padrões de desenvolvimento anormal. FGF8 e Lmx1a e têm sido sugeridos como possíveis genes candidatos. Além disso, Weaver[5] acredita que alguns trabalhos acreditam que a rombencefalosinapse ocorra do vigésimo oitavo ao quadragésimo primeiro dia de gestação. E para Patel[14] ela se mostra como uma desordem no desenvolvimento do verme cerebelar com uma preservação das estruturas laterais, sendo melhor classificada como uma displasia focal

por alguns autores. Ela pode se manifestar tanto como uma malformação isolada da fossa posterior ou em associação com outras anomalias. Anormalidades relatadas em associação com são variáveis: hidrocefalia, ventriculomegalia, ventrículo ausente / rudimentar, ausência de septo pelúcido, tálamos fundidos, hipoplasia dos lobos temporais, agenesia do lobo posterior da hipófise, hipoplasia do hipocampo e várias sinostoses de suturas cranianas. Os distúrbios sistêmicos associados estão presentes nos sistemas cardiovascular, respiratório, sistema urinário e esquelético como segmentação da coluna vertebral, escoliose leve, genu valgo e polidactilia de acordo com Paprocka[15].

Segundo Mcauliffe[10] a apresentação clínica pós-parto é variável e também inclui ataxia, movimento da cabeça involuntária, atrasos no desenvolvimento e transtornos psiquiátricos. A morte ocorre na infância, embora existam relatos de sobrevivência até a idade adulta. O tratamento para uma criança afetada é de suporte, com uma ventriculostomia ou derivação ventricular para o alívio da hidrocefalia por estenose aquedutal.

Atualmente acumulam-se as evidências de que o cerebelo apresenta funções mais complexas do que apenas o controle da motricidade. Assim, atribui-se a ele a coordenação da aprendizagem motora e da memória de procedimentos, além de complexas funções sensoriais, emocionais e cognitivas.[12]

Alguns aspectos interessantes mostram a funcionalidade não-motora do cerebelo, sendo uma delas, a participação no processamento auditivo, sendo considerado importante na integração de estímulos sensoriais para Maria[4]. E a síndrome do mutismo cerebelar após neurocirurgia da fossa posterior, é um mutismo de forma transitória e hiperaguda, 2 a 7 dias após neurocirurgia, com labilidade emocional e outras manifestações associadas podem ocorrer, como a hipotonia, neuropatia craniana, disfunção orofaríngea e síndrome cerebelar afetiva e cognitiva, como foi citado no Consenso Islandês da Sociedade da Fossa Posterior em 2015.

Dessa forma, fazendo referência a Tavano[2], existe a relação muito clara entre malformações do verme cerebelar e atraso dos marcos do desenvolvimento, apesar de programas de reabilitação. Habilidades afetivas e cognitivas podem estar alteradas, assim como, pode ocorrer um déficit na linguagem. Não podendo deixar de lado as manifestações motoras como hipotonia e ataxia. E para Bugalho[3], assim como, esses pacientes podem ter um severo grau de retardo mental. Podemos citar também a participação, ainda pouco pesquisada, do cerebelo na fisiopatologia

de doenças como o autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e mais raramente a esquizofrenia.

5.RESULTADO-RELATO DE CASO

Paciente V.H.S., nascido em 12/05/2007, no momento com nove anos e oito meses de idade, solteiro, estudante, com nacionalidade brasileira e natural de Teresópolis. É trazido à consulta de neuropediatria com um ano e três meses de vida com a seguinte queixa principal: “bate a cabeça o dia todo e a noite toda”. Na história da doença atual mãe referia que o menor batia a cabeça o tempo todo, fazendo movimentos de tipo “não, não”, desde os quatro meses de idade. Tem importante estrabismo convergente à direita, segundo a mãe, teve cicatriz no fundo de olho. Em relação às condições de gestação e nascimento, mãe relatou infecção urinaria durante toda a gestação. O parto foi cesáreo com suspeita de sepse neonatal, fez dez dias de antibióticoterapia. Peso ao nascer: 3380 g, APGAR: 8/9, perímetro cefálico ao nascer: 34 cm. Na sua história patológica pregressa, houve uma internação aos quatro meses por irritabilidade extrema, pesquisa de meningite negativa. Mãe relata constipação intestinal. Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, demorou muito para sustentar a cabeça, sentou com um ano de idade e com um ano e três meses ainda não engatinhava, apenas se arrastava, sentava e levantava com apoio e também andava com apoio. Segundo seu histórico familiar, os pais não são consanguíneos e não há relato de doenças crônicas na família. Também apresenta história vacinal completa e teste do pezinho com traço falcêmico. Na história alimentar, mamava apenas dormindo, se alimentando mal.

Ao exame físico neurológico constatou-se o peso: 9300 g, comprimento: 82 cm e perímetro cefálico: 46 cm. Apresentava hipotonia generalizada, com reflexos profundos preservados. Sorria e interagia com o meio. Lalação estabelecida. Ficava de pé com apoio, se mantendo em posição de paraquedista. Sentava e se arrastava. Com reflexo córneo-palpebral positivo bilateralmente, estrabismo convergente à direita. Não foi possível fazer a avaliação do fundo de olho.

A impressão diagnóstica foi de um lactente com atraso global do desenvolvimento, com estrabismo convergente e suspeita de lesão cicatricial ao fundo de olho.

De acordo com a impressão diagnóstica, a primeira hipótese seria se tratar de infecção congênita do grupo TORCHS e foram solicitadas as sorologias, que mostraram o seguinte resultado: Citomegalovirus: IgG positivo, IgM negativo, Rubéola: IgG positivo, IgM negativo. Toxoplasmose: IgG negativo, IgM negativo.

E as sorologias maternas no pré-natal foram: Rubéola: IgG positivo, IgM negativo. Toxoplasmose: IgG positivo, IgM negativo.

Evolução clínica:

Paciente submetido até o momento à vinte e três consultas no ambulatório de neuropediatria, iniciou seu acompanhamento especializado com um ano e três meses e logo no mês seguinte o paciente estava em tratamento de uma pneumonia e fazendo fisioterapia motora, trazendo uma radiografia de crânio sem calcificações. Manteve seu quadro neurológico e como conduta foi solicitada uma ressonância magnética de encéfalo. Dez meses depois, veio a consulta com as mesmas queixas, trazendo o resultado da ressonância magnética que diagnosticou a Rombencefalosinapse (fusão dorsal dos hemisférios cerebelares). Após seis meses, começou a andar, apresentou uma melhora da hipotonia, mas sua marcha tinha base alargada, reflexos profundos sem alterações, além de manter o estrabismo convergente à direita. O exame neurológico era compatível com uma síndrome cerebelar decorrente da malformação diagnosticada e optou-se por reavaliações anuais. Com três anos e oito meses, inicia problemas comportamentais como agressividade e com agitação psicomotora, e apresentava muitas quedas de própria altura. Sem alterações na fala. Nesse intervalo, seu peso diminuiu sete quilos. Foi prescrito Periciazina 1% gotas, administrando 5 gotas à noite. Paciente não se adaptou ao medicamento passando a tomar pela manhã e à noite sem melhora do quadro, sendo assim substituído por Risperidona 0,5 mg pela manhã e à noite, com melhora do quadro de agressividade, e de seu déficit motor, mas ainda não frequentava à escola com quatro anos e dois meses. Seu quadro de agressividade e agitação foi piorando com o tempo e foi necessário aumentar a dose da medicação para 1 mg, duas vezes ao dia.Com cinco anos e três meses, já na escola, apresentava gagueira, e relatava não estar ouvindo bem no ouvido esquerdo. Ele diferenciava as cores, mas não sabia desenhar uma figura humana. Foi encaminhado para a APAE e solicitado Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico (BERA). Após seis meses, optou-se pela retirada gradual da Risperidona e início de carbamazepina 5 ml, duas vezes ao dia, na tentativa de estabilização do humor; porém apresentou piora importante do quadro de agressividade e também falta de apetite, prescrito quetiapina 25 mg associado ao

clonazepam, cinco gotas à noite. Com seis anos e cinco meses, apresenta melhora da agressividade, mas mantem a agitação psicomotora. Mãe relata que seu filho não come nada e assim se mostrou com perda ponderal importante, aspecto emagrecido, movimentos rotatórios da cabeça, hipotonia generalizada, marcha com base alargada e paralisia do nervo abducente à direita, na escola, seu aproveitamento é ruim, não conseguindo manter a atenção. Optou-se pela retirada do clonazepam e retorno para a Risperidona. Em julho de 2014, traz resultado do BERA revelando perda auditiva total do ouvido esquerdo e limiar auditivo de 45 dB em ouvido direito, em uso de aparelho auditivo desde então. Nesta época começa o seu acompanhamento no serviço de psiquiatria, que optou por prescrever Haloperidol vinte gotas pela manhã e Periciazina 1%, dez gotas no almoço. Em 2015, inicia seu acompanhamento no CAPSi, e continua fazendo terapias de reabilitação na APAE.

Atualmente, com nove anos de idade, o paciente mantêm quadro de hipotonia muscular generalizada, paralisia do nervo abducente e facial à direita, houve melhora do comportamento e coordenação motora grosseira. Seu aprendizado é muito prejudicado, sabendo escrever apenas o primeiro nome e identificando as letras do alfabeto. Persiste em tratamento medicamentoso com Risperidona 1 mg duas vezes ao dia, Periciazina 1% 25 gotas no almoço e Cloridrato de Prometazina 25 mg duas vezes ao dia. Mantêm acompanhamento irregular com o CAPSi e iniciou terapias com fonoaudióloga e psicóloga da APAE.

6.DISCUSSÃO

A rombencefalosinapse é uma malformação cerebelar rara que não tem relação com o gênero, onde mutações genéticas não têm sido encontradas e não há associação com cromossomos sexuais, segundo Mcauliffe[10]. Agut[9] reforça também a não consanguinidade dos pais, como uma informação importante. E podemos analisar que seu diagnóstico foi pela ressonância magnética, como descrito, o melhor exame para diagnóstico da rombencefalosinapse no momento para Mcauliffe[10]. Além disso, de acordo com Paprocka[15] seu quadro clínico é característico das doenças cerebelares, tanto manifestações motoras quanto as não-motoras vem de encontro com a literatura atual, mostrando um quadro de hipotonia generalizada, que pode ser acompanhado de ataxia e distúrbios cognitivos, do comportamento, audição e linguagem, com atraso no desenvolvimento global. O tratamento desse paciente, como mostram os

trabalhos atuais segundo Mcauliffe[10], são deliberadamente voltados para a amenização dos sintomas como o comportamento agressivo e suporte clinico. Pacientes que apresentam anomalias supra-tentoriais da linha média e hidrocefalia têm um pior prognóstico. No caso em questão, não há hidrocefalia não sendo necessário a colocação de derivação ventrículo peritoneal e não foram observados distúrbios cardiovasculares, esqueléticos ou renais, o que comumente pode ser visto para Mcauliffe[10].

7.CONCLUSÃO

Levando-se em consideração todos os aspectos mencionados, o cerebelo não se restringe às funções motoras, pois, todos os dados corroboram para uma diversidade de funções não-motoras ainda pouco exploradas. Apresentou-se um referencial teórico sobre uma malformação cerebelar rara e também de suas funções cognitivo-comportamentais para a devida correlação com o caso relatado. Propondo-se uma nova visão sobre essa estrutura do ponto de vista neurológico e contribuindo com isso, para um aprofundamento tanto da malformação quanto de todas as funções cerebelares.

8.AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora pelo suporte, correções e incentivos e pelo empenho dedicado à elaboração deste *trabalho.*

9.CONFLITO DE INTERESSES

Declaro que nesse trabalho não há conflito de interesses.

10.REFERÊNCIAS

1. Machado, A. Neuroanatomia funcional. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

2. Tavano, A. et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. Brain, august 2007, 130, 2646-60. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872929.

3. Bugalho, P. et al. Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais. Acta Med Port, fevereiro, 2006, 19, 257-68. Disponível em: http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/924/59

4. Maria, P. Participação do cerebelo no processamento auditivo. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2007, 73(2), 266-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992007000200019.

5. Weaver, J. Rhombencephalosynapsis: embryopathology and management strategies of associated neurosurgical conditions with a review of the literature. J Neurosurg: Pediatrics, march, 2013, 11, 320-6. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331215.

6. Standring, S. Gray's Anatomia. 40.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

7. Engelhardt, E. O cerebelo e suas principais conexões: estudo com tensor de difusão. Revista Brasileira de Neurologia, jul – ago – set, 2009, 45(3), 17-27. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2009/v45n3/a17-27.pdf.

8. Utsunomiya, H. et al. Rhombencephalosynapsis: Cerebellar Embryogenesis. AJNR Am J Neuroradiol, march 1998, 19:547-9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9541316.

9. Augut, T. et al. Rombencefalosinapsis, una rara alteración del desarrollo del cerebelo de fácil diagnóstico. Anales de pediatria, Barcelona, v. 81, n. 6, p. e3-e4, fev. 2014. Disponível em: <http://www.analesdepediatria.org>. Acesso em: 04 fev. 2017.

10. Mcauliffe, F. Rhombencephalosynapsis: prenatal imaging and autopsy findings. Wiley InterScience, april, 2008, 31, 542-8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18409180.

11. Lent, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais da neurociência. 1.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

12. Lent, R. Neurociência da Mente e do Comportamento. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

13. Moore, L. Embriologia clínica. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

14. Patel, S.; Barkovich, A. Analysis and Classification of Cerebelar Malformations. AJNR Am J Neuroradiol, august, 2002, 23, 1074-87. Disponível em: http://www.ajnr.org/content/23/7/1074.full.

15. Paprocka, J. Isolated rhombencephalosynapsis – a rare cerebellar anomaly. Polish Journal of Radiology, jan, 2012, 77(1), 47-9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802865.

Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Curso de Graduação em Medicina

Perfil epidemiológico dos pacientes acima de 60 anos portadores de HIV/AIDS acompanhados pelo programa DST/AIDS do município de Teresópolis/RJ entre 1988 e junho de 2016

Epidemiological profile of patients over 60 years of HIV / AIDS carried accompanied by the to the STD / AIDS program of the city of Teresópolis / RJ between 1988 and June 2016

Gabriela F. de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO - no ano de 2017.

Orientado por: Prof (a) Maria de Fátima S. M. Jorge
Co-orientado por: Prof (a) Erika C. O. Naliato

TERESÓPOLIS – RJ
2017

RESUMO

Introdução: A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Geralmente, a infecção pelo HIV provoca uma imunossupressão progressiva e uma desregulação imunitária. Essas alterações imunológicas acabam por resultar em infecções oportunistas, neoplasias e/ou manifestações, como a demência e trombocitopenia, que são condições definidoras da AIDS, quando na presença da infecção pelo HIV.

Objetivo: Conhecer o perfil epidemiológico da população idosa portadora de HIV/AIDS assistida pelo município de Teresópolis através do Programa DST/AIDS.

Método: Este estudo seccional trata-se de uma pesquisa quantitativa que avaliou informações contidas nas fichas de notificação/investigação de AIDS, entre 1988 e junho de 2016, no programa de DST/AIDS em Teresópolis/RJ.

Resultados: O HIV/AIDS atinge igualmente homens e mulheres na terceira idade. A maioria dos idosos acometidos pela doença pertence a raça branca e não há associação entre a afecção e a escolaridade ou ocupação dos pacientes, já que idosos de diferentes esferas socioeconômicas vivem com o vírus. Observou-se ainda que, quando é devidamente inserida no Programa DST/AIDS, esta população consegue melhorar sua qualidade e expectativa de vida.

Conclusão: Verificamos que o perfil epidemiológico dos idosos portadores de HIV/AIDS se assemelha ao da população mais jovem. Sendo assim, será cada vez mais necessário incluí-los nas estratégias públicas voltadas para tratamento de prevenção do HIV/AIDS a fim de reduzir a incidência da moléstia e melhorar a qualidade de seu tratamento também nessa faixa etária da população.

Descritores: Idosos, Vírus da Imunodeficiência Humana, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is an advanced clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection (HIV). HIV infection usually causes progressive immunosuppression and immune dysregulation. These immunological changes eventually result in opportunistic infections, neoplasias and / or manifestations, such as dementia and thrombocytopenia, which are defining conditions of AIDS when in the presence of HIV infection.

Aim: Know the epidemiological profile of the elderly population living with HIV / AIDS assisted by the city of Teresópolis through the STD / AIDS Program.

Method: This sectional study is about a quantitative research that evaluated the information contained in the AIDS notification / research records, between 1988 and June 2016, in the STD / AIDS program in Teresópolis / RJ.

Results: HIV / AIDS affects both men and women in old age. The majority of the elderly people affected by the disease belong to the white race and there is no association between the affection and the schooling or occupation of the patients, since the elderly of different socioeconomic spheres live with the virus. It was also observed that, when it is properly inserted in the DST / AIDS Program, this population manages to improve its quality and life expectancy.

Conclusion: We found that the epidemiological profile of the elderly with HIV / AIDS is similar to that of the younger population. Therefore, it will be increasingly necessary to include them in public strategies aimed at HIV / AIDS prevention treatment in order to reduce the incidence of the disease and improve the quality of its treatment also in this age group of the population.

Key-words: Elderly, Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Aging.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma pandemia, pois está presente em todos os continentes, acometendo homens e mulheres em todas as faixas etárias e representando um dos maiores problemas de saúde da atualidade. A doença corresponde ao estágio clínico mais avançado e grave da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Os indivíduos que por ventura são contaminados pelo vírus apresentam grave comprometimento do sistema imune, especialmente de diminuição dos linfócitos T $CD4^+$. (1)

O HIV-1 e o HIV-2 são membros da família *Retriviridae*, na subfamília do *Lentivírus*. Fazem parte do grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos, que necessitam da enzima Transcripitase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia do DNA, que pode então se infiltrar no genoma do hospedeiro. As partículas virais que iniciam a infecção estão geralmente no sangue, no sêmen e em outros fluidos corporais de um indivíduo contaminado. As vias de transmissão são: a relação sexual desprotegida, a transmissão vertical, a transfusão de sangue/hemoderivados, a infecção endovenosa por usuários de drogas, acidente com material biológico, transplantes e dialise, embora estas duas vias de transmissão sejam pouco frequentes atualmente. (1,2)

O início da infecção pelo HIV manifesta-se pela infecção aguda que se estende das primeiras semanas da infecção até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão). Nesta fase, o processo de replicação viral está acelerado e por isso a viremia está elevada, por isso o indivíduo torna-se altamente infectante. Clinicamente a infecção aguda pelo HIV pode caracteriza-se por febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia, artralgia, *rash* cutâneo maculopapular eritematoso, ulcerações mucocutâneas, envolvendo mucosa oral, esofágica e genital. Alguns pacientes ainda podem apresentar cefaleia, adinamia, fotofobia, perda de peso, náuseas e vômitos, neuropatia periférica e meningoencefalite asséptica. Esse conjunto de manifestações clínicas é denominado Síndrome Retroviral Aguda. Esta síndrome é autolimitada e caracteriza-se por viremia elevada, resposta imune intensa e queda rápida e transitória dos linfócitos $CD4^+$. Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis. (2, 3, 4, 5)

No segundo momento da doença, chamado de fase assintomática (ou latência clínica), o vírus está contido dentro dos tecidos linfoides, enquanto a diminuição dos

linfócitos T $CD4^+$ é corrigida pela reposição de células progenitoras linfóides. Os pacientes estão assintomáticos ou podem apresentar linfadenopatia generalizada persistente, plaquetopenia, anemia (normocrômica e normocítica) e leucopenia leves, além de infecções bacterianas, como infecções respiratórias ou mesmo tuberculose. Esta fase pode durar alguns meses ou anos. [1, 2, 4, 5]

Na fase sintomática inicial, o indivíduo infectado pelo HIV apresenta manifestações clínicas inespecíficos e de intensidade variável, tais como linfoadenopatia generalizada, febre, diarreia, astenia, sudorese noturna e perda de peso superior a 10%, além de processos oportunistas de menor gravidade, como candidíase oral. Nesta fase há uma elevação significativa da carga viral e a queda dos linfócitos T $CD4^+$. [1]

A AIDS corresponde ao agravamento da imunodeficiência provocada pela infecção pelo HIV, em que o paciente apresenta infecções oportunistas causadas por microrganismos que geralmente não são capazes de desencadear doença em pessoa com sistema imunológico íntegro. As doenças oportunistas associadas à AIDS são citomegalovirose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, tuberculose pulmonar atípica, salmonelose, pneumocistose, candidíase, meningite criptocócica, neurotoxoplasmose, histoplasmose, criptosporidiose e isosporíase. Os tumores mais frequentemente associados à AIDS são: Sarcoma de Kaposi, neoplasias intraepiteliais anal e cervical, e Linfomas não Hodgkin. [1,2,4,5]

No início da década de 80, a epidemia de HIV/AIDS estava restrita às regiões metropolitanas do Sudeste e do Sul do país. As principais vias de transmissão eram sexual, entre homens que fazem sexo com homens, sanguínea, por transfusão de sangue/hemoderivados e pelo uso de drogas injetáveis. Neste momento, as taxas de incidência e mortalidade cresciam de forma assustadora, já que não havia uma rede assistencial que acolhesse todos os indivíduos portadores de HIV. Com a melhora no controle da qualidade do sangue e hemoderivados, observou-se uma redução significativa de casos de HIV/AIDS entre transfundidos e hemofílicos. [1]

Na segunda metade da década de 80 e início dos anos 90, a transmissão por relação sexual desprotegida entre heterossexuais passou a ser a principal via de contágio pelo HIV, devido ao processo de heterossexualização e feminilização da doença. Nos anos seguintes, observa-se um processo de interiorização, pauperização e envelhecimento da epidemia. [1]

Em ambos os sexos, as maiores taxas de incidência encontram-se na faixa etária de 30 e 39 anos. Na faixa etária acima de 50 anos a taxa de incidência vem sofrendo significativo aumento. Com relação à raça/cor, não existe grande diferença nas taxas de incidência da doença entre os principais grupos étnicos que compõem o país. [1, 6]

No Brasil, o diagnóstico da infecção pelo HIV é feito a partir de exames laboratoriais ou testes rápidos, que detectam os anticorpos contra o vírus colhendo uma gota de sangue da ponta do dedo. Esses testes são realizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nas unidades da rede pública e nos Centros de Testagem Anônima (CTA). Além da coleta e da realização dos testes, esses centros são responsáveis pelo aconselhamento antes e após o teste, para facilitar a compreensão do resultado dos exames pelo paciente. [1]

O objetivo da terapia antirretroviral (TARV) é diminuir as taxas morbimortalidade da infecção, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV/AIDS e diminuição da transmissão do vírus. Quanto mais precoce o início do tratamento, maiores são as chances aumento dos níveis de linfócitos T $CD4^{+}$. [1]

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Identificar o perfil epidemiológico dos casos de infecção pelo HIV e AIDS em idosos assistidos pelo Programa DST/AIDS do município de Teresópolis/RJ, entre 1988 e junho de 2016, utilizando a ficha de notificação/investigação de AIDS, visando o desenvolvimento de ações para intervir no controle da doença, bem como a implementação de medidas de conscientização da população e prevenção de novos casos.

2.2 – Objetivos Específicos

- Identificar a faixa etária dos pacientes.
- Identificar o sexo dos pacientes.
- Verificar a raça/cor dos pacientes.
- Apontar o nível de escolaridade dos pacientes.
- Identificar a data de notificação dos pacientes.

- ❖ Verificar o município de residência dos pacientes.
- ❖ Apontar o tipo de ocupação dos pacientes.
- ❖ Verificar a via de transmissão do HIV.
- ❖ Identificar a evolução do caso de cada paciente.

3. MÉTODOS

É uma pesquisa quantitativa e descritiva, que utilizou como instrumento de coleta de dados a ficha de notificação/investigação de AIDS (pacientes com 13 anos ou mais) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em todos os pacientes notificados desta doença acompanhados pelo programa DST/AIDS do município de Teresópolis/RJ de 1988 e junho de 2016, objetivando avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com idade superior a 60 anos.

4. DESENVOLVIMENTO

Nas últimas décadas a população idosa vem crescendo de forma significativa devido à redução constante nas taxas de fecundidade e mortalidade, e ao aumento da longevidade proporcionada pelos processos de urbanização e industrialização, além do aumento da renda e dos avanças tecnológicos na área da saúde. Esses eventos ocorrem tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento, como o Brasil. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), indivíduos com 60 anos ou mais que vivem em países desenvolvidos são considerados idosos, enquanto nos países em desenvolvimento fazem parte desta população os indivíduos com 65 anos ou mais. Dados do Ministério da Saúde, baseados em estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), afirmam que atualmente existem aproximadamente 17,6 milhões de indivíduos com mais de 60 anos no Brasil. [6, 7, 8]

Mediante a necessidade da criação de dispositivos que atendessem as demandas da população idosa, políticas foram criadas nos últimos anos com o propósito de garantir a participação ativa dos idosos na sociedade (políticas de trabalho e integração social), o fornecimento de saúde e bem-estar na velhice (promoção do envelhecimento saudável) e a criação de ambientes favoráveis ao envelhecimento.[8] Dentre essas políticas, destaca-se o Estatuto do Idoso, além da Política Nacional de Atenção à Saúde do Idoso (PNASPI). O primeiro foi criado para regulamentar os direitos dos idosos, enquanto a segunda envolve os deveres dos setores responsáveis pelos serviços de saúde, cabendo a estes propiciar o livre acesso dos idosos à saúde, prestar assistência integral e realizar ações

que promovam, protejam e recuperem a saúde da população idosa. Entretanto, é possível observar que na prática estes dispositivos têm se mostrado falhos ao anularem a vivência da sexualidade destes indivíduos. Tal falha se reflete no aumento do número de casos de pessoas idosas com doenças sexualmente transmissíveis (DST), especialmente a AIDS, fazendo com que o envelhecimento envolva novas questões físicas, psicológicas emocionais e socioeconômicas.[9] É imprescindível que a sexualidade dos idosos se torne uma prioridade das políticas de saúde voltadas para esta população. O tradicional estereótipo da "velhice assexuada" precisa ser quebrado para que a função sexual seja vista como um componente essencial para a obtenção de sucesso no processo de envelhecimento. [8]

Atualmente, a infecção pelo HIV e desenvolvimento da AIDS apresentam caráter pandêmico, acometendo todas classes sócias, gêneros e faixas etárias. De acordo com informações do Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2016 do Ministério da Saúde, 136.945 casos de infecção pelo HIV foram notificados no país por meio do SINAN, entre o ano de 2007 e junho de 2016. O Sudeste foi a região que apresentou o maior número de casos da infecção, concentrando 52,1% casos. As regiões Sul, Nordeste, Centro Oeste e Norte apresentaram 21,1%, 13,8%, 6,7% e 6,3% do total de casos, respectivamente. Entre o ano de 1980 e junho de 2016, 842.710 casos de AIDS foram notificados no Brasil, sendo que 53,0% do total de casos da doença está concentrada na região Sudeste, 20,1% na região Sul, 15,1% na região Nordeste, 6,0% na região Centro Oeste e 5,9% na região Norte. [10]

Os fenômenos de heterossexualização, feminilização, pauperização e envelhecimento são os grandes responsáveis pela transformação do perfil da epidemia da infecção pelo HIV e da AIDS. Essas modificações evidenciam que não existem grupos de risco específicos para a contaminação pelo vírus (p.ex.: homossexuais, hemofílicos/transfundidos e usuários de drogas injetáveis), mas sim comportamentos de risco, como o sexo desprotegido, já que todas as fases da vida estão expostas à contaminação. [11]

No início da epidemia da infecção pelo HIV, a transfusão sanguínea correspondia ao principal fator de risco para a aquisição do vírus entre idosos, já que os métodos de triagem de doadores de sangue não eram tão rigorosos. Na atualidade, a maioria dos casos de HIV/AIDS em indivíduos com mais de 60 anos passou a estar associada ao contato sexual e ao uso de drogas injetáveis. [11] Mesmo que a sociedade atual apresente mudanças

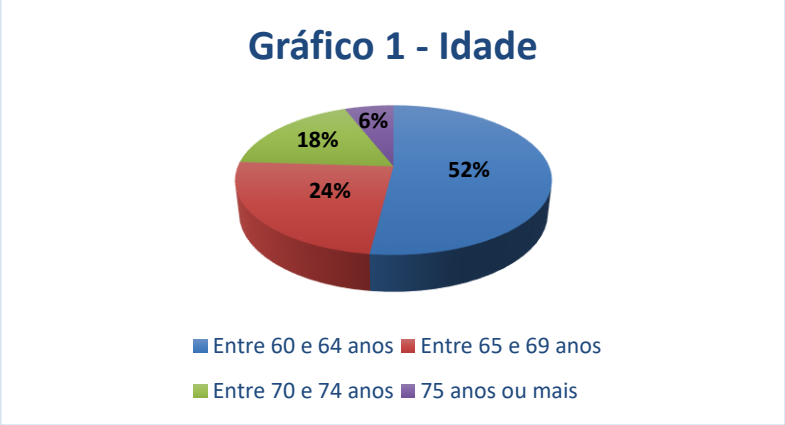
de valores, atitudes e comportamentos, tais como a aceitação do divórcio e do rematrimônio, a maior aceitação legal e social de estilos de vida não-heterossexuais e o estímulo à manutenção da vida sexual na terceira idade, ainda é evidente que a população idosa corresponde a uma das parcelas da sociedade mais vulneráveis às doenças sexualmente transmissíveis, já que os programas voltadas para a saúde sexual tem como público-alvo os adolescentes e jovens adultos, desconsiderando a vivência sexual dos idosos. [8]

A vulnerabilidade do idoso ao vírus envolve vários fatores predisponentes, entre eles: (1) o mito de que a terceira idade não mantem vida sexual ativa faz com que a sociedade e os profissionais de saúde não aventem a possibilidade de que os idosos possam ser acometidos por uma DST, negligenciando dessa forma a abordagem da sexualidade desses indivíduos e postergando a detecção da infecção pelo HIV/AIDS; (2) a ausência de informação sobre a doença, devido à inexistência de programas de saúde voltados para o esclarecimento e acolhimento desta parte da sociedade; (3) a pouca adesão ao uso de preservativo, devido às dúvidas quanto a eficiência e utilização do mesmo, à impossibilidade das mulheres de engravidar no período pós-menopausa, ao medo de comprometimento do desempenho sexual por parte dos homens, que ainda acham que o cuidado só se faz necessário em relações extraconjugais ou com profissionais do sexo; (4) os avanços da tecnologia que permitiram o advento de drogas de estimulação sexual, garantindo aos homens mais velhos uma melhor performance (tratamento da disfunção erétil) e às mulheres o tratamento da disfunção sexual feminina (reposição hormonal), foram essenciais para a melhora da qualidade da vida sexual da terceira idade sem necessariamente estar associado à prática do sexo seguro; e (5) comprometimento do estado imunológico tipicamente observado nos idosos, os tornam mais susceptíveis ao desenvolvimentos das fases mais avançadas da infecção, fazendo desta situação um grande desafio para os profissionais de saúde que precisam diferenciar os sinais e sintomas de doenças comuns na terceira idade (p.ex.: o mal de Parkinson, a doença de Alzheimer, diminuição do apetite e emagrecimento associado a quadros depressivos próprios da idade), das manifestações de doenças associadas à AIDS. [11, 12, 13, 14, 15, 16]

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

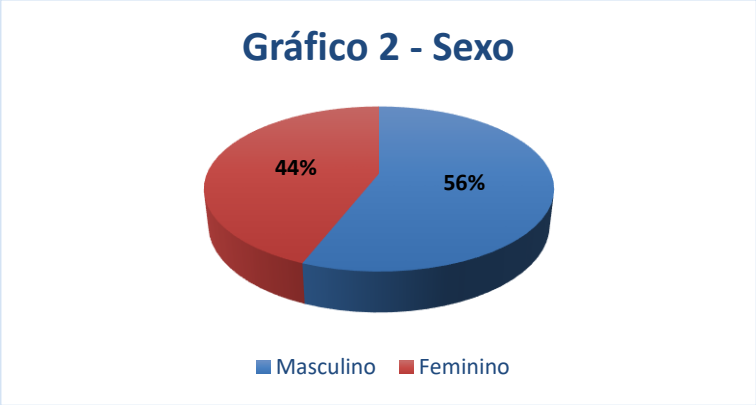
A caracterização do perfil epidemiológico dos 50 idosos assistidos pelo Programa DST/AIDS do Município de Teresópolis, entre 1988 e junho de 2016, foi realizada através da coleta de dados presentes na ficha de notificação/investigação de AIDS do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dados coletados foram a idade, sexo, raça/cor, escolaridade, data de notificação, município de residência, ocupação, via de transmissão e evolução.

Com relação à idade dos pacientes, as fichas de notificação foram divididas em quatros grupos: (1) aqueles que tem entre 60 e 64 anos; (2) aqueles que tem entre 65 e 69 anos; (3) aqueles que tem entre 70 e 74 anos; e (4) aqueles que tem 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes (52%) tem entre 60 e 64 anos (Gráfico 1). Este resultado é fortemente influenciado pelos recentes avanços farmacêuticos que provocaram a melhora da qualidade da vida sexual da terceira idade. Os idosos que tinham sua vida sexual limitada por alterações biológicas comuns da idade, tais como a disfunção erétil, nos homens, e disfunção hormonal, nas mulheres, tiverem seus problemas resolvidos por meio de tratamentos hormonais, vasodilatadores e próteses. Além disso, o incentivo ao envelhecimento saudável e ativo, também vem influenciando a terceira idade a manter sua vida sexual. Bailes da terceira idade e sites de relacionamento são importantes dispositivos para vivência sexualidade dos idosos.

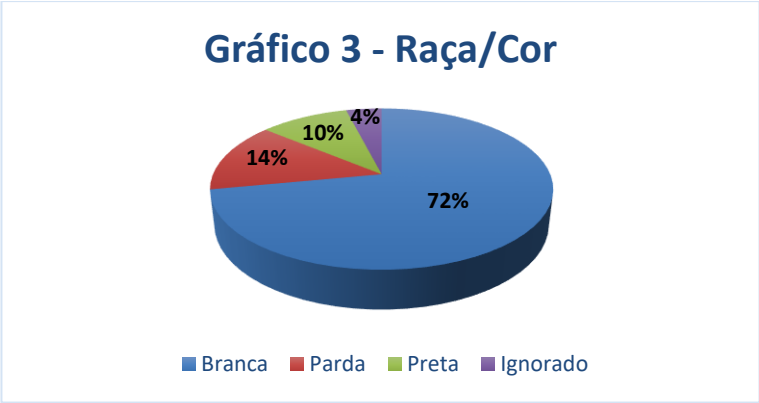


O gráfico 2 mostra que do total de idosos estudados, ocorre um predomínio sutil da quantidade homens mais velhos vivendo com HIV/AIDS. Estes dados demostram que a ideia da existência de grupo específico de risco para o HIV/AIDS, envolvendo

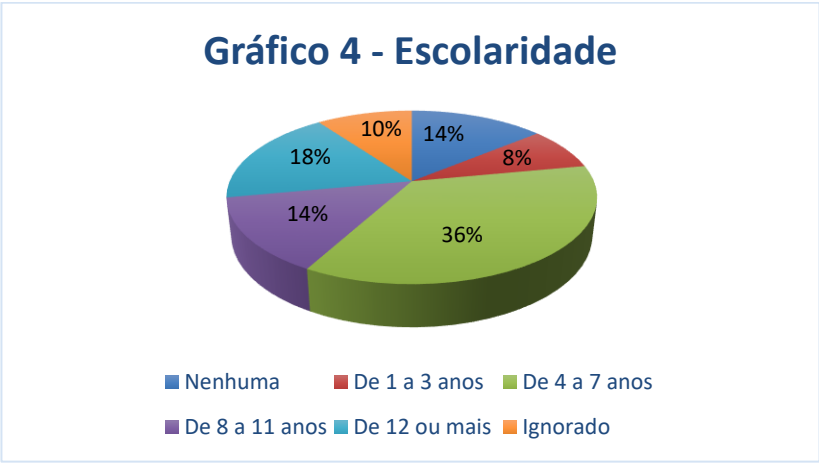
especialmente os homossexuais, é totalmente equivocada. Não há um grupo de risco para a doença, mas sim comportamentos de risco, como o sexo desprotegido, que colocam o indivíduo em situação de vulnerabilidade para com a infecção. Esses comportamentos impulsionaram os fenômenos de heterossexualização e feminilização da doença, refletidos no resultado supracitado.



Em relação à raça/cor, observa-se que 72% dos idosos se declara da cor branca, enquanto o restante considera-se pardo, negro ou ignorado (não declarou sua cor/raça). As informações estão representadas no gráfico 3. Embora a coleta de dados indique que os idosos que se declaram da cor/raça parda e preta sejam a minoria dos indivíduos com 60 anos ou mais assistidos pelo Programa DST/AIDS do município de Teresópolis, esse resultado pode refletir a falta de acesso da população parda e negra aos serviços de saúde mediante a um problema sociocultural do país, em que estes indivíduos não conseguem se inserir no sistema de saúde pública e, por isso, não são diagnosticados e muito menos tratados de suas enfermidades.

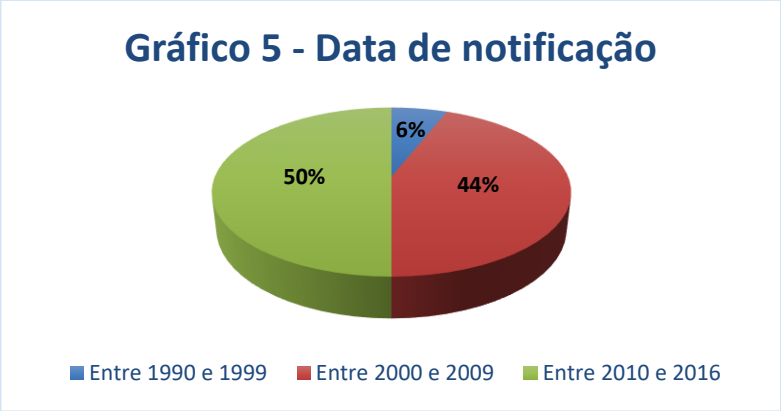


Quanto à escolaridade, observa-se que, mesmo havendo um predomínio de casos de HIV/AIDS em idosos com escolaridade entre 4 e 7 anos (ensino fundamental incompleto), a doença também atingiu de forma significativa indivíduos com mais anos de escolaridade, mostrando que a infecção pelo vírus e o desenvolvimento da AIDS não faz distinção entre pessoas com níveis de escolaridade distintos ou classes sociais, acometendo de forma democrática todos as esferas sociais (Gráfico 4).

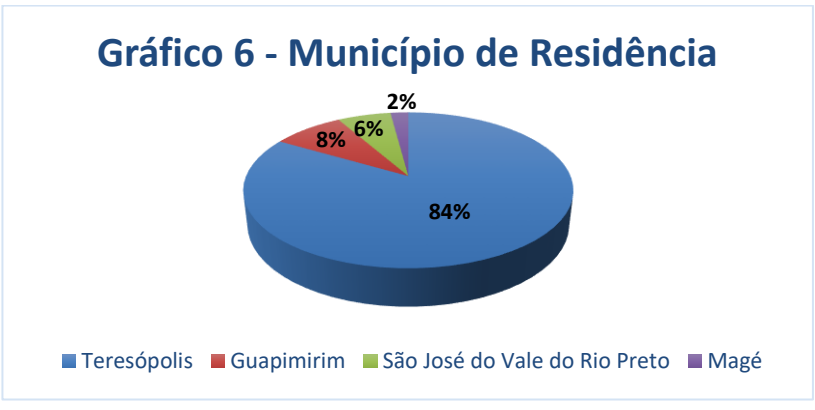


Com relação à data de notificação, 50% dos idosos tiveram seus casos notificados entre 2010 e junho de 2016 (Gráfico 5). Provavelmente este resultado reflete os avanços do Serviço de Vigilância Epidemiológica Municipal e seus esforços junto à Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis e ao Ministério da Saúde, de tornar mais eficiente o processo de diagnóstico e inserção do paciente soropositivo no Programa DST/AIDS para

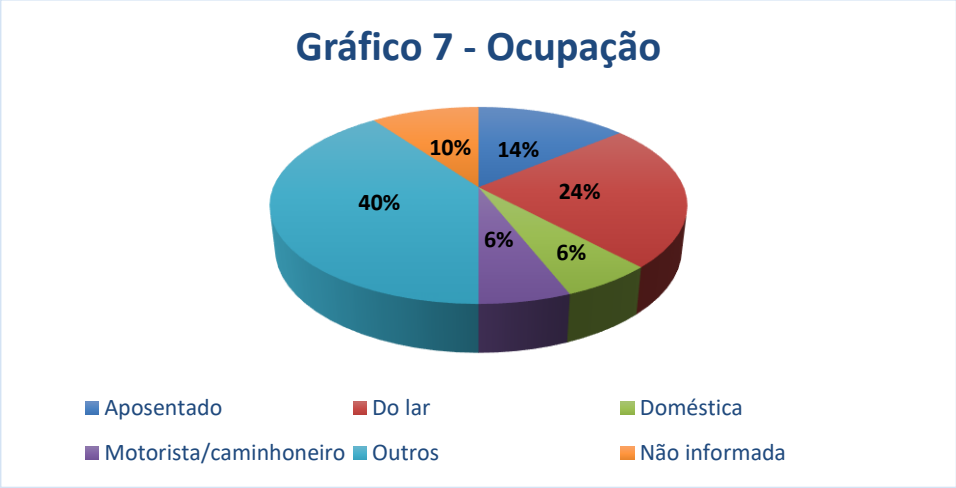
que o mesmo possa ser tratado e receber assistência o mais precocemente possível, com a finalidade melhorar a sua qualidade de vida.



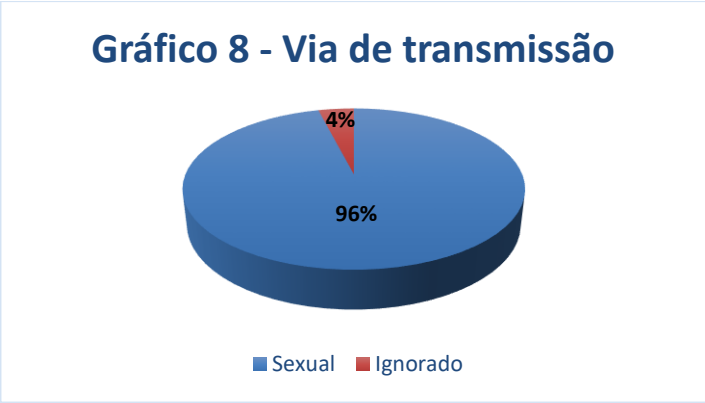
O gráfico 6 apresenta o município de residência dos 50 idosos acompanhados pelo Programa DST/AIDS do Município de Teresópolis. Do total de idosos, 80% reside no município de Teresópolis. Além de atender idosos residentes em Teresópolis, o programa acolhe idosos de munícipios vizinhos que não apresentam um estratégias voltadas para a saúde sexual da população idosa e/ou um Serviço de Vigilância Epidemiológica tão eficientes como os encontrados no município de Teresópolis.



Quanto à ocupação dos 50 idosos que tiveram seus dados coletados neste estudo, ficou evidente que não há relação direta entre o tipo de ocupação e a contaminação e desenvolvimento da doença, visto indivíduos que exercem as mais distintas profissões são acompanhas pelo Programa DST/AIDS. Desta forma, fica evidente que o HIV/AIDS acomete de forma generalizada indivíduos de todas esferas da sociedade (Gráfico 7).



Levando em consideração a via de transmissão do HIV, 96% dos idosos foram contaminados pelo vírus através da relação sexual desprotegida (Gráfico 8). O acentuado predomínio da via sexual como forma de transmissão do HIV está atrelado à ausência de uso de preservativo durante as relações sexuais, seja por dúvidas quanto a utilização e eficácia da camisinha, pela a confiança plena no parceiro (a), pelo medo do comprometimento da performance sexual ao fazer uso do preservativo e pela falta de conhecimento sobre as vias de transmissão do vírus.



Dos 50 idosos assistidos pelo Programa de DST/AIDS do município de Teresópolis, a maioria continuava viva até junho de 2016 (Gráfico 9), provavelmente por conta da adesão ao tratamento antirretroviral e ao acompanhamento pelo Programa DST/AIDS. Mesmo com o preconceito e os estigmas que envolvem os idosos soropositivos, estes se mantiveram vinculados ao programa e à terapêutica proposta.

6. CONCLUSÃO

Mediante ao intenso processo de envelhecimento da população mundial e do aumento significativo de casos de HIV/AIDS em indivíduos com 60 anos ou mais, este trabalho teve como principal objetivo conhecer o perfil epidemiológico dos idosos

acometidos pela infecção/doença atendidos pelo programa DST/AIDS do município de Teresópolis, bem como quais fatores os tornam vulneráveis a esta moléstia.

Com base nos dados oferecidos pelas fichas de notificação/investigação de AIDS do SINAN, ficou evidente que população idosa, que até poucas décadas atrás tinha sua vida sexual limitada por condições biológicas e morais, tornou-se mais ativa e com isso se expôs mais às doenças sexualmente transmissíveis. Esse processo foi acompanhado pela quebra do estereótipo dos indivíduos portadores de HIV/AIDS, principalmente pela maior liberdade sexual entre as mulheres mais velhas e pela maior aceitação ao divórcio e à naturalização de relações amorosas após os 60 anos. Ficou evidente também que todas as parcelas da população idosa são afetadas pela moléstia, independentemente da cor/raça, escolaridade e ocupação. Entretanto, quando estes idosos têm acesso aos serviços de saúde, em especial ao Programa DST/AIDS, eles têm a oportunidade de melhorar sua qualidade e expectativa de vida, sendo contemplados pelas propostas terapêuticas oferecidas pelo programa.

O cenário revelado por este trabalho mostra que é de suma importância a compreensão de que os idosos não são seres assexuados e que por isso é imprescindível a elaboração de estratégias de saúde pública que atendam à mais uma demanda da população idosa brasileira. Da mesma forma que existem dispositivos destinados a promover uma vida sexual saudável aos jovens e adultos, novos programas devem ser estabelecidos pelo Ministério da Saúde, baseados no Estatuto do Idoso e no PNASPI (Política Nacional de Atenção à Saúde do Idoso), com a finalidade retirar as pessoas mais velhas da vulnerabilidade frente as doenças sexualmente transmissíveis.

Para que novas estratégias de atenção à vida sexual saudável dos idosos sejam eficientes é essencial que toda a população idosa tenha acesso aos serviços de saúde. Os idosos não podem ser discriminados por se manterem sexualmente ativos ou por serem portadores de qualquer DST. Este estudo evidenciou que quanto mais precocemente o paciente idoso tiver acesso ao Programa DST/AIDS, mais eficiente será estratégia terapêutica proposta, garantindo ao mesmo melhora significativa da qualidade de vida.

.

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar agradeço a Deus que me concedeu a grande oportunidade de ingressar no curso dos meus sonhos e que a cada momento iluminou minha mente e guiou os meus estudos. Sem as bênçãos do Senhor jamais conseguiria progredir em meio a uma jornada tão árdua e nunca terminaria um trabalho de conclusão de curso de tamanha relevância para mim.

Agradeço também a minha família que desde o início me apoio na escolha do tema e no desenvolvimento deste trabalho, especialmente a minha mãe, Marta Elena, que esteve comigo a cada momento, escutando as minhas reclamações, corrigindo os meus erros e me acalmando nos momentos de angústia e medo. Sem o apoio dela tenho certeza que jamais conseguiria concluir este trabalho.

Não posso me esquecer dos meus amigos, Lara, Bruno, Jackson e Augusto, que me deram apoio incondicional durante todo o processo de confecção desta monografia.

Agradeço aos responsáveis pelo Departamento de Vigilância Epidemiológica e ao Programa de DST/AIDS do município de Teresópolis, que me receberam de braços abertos e foram tão gentis ao me concederem acesso aos dados das fichas de notificação/investigação do programa.

A todos vocês o meu muito obrigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
2. CERQUEIRA MBR. Idosos vivendo com HIV/AIDS: vulnerabilidade e redes sociais em Belo Horizonte (MG). Tese [Doutorado em Demografia]. Minas Gerais: Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.

3. KUMAR V, ROBBINS SL. Doenças do Sistema Imune. “In”: KUMAR V et.al. Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 235-49.
4. SAX PE, WALKER BD. Imunopatogenia da Infecção Pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. “In”: GOLDMAN L, AUSIELLO D. Cecil Medicina. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 2952-55.
5. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
6. MASCHIO MBM, BALBINO AP, DE SOUZA PFR, KALINKE LP. Sexualidade na terceira idade: medidas de prevenção para doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. Rev. Gaúcha Enferm. 2011;32(3):583-9.
7. SCHIMIDT TCGS, SILVA MJP. Percepção e compreensão de profissionais e graduandos de saúde sobre o idoso e o envelhecimento humano. Rev. Esc. Enferm. USP. 2012; 46(3): 612-7.
8. ZORNITTA M. Os novos idosos com aids e desigualdade à luz da bioética. Tese [Mestrado em Ciências na Área de Saúde Pública]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2008.
9. CASTROS SFF et al., Prevenção da AIDS em idosos: visão e prática do enfermeiro. Rev Ciên Saúde. set./dez. 2014; 7 (3): 131-40.
10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
11. GOMES SF, SILVA CM, Perfil dos idosos infectados pelo HIV/AIDS: Uma revisão. Vittalle, 2008; 20(1):107-22.
12. GARCIA GS et al. Vulnerabilidade dos Idosos frente ao HIV/AIDS: Tendências da Produção Científica Atual no Brasil. DST - J Bras Doenças Sex Trans, 2012; 24(3):183-8.
13. SANTOS AFM, ASSIS M. Vulnerabilidade das idosas ao HIV/AIDS: despertar de políticas públicas e profissionais de saúde no contexto de atenção integral: revisão da literatura. Rev. Bras. Geriatr Gerontol, 2011; 14(1):147-57.
14. ANDRADE HAS, SILVA SK, SANTOS MIPO. Aids em idosos: vivências dos doentes. Esc. Anna Nery (impr). 2010 out-dez; 14 (4):712-9.

15. PEREIRA GS, BORGES CI. Conhecimento sobre HIV/AIDS de participantes de um grupo de idosos, em Anápolis-Goiás. Esc. Anna Nery (impr.)2010 out-dez; 14 (4):720-5.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

GABRIELA FANEZZI STOLL

TÉCNICAS EM CIRURGIA BARIÁTRICA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES.

TECHNIQUES IN BARIATRIC SURGERY AND ITS MAIN COMPLICATIONS.

Trabalho apresentado como requisito para

obtenção de grau em medicina no Centro

Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

no ano de 2017.

Orientados: Prof. Carlos Pereira Nunes.

Co-orientador: Aluisio Stoll

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: A obesidade, é uma doença crônica de etiologia multifatorial que resulta da interação de vários fatores e tem como característica o acúmulo excessivo de gordura corporal. Seu tratamento abrange medicamentos, mudança dietética e exercícios físicos, porém alguns pacientes não respondem a ele e necessitam de uma intervenção mais eficaz, a cirurgia bariátrica.

Objetivos: Revisar as técnicas mais utilizadas atualmente para cirurgia bariátrica e metabólica junto com suas principais complicações envolvidas.

Métodos: Neste estudo realizou-se uma pesquisa de revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed, com os seguintes descritores: 1) Obesidade, 2) Cirurgia bariátrica e metabólica, 3) Técnicas em cirurgia bariátrica, 4) Gastroplastia em Y de Roux, 5) Gastrectomia vertical, 6) Banda gástrica ajustável, 7) Derivação Bílio-pancreática e 8) Complicações da cirurgia bariátrica.

Resultados: Foram selecionados 27 artigos que continham os descritores e a nova diretriz da ABESO. Foram revisadas as principais técnicas cirúrgicas utilizadas atualmente no Brasil e as principais complicações no pós-operatório.

Conclusões: O conhecimento sobre as técnicas em cirurgia bariátrica e metabólica e suas complicações devem ser de conhecimento do cirurgião, pois atualmente o tratamento cirúrgico é reconhecido como o mais eficaz para pacientes com obesidade mórbida.

Descritores: Cirurgia bariátrica e metabólica, obesidade mórbida, redução do peso corporal, complicações cirúrgicas.

Abstract

Introduction: Obesity is a chronic disease of multifactorial etiology that results from the interaction of several factors and is characterized by excessive accumulation of body fat. Its treatment includes medications, dietary change and physical exercise, however some patients do not respond to it and require a more effective intervention, the bariatric surgery.

Aim: To review the most commonly used techniques for bariatric and metabolic surgery along with its main complications.

Methods: In this study a bibliographic review was made out from the databases Scielo, LILACS and PubMed, with the following descriptors: 1) Obesity, 2) Bariatric and metabolic surgery, 3) Bariatric surgery techniques, 4) Roux –en – Y gastric bypass, 5) Sleeve gastrectomy, 6) Adjustable gastric banding, 7) Biliopancreatic divertion and 8) Complications of bariatric surgery.

Results: Were selected 27 articles that contained the descriptors and the new guideline of ABESO. Was reviewed the main surgical techniques currently used in Brazil and the main post operative complications.

Conclusion: The knowledge about the techniques in bariatric and metabolic surgery and its complications should be known by the surgeon, because currently the surgical treatment is recognized as the most effective for patients with morbid obesity.

Keywords: Bariatric and metabolic surgery, morbid obesity, reduction of body weight, surgical complications.

1) INTRODUÇÃO

A obesidade, é uma doença crônica de etiologia multifatorial que resulta da interação de fatores genéticos, ambientais, emocionais e estilo de vida, tendo como característica o acúmulo excessivo de gordura corporal[1-3].

Segundo a OMS é visto como um dos maiores problemas de saúde pública mundial, podendo trazer prejuízos a saúde dos indivíduos como também um aumento no valor do tratamento desta doença e de suas comorbidades as quais podemos citar: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doenças cardíacas, doença do refluxo gastroesofágico, oesteoartrite e alguns tipos de cânceres (mama, cólon, pâncreas e rim), entre outras[2,3]. Essas comorbidades aumentam a morbimortalidade na população com excesso de peso, sendo quanto menor a expectativa de vida maior o grau de obesidade. As comorbidades correspondem a 72% dos óbitos por doenças crônicas segundo VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) de 2014[3-7].

De acordo com o último levantamento oficial feito pelo IBGE de 2008/2009, já era visível o crescente número de casos de obesidade, a projeção para o ano de 2025 é que cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso, destes 700 milhões serão obesos. A obesidade e suas comorbidades representam 8% dos gastos da Saúde Pública[7,8].

A obesidade é definida principalmente pelo índice de massa corporal ou índice de Quetelet medido em kg/m^2 (IMC= peso/$altura^2$), este índice leva o nome do astrônomo belga que o definiu. O IMC reflete a carga corporal do indivíduo, porém não discrimina a massa magra da massa gorda e nem do peso ósseo. Apesar dessas brechas esse método é o mais aceito pela maioria das instituições no mundo para avaliação de excesso de peso e obesidade, sendo utilizado no rastreamento inicial[7,9,10].

Quadro 1 - IMC, classificação de obesidade e risco de comorbidades.

IMC (kg/m^2)	CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE	RISCO DE DOENÇAS
≤ 18,5	Baixo peso	Aumentado

18,5 – 24,9	Normal	Médio
25 – 29,9	Sobrepeso	Aumentado
30 – 34,9	Obesidade grau I (leve)	Moderado
35 – 39,9	Obesidade grau II (moderada)	Severo
≥ 40	Obesidade grau III (severa, grave ou mórbida)	Muitíssimo elevado

Fonte: Adaptada de Monteiro JC[9].

Há também outras formas de se rastrear o excesso de peso como a pesagem hidrostática, composição corporal por absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA), ressonância magnética e tomografia computadorizada, sendo estas de difícil acesso e elevado custo. Já a somatória das pregas cutâneas, ultrassonografia e a bioimpedância têm um acesso mais fácil e de menor custo. Para avaliar a obesidade central utilizamos a medida da circunferência abdominal que está relacionada com o aumento do risco cardiovascular, o ponto de corte em homens é quando seu valor ultrapassa 102 centímetros (cm) e nas mulheres 88 cm[7,11].

O tratamento da obesidade tem como objetivo, junto com a perda de peso, otimizar a saúde dos pacientes prevenindo e/ou melhorarando as comorbidades associadas. Inicialmente o tratamento é clínico e deve abranger dieta, exercícios físicos e modificação comportamental, envolvendo uma equipe multidisciplinar. Está indicado para pacientes com obesidade grau I e II. O tratamento farmacológico está indicado para pacientes com história de insucesso da intervenção na mudança do estilo de vida ou com história prévia de falha dietética (restrição calórica e exercícios físicos)[3,7].

No entanto vários pacientes não respondem ao tratamento clínico necessitando assim de uma intervenção cirúrgica. A cirurgia bariátrica consiste no tratamento cirúrgico e é realizado quando há falha documentada no tratamento clínico em casos de obesidade grave[3,6,7]. Ela visa a redução do peso, a melhora das comorbidades e aumento da qualidade e expectativa de vida dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Atualmente podem ser divididas em restritivas, disabsortivas e mistas[7].

2) MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica que engloba as técnicas realizadas para cirurgia bariátrica e metabólica reconhecidas pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). As buscas foram realizadas nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed, com indexadores em português e inglês. Os descritores utilizados foram: 1) Obesidade, 2) Cirurgia bariátrica e metabólica, 3) Técnicas em cirurgia bariátrica, 4) Gastroplastia em Y de Roux, 5) Gastrectomia vertical, 6) Banda gástrica ajustável, 7) Derivação Bílio-pancreática, 8) Complicações da cirurgia bariátrica. Ao finalizar as buscas, os artigos duplicados foram excluídos.

3) DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica e metabólica é utilizada no tratamento da obesidade e visa, além da redução do peso, a melhora das comorbidades e aumento da qualidade e expectativa de vida em pacientes obesos[5].

No Brasil a cirurgia bariátrica teve seu início na década de 70, com trabalhos do cirurgião Salomão Chaib na Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), com a técnica de derivações jejuno-ileais do tipo Payne. Já na década de 80, cirurgiões da FMUSP se depararam com técnicas derivadas do conceito de restrição gástrica como by-pass gástrico, gastroplastia horizontal e gastroplastia vertical com anel de polipropileno, incorporadas por Edwards Manson, cirurgião americano fundador da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Na década de 90 as técnicas de derivação bílio-pancreática de Scopinaro e o aprimoramento da derivação gástrica em Y de Roux mostraram-se mais seguras e com resultados mais consistentes, houve também uma substituição da gastroplastia vertical com anel de Mason pelo uso da banda gástrica ajustável. Nas derivações bílio-pancreáticas surgiu o "duodenal switch" de Hess e Marceau, mostrando-se uma técnica mais compatível com a fisiologia. Essas técnicas passaram a ser realizadas por vídeolaparoscopia nos anos seguintes. O termo metabólico foi incorporado há 6 anos devido a melhora das comorbidades[12,13].

De acordo com o Consenso Bariátrico da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, a cirurgia está indicada para pacientes com IMC acima de 40 kg/m^2, independente da presença de comorbidades e IMC entre 35 e 40 kg/m^2, na presença de comorbidades (diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática, estigmatização social e depressão) sendo necessário o paciente ter realizado tratamentos clínicos prévios por 2 ou mais anos e haver o insucesso ou recidiva do peso apesar dos cuidados médicos[3,14,15].

Está contraindicada para pacientes com limitação intelectual significativa sem suporte familiar, quadro de transtorno psiquiátrico sem tratamento ou controle, uso de álcool ou drogas ilícitas e doenças genéticas. Pacientes de 16 a 18 anos e maiores de 65 anos requerem um cuidado maior e avaliação minuciosa do risco-benefício levando em conta a evolução do desenvolvimento, no primeiro grupo é necessário também o consentimento dos responsáveis legais[1,3,7,15].

O Brasil está em segundo lugar mundial nas realizações de cirurgia bariátrica, com 80 mil procedimentos por ano. Na última década houve um crescimento de 300% no número de cirurgias e um decréscimo na taxa de mortalidade, devido ao avanço da medicina e das tecnologias envolvidas, não ultrapassando 0.15%[8,12].

O Conselho Federal de Medicina (CMF), através da resolução nº 1.766 de 13 de maio de 2005, alterada pela resolução nº 1.942 de 12 de fevereiro de 2010 e posteriormente alterada pela resolução nº 2.131 de novembro de 2015, estabelece, para o tratamento da obesidade mórbida, normas seguras. Nessas resoluções são descritos 3 mecanismos de funcionamento para indução da perda de peso[16]. O restritivo, que reduz o tamanho do estômago e limita a quantidade de alimento a ser ingerido, englobando as técnicas de banda gástrica ajustável e a gastrectomia vertical; o disabsortivo, que reduz a absorção de nutrientes pelo intestino, feito pela derivação

jejunoileal, porém atualmente está proscrita devido a complicações metabólicas e nutricionais a longo prazo; e o mistos, que promovem uma ação restritiva ao criar um reservatório gástrico menor combinado com a disabsorção do bypass proximal, sendo realizadas ou com um maior componente restritivo pela derivação gástrica em Y de Roux ou com maior componente disabsortivo com a cirurgia de Scopinaro ou duodenal switch[6,7,17].

Atualmente, no Brasil, são utilizadas 4 técnicas de cirurgias:

a) Bypass gástrico ou Gastroplastia em Y de Roux

Considerado o padrão ouro da cirurgia bariátrica, pode ser realizado via laparoscópica ou por laparotomia[18,19]. Visa reduzir o volume e a velocidade de esvaziamento gástrico. Realiza-se uma pequena bolsa de estômago junto à pequena curvatura gástrica, com ou sem um anel para calibrar a passagem do alimento. Secciona-se o jejuno à 50 cm a frente do ângulo de Treitz, sua parte distal é anastomosada com a bolsa gástrica e, a parte proximal do jejuno é anastomosada a 100 cm da anastomose gastrojejunal junto a alça da qual foi separada[18,20]. É indicada para pacientes obesos mórbidos e contraindicada para pacientes com dependência de drogas e álcool e para cirróticos. Tem como risco complicações, sendo as principais complicações fístula e obstrução intestinal[21]. A perda de peso esperada em média é de 40% do peso total[7].

Figura 1 – Bypass gástrico em Y de Roux. Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica[22].

b) Gastrectomia Vertical (Sleeve Gastrectomy)

Esta técnica consiste em ressecar cerca de 80 a 90% do estômago e com isto retira-se o fundo gástrico que produz uma substância chamada grelina, que está envolvida na alteração do apetite.

Caso o paciente necessite de uma perda de peso maior, ela pode ser associada em um segundo tempo cirúrgico, a uma Gastroplastia em Y de Roux ou um Duodenal Switch. O procedimento pode ser realizado via laparoscópica ou por laparotomia[23]. É indicado para pacientes obesos mórbidos, pacientes considerados de alto risco, candidatos a transplante renal e hepático e cirróticos Child A ou B, tem como contraindicação a doença do refluxo gastroesofágico[24]. Suas principais complicações pós-operatórias são fístulas, estenoses e ressangramento. É esperado uma perda de 30% do peso total[7,24].

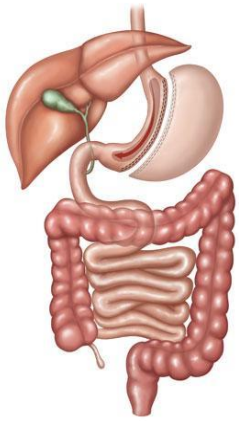


Figura 2 – Gastrectomia vertical. Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica[22].

c) Banda Gástrica Ajustável

Indicada para pacientes obesos mórbidos, consiste na introdução de uma prótese de silicone via laparoscópica na porção superior do estômago que com a injeção de líquido via percutânea em seu reservatório, tem seu diâmetro interno regulado[10,25]. É contraindicado para pacientes compulsivos por doces, dependentes de álcool e drogas e cirróticos. Suas complicações consistem no deslizamento da banda, rejeição da prótese, infecção, fístulas e embolia pulmonar. A perda de peso esperada em média é de 20% do peso total[7]. É necessário realizar o ajuste periódico da banda gástrica, que pode ser realizado ambulatorialmente.

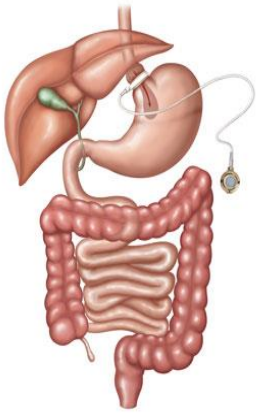


Figura 3 – Banda gástrica ajustável. Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica[22].

d) Derivação Bílio-pancreática: "Duodenal Switch"

Na cirurgia de derivação bílio-pancreática, descrita por Scopinaro, realiza-se uma gastrectomia subtotal, gerando um reservatório gástrico de 200 a 500 ml. Com a alça intestinal é realizada anastomose gastroileal em Y de Roux, com cerca de 200 cm, e possui um canal absortivo de 50 cm. O duodenal-switch, é outro método de derivação bílio-pancreática com algumas modificações técnicas. É realizado uma gastrectomia vertical, o que gera um reservatório gástrico menor, 100 a 150 ml. É realizado uma anastomose duodenoileal, com uma alça alimentar de 150 cm e um canal comum de 100 cm[10,26].

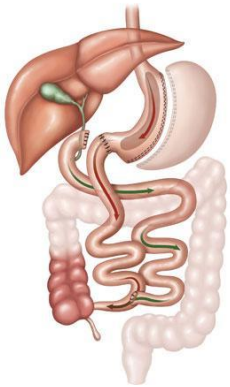


Figura 4 – Duodenal Switch. Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica[22].

Essa técnica gera grande perda do excesso de peso fazendo com que seja o procedimento de escolha para IMC acima de 50 kg/m^2, porém há um maior risco de desnutrição[10,27]. Tem como principais complicações desnutrição, diarreias, flatulência, infecção, fístulas e embolia pulmonar. A perda de peso esperada em média é de 45% do peso total.

Complicações na cirurgia bariátrica e metabólica:

Todo procedimento cirúrgico é passível de complicações assim, a cirurgia bariátrica e metabólica também possui complicações inerentes ao procedimento realizado. São divididas em precoces (1 a 6 semanas) e tardias (7 a 12 semanas), sendo que as taxas de complicações variam e as precoces são responsáveis pela maior mortalidade, porém este número se reduz quando há o diagnóstico precoce[4]. As principais complicações precoces são embolia pulmonar, fístula, hemorragia digestiva e infecção cirúrgica, já as principais complicações tardias são estenose, doença ulcerosa péptica, colelitíase, hemorragia digestiva, hérnias internas, hérnia incisional, bridas, dumping e complicações nutricionais[7,15,21].

A internação em UTI no pós-operatório de cirurgia bariátrica é rara, porém pode ser necessária quando há complicações do paciente ou operações que complicaram com muita perda sanguínea, instabilidade cardíaca e necessidade de intubação prolongada[28]. Entre as causas mais comuns de morte estão: fístula, TEP, sepse, eventos cardíacos e obstruções intestinais[1,29,30].

As complicações mais comuns são[7]:

a) Hemorragia/Sangramento:

Com menos de 48 horas após a cirurgia o sangramento pode ser originado da linha de sutura, que pode ser em cavidade abdominal ou em víscera com exteriorização por hemorragia digestiva ou da parede abdominal, com mais de 48 horas após a cirurgia o sangramento pode ser intraluminal[7]. Seu quadro clínico pode ser apresentado como hematêmese, melena, enterorragia, saída de sangue pelo dreno ou choque quando houver hemorragia intra-abdominal. O diagnóstico é feito pelos sinais de instabilidade hemodinâmica, hematócrito/hemoglobina seriados, toque retal e exames de imagem[33]. No tratamento devemos pegar um acesso venoso calibroso, suspender anticoagulante, iniciar a reposição volêmica, avaliar a necessidade do uso de hemoderivados e em caso de instabilidade hemodinâmica avisar o cirurgião imediatamente.

b) Infecção abdominal, fístula e sepse:

Tem como causa infecção originada do vazamento de conteúdo gástrico pela linha de grampeamento ou sutura realizadas na cirurgia[7,34]. Seu quadro clínico é representado por taquicardia, taquidispnéia, hipotensão, hipóxia, febre e diminuição do débito urinário em pacientes no pós-operatório recente de cirurgia bariátrica[30,34]. Seu diagnóstico pode ser feito

por tomografia computadorizada de abdome total com contraste oral e venoso, por raio X tipo EED (esôfago, estômago e duodeno) com contraste iodado e se houver dreno, por mudança na cor do débito por administração de azul de metileno. O tratamento inicial é feito com hidratação oral e suporte ventilatório, com necessidade de transferência para UTI.

c) Obstrução/Suboclusão intestinal:

Geralmente ocorro por hérnia interna, aderências, hérnia incisional e intussuscepção[7]. Seu quadro clínico consiste em dor pós-alimentar, do tipo cólica, persistente e recorrente em mesogástrio, com irradiação para o dorso. A obstrução intestinal em pós-operatório de cirurgia bariátrica pode ocorrer sem vômitos, sem distensão abdominal e ausência de níveis hidroaéreos no raio X abdominal. O diagnóstico é feito por tomografia computadorizada de abdome total com contraste oral e venoso, raio x de abdome (decúbito e ortostase) e raio x de tórax (póstero-anterior e perfil)[33]. No tratamento inicial são realizadas medidas de suporte até a chegada do cirurgião para avaliação de urgência.

d) Tromboembolismo Pulmonar:

Causado pela obstrução do fluxo sanguíneo pulmonar, podendo ser leve (periférica) ou grave (central)[7]. Pelo alto risco o diagnóstico e o tratamento devem ser o mais precoce possível[30]. O quadro clínico é marcado pela dispnéia súbita e persistente com ou sem dor torácica, taquipnéia de intensidade variável e taquicardia com hipotensão. Os sinais de trombose venosa de membros inferiores podem não ser clinicamente aparentes. Seu diagnóstico é realizado por uma angiotomografia de tórax com contraste venoso[32]. O tratamento é feito com medidas de suporte e internação em UTI e com anticoagulação[34,35].

e) Deficiências nutricionais:

As alterações anatômicas e fisiológicas alteram a absorção nutricional dos pacientes bariátricos, podendo levar a sua deficiência que pode colocar em risco a perda de peso. Com isso, a prevenção da deficiência de vitaminas e minerais com a suplementação é de suma importância[7,31]. Quando há carência dessas substâncias os achados são: queda do estado geral, desnutrição proteica, dermatites, pele seca e edema (hipoalbuminemia)[31].

O tratamento consiste em suporte clínico, rotina laboratorial e admissão hospitalar para terapia nutricional.

Tabela 1 – Prevenção nutricional.

Suplemento	Dosagem
Tiamina (Vitamina B1)	20 a 30 mg/dia 100 mg/3 vezes ao dia parenteral (Síndrome de Wernick)
Vitamina B12	350 μg/dia forma cristalina oral 5000 μg/trimestral (IM)
Vitamina D_3 (25 hydroxy-vitamina D)	800-1000 IU/dia
Vitamina A	10.000 UI/dia
Cálcio (carbonato)	1500 mg/dia
Ferro (quelatos ou sulfato ferroso)	200 a 400 mg de sulfato ferroso por dia Doses maiores para mulheres em idade reprodutiva.
Ácido Fólico	400 μg/dia Multivitamínicos Doses maiores para mulheres em idade reprodutiva

Fonte: Adaptada de Bordalo LA, Sales Teixeira TF, Bressan J, Mourão DM. Cirurgia bariátrica: como e por que suplementar[31].

4) CONCLUSÃO

A cirurgia bariátrica e metabólica, apesar de ser um método com riscos de complicações, é atualmente reconhecida como o tratamento mais eficaz para pacientes com obesidade mórbida. Porém são necessários cuidados contínuos para se evitar o reganho de peso como: dieta, exercícios físicos e suplementação vitamínica. Com o passar do tempo, mais estudos evidenciam que é o único tratamento com taxas significativas de remissão ou controle das

comorbidades associadas a obesidade. No início do ano de 2017, a vídeolaparoscopia foi incorporada nos procedimentos de cirurgia bariátrica pelo SUS, pela portaria de nº 5 no Diário oficial da União. Além disso a ANVISA aprovou o registro de um novo medicamento para o tratamento da obesidade, a lorcaserina, seu mecanismo de ação pela ativação dos receptores específicos de serotonina subtipo 5-HT2c localizados no hipotálamo, porém ainda não está sendo comercializado. Por fim, a técnica a ser utilizada deve ser eleita pelo cirurgião, embasado nas informações sobre seu mecanismo de ação, riscos e resultados.

Bibliografia:

1. Delgado PM, Lunardi AC. Complicações respiratórias pós-operatórias em cirurgia bariátrica: revisão da literatura. Fisioter e Pesqui [Internet]. Universidade de São Paulo; dezembro de 2011 [citado 7 de dezembro de 2015];18(4):388–92. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-29502011000400016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

2. Stoll A, Silva JC, Von Bahten LC, Gugelmin G, Vedan AB, Souza BV de. O efeito em curto prazo do bypass gástrico sobre pacientes obesos diabéticos. Rev Col Bras Cir [Internet]. Colégio Brasileiro de Cirurgiões; fevereiro de 2013 [citado 19 de novembro de 2015];40(1):11–5. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912013000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

3. Costa ACC, Ivo ML, Cantero W de B, Tognini JRF. Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica. Acta Paul Enferm [Internet]. Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo; fevereiro de 2009 [citado 7 de dezembro de 2015];22(1):55–9. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

4. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. Bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. JAMA Surg [Internet]. março de 2014 [citado 27 de novembro de 2015];149(3):275–87. Recuperado de:

http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3962512&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

5. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH, J B, HW M, et al. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. JAMA [Internet]. American Medical Association; 20 de abril de 2005 [citado 1 de fevereiro de 2017];293(15):1861. Recuperado de: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.15.1861

6. Bennett JMH, Mehta S, Rhodes M. Surgery for morbid obesity. Postgrad Med J [Internet]. BMJ Group; janeiro de 2007 [citado 1 de fevereiro de 2017];83(975):8–15. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267672

7. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 2016;(4ª edição).

8. ABESO - Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2017]. Recuperado de: http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade

9. Monteiro J. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: Halpern, A, Matos, AFG, Suplicy H, organizador. Obesidade. São Paulo: Lemos; 1998. p. 31-54 .

10. Fontana MA, Wohlgemuth SD. The surgical treatment of metabolic disease and morbid obesity. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. março de 2010 [citado 9 de dezembro de 2015];39(1):125–33. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202585

11. Screening for Obesity in Adults: Recommendations and Rationale. Ann Intern Med [Internet]. American College of Physicians; 2 de dezembro de 2003 [citado 1 de fevereiro de 2017];139(11):930. Recuperado de: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00012

12. História da CBM e técnicas cirúrgicas [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2015]. Recuperado de: http://www.sbcbm.org.br/wordpress/pagina-exemplo/historia-da-cirurgia-bariatrica/

13. Ramos AC. ABESO - Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [Internet]. 2016 [citado 20 de fevereiro de 2017]. Recuperado de: http://www.abeso.org.br/coluna/cirurgia-bariatrica/cirurgia-bariatrica-a-situacao-atual-do-brasil

14. CONSENSO BARIÁTRICO BRASILEIRO [Internet].http://www.sbcb.org.br/imagens/pdf/consenso_baraitrico_brasileiro.pdf. 2006 [citado 7 de dezembro de 2015]. Recuperado de: http://www.sbcb.org.br/imagens/pdf/consenso_baraitrico_brasileiro.pdf

15. Fandiño J, Benchimol AK, Coutinho WF, Appolinário JC. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul [Internet]. Sociedade de Psiquiatria do Rio Grande do Sul; abril de 2004 [citado 20 de novembro de 2015];26(1):47–51. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082004000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

16. Brasil. RESOLUÇÃO CFM No 2.131/2015 de 12 de novembro de 2015. Normas Seguras para Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida. Brasília 29 de janeiro 2016: Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]; p. Seção I, 287.

17. Zeve J, Novais P, Júnior N. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. Ciência & Saúde. 2012;5(2):132–40.

18. Fisher BL, Barber AE. Gastric bypass procedures. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. fevereiro de 1999 [citado 9 de dezembro de 2015];11(2):93–7. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102217

19. Cottam DR, Nguyen NT, Eid GM, Schauer PR. The impact of laparoscopy on bariatric surgery. Surg Endosc [Internet]. maio de 2005 [citado 9 de dezembro de 2015];19(5):621–7. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759195

20. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Endocrine Society; 2 de junho de 2004 [citado 1 de outubro de 2015];89(6):2608–15. Recuperado de: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2004-0433?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&

21. Stoll A, Rosin L, Dias MF, Marquiotti B, Gugelmin G, Stoll GF. EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS. Arq Bras Cir Dig [Internet]. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; 2016 [citado 4 de dezembro de 2016];29Suppl 1(Suppl 1):72–4. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683781

22. Sociedade Braselieira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. [Internet]. [citado 30 de novembro de 2015]. Recuperado de: http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-laparoscopica/

23. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. Surg Obes Relat Dis [Internet]. janeiro de [citado 1 de novembro de 2015];5(4):469–75. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632646

24. Jirjoss E. Consenso internacional de especialistas em sleeve gástrico baseado na experiência de mais de 12.0000 casos operados. Panor Int Rev Assoc Med Bras. 2012;58(5):514–5.

25. Kuzmak L. A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. Obes Surg [Internet]. dezembro de 1991 [citado 9 de dezembro de 2015];1(4):403–8. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10775942

26. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World J Surg [Internet]. setembro de 1998 [citado 9 de dezembro de 2015];22(9):947–54. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717420

27. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. Br J Surg [Internet]. setembro de 1979 [citado 9 de dezembro de 2015];66(9):618–20. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497645

28. Hamad G. Bariatric surgery: Postoperative and long-term management of the uncomplicated patient. UpToDate. 2014;

29. Mason EE, Renquist KE, Huang Y-H, Jamal M, Samuel I. Causes of 30-day bariatric

surgery mortality: with emphasis on bypass obstruction. Obes Surg [Internet]. janeiro de 2007 [citado 9 de dezembro de 2015];17(1):9–14. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355762

30. Stol A, Gugelmin G, Lampa-Junior VM, Frigulha C, Selbach RA. Complicações e óbitos nas operações para tratar a obesidade mórbida. ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo) [Internet]. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva - CBCD; dezembro de 2011 [citado 7 de dezembro de 2015];24(4):282–4. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202011000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

31. Bordalo LA, Sales Teixeira TF, Bressan J, Mourão DM. Cirurgia bariátrica: como e por que suplementar. Rev Assoc Med Bras [Internet]. Associação Médica Brasileira; janeiro de 2011 [citado 2 de dezembro de 2015];57(1):113–20. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100025&lng=en&nrm=iso&tlng=es

32. Monkhouse SJW, Morgan JDT, Norton SA. Complications of bariatric surgery: presentation and emergency management--a review. Ann R Coll Surg Engl [Internet]. Royal College of Surgeons of England; maio de 2009 [citado 6 de março de 2017];91(4):280–6. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344551

33. Acquafresca, Pablo A. Palermo, Mariano. Rodula, Tomas, Duza, Guilhermo E. Serra E. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PRECOCES APÓS BYPASS GÁSTRICO: REVISÃO DA LITERATURA. ABCD Arq Bras Cir Dig [Internet]. 2015 [citado 6 de março de 2017];28:74–80. Recuperado de: http://www.scielo.br/pdf/abcd/v28n1/pt_0102-6720-abcd-28-01-00074.pdf

34. Bult MJF, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. Eur J Endocrinol [Internet]. European Society of Endocrinology; fevereiro de 2008 [citado 6 de março de 2017];158(2):135–45. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230819

35. Sanches GD, Gazoni FM, Konishi RK, Guimarães HP, Vendrame LS, Lopes RD. Cuidados intensivos para pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB; junho de 2007 [citado 7 de dezembro de 2015];19(2):205–9. Recuperado de:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Tipo Histológico do Câncer Gástrico mais prevalente no Hospital das Clínicas de Teresópolis-RJ

Histological Type of Gastric Cancer most prevalent in the clinic hospital Teresópolis-RJ

Garjego Fontes de Ornelas

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Professor Carlos Pereira Nunes.

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

O Câncer gástrico vem caindo em prevalência nas ultimas décadas, mas ainda é importante causa de morte no Brasil. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum de neoplasia gástrica, representando quase totalidade dos casos. O Câncer gástrico não tem uma única causa, e é determinado pela junção de diversos fatores de risco.

Objetivo: o objetivo desse estudo foi avaliar qual o tipo histológico mais prevalente do Câncer Gástrico no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano no período de julho de 2014 a julho de 2016.

Metodologia: A pesquisa incluiu 1406 endoscopias digestivas altas realizadas no período de julho de 2014 a julho de 2016, das quais 100 foram indicadas biópsias e a partir desse dado foi estudado tipo histológico mais comum nas biópsias que confirmaram a neoplasia gástrica e relacionado com idade e sexo.

Resultados: Foi confirmado Câncer Gástrico em 15 biópsias, das quais mais de 90% foi Adenocarcinoma. Desses o tipo intestinal foi o mais prevalente na população estudada, representando 71,42% dos adenocarcinomas.

Conclusão: Conclui-se que das neoplasias de estômago os Adenocarcinomas compõem a grande maioria do total de neoplasias atendidas no serviço e que o tipo intestinal é o mais prevalente.

Palavras-chave: Câncer gástrico; Tipo histológico; Adenocarcinoma.

ABSTRACT

Gastric cancer has been falling in prevalence in recent decades, but it is still an important cause of death in Brazil. Adenocarcinoma is the most common histological type of gastric neoplasia, representing almost all cases. Gastric cancer does not have a single cause, and is determined by the combination of several risk factors**.**

Aim: The purpose of this study was to evaluate the most prevalent histological type of Gastric Cancer in the Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano from July 2014 to July 2016.

Methodology: The study included 1406 endoscopies, of which 100 biopsies were indicated and from this data the most common histological type was studied in biopsies that confirmed gastric neoplasia and related to age and sex.

Results: Gastric Cancer was confirmed in 15 biopsies, of which more than 90% were Adenocarcinoma. Of these the intestinal type was the most prevalent in the studied population, representing 71.42% of the adenocarcinomas.

Conclusion: It is concluded that of the neoplasias of the stomach the Adenocarcinomas make up the great majority of the total of neoplasias attended in the service and that the intestinal type is the most prevalent.

Keywords: Gastric cancer; Histological type; Adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

Apesar de vir caindo em prevalência nas ultimas décadas [1,2] o Câncer Gástrico continua como importante causa de morte no Brasil [2]. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum e representa cerca 95% de todos os cânceres gástrico,[2,3] e pode ser de dois tipos histológicos de acordo com a classificação de Lauren: intestinal ou difuso. O tipo intestinal é mais comum em pacientes do sexo masculino e em idades mais avançadas [1,4] ,enquanto o tipo difuso é relativamente mais frequente em pacientes mais jovens, sem predomínio de gênero. Além disso, o tipo difuso é de pior prognóstico em relação ao tipo intestinal [1,4,5]. As neoplasias gástricas acontecem mais nos homens, entre os 50 e 70 anos, com pico por volta dos 70 anos [1,3,4]. O Câncer gástrico não tem causa específica e é determinado pela junção de diversos fatores de risco como: infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*; idade acima dos 50 anos; sexo masculino; dieta com alto teor de sal e consumo de alimentos conservados que contêm nitrosaminas; tabagismo; baixo nível socioeconômico; relação com outras patologias gástricas como gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, pólipo adenomatoso do estômago, gastrite hipertrófica gigante. [2,3,6]. O objetivo desse estudo é estimar qual o tipo histológico mais prevalente do câncer gástrico em pacientes submetidos à biópsia gástrica no serviço do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano.

OBJETIVOS

O objetivo desse estudo é estimar qual o tipo histológico mais prevalente do câncer gástrico em pacientes submetidos à biópsia gástrica no serviço do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) no período de julho de 2014 a julho 2016 e relacionar cada tipo histológico com sexo e idade para assim poder concluir qual a média de idade de apresentação dos diversos tipos histológicos e em qual sexo é mais comum.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e de caráter retrospectivo realizado no HCTCO no período de julho de 2014 a julho de 2016. A população estudada é composta por todos os pacientes que foram submetidos a biópsia gástrica após passarem por endoscopia digestiva alta (EDA) no HCTCO no período citado acima.

De todas as biópsias realizadas no período foram analisados quais confirmaram neoplasia gástrica e a partir desse dado foi possível saber quais os tipos histológicos de câncer de

estômago mais comuns na população estudada. Foram analisadas também variáveis como sexo e idade para poder relacionar em qual idade e sexo a neoplasia e os tipos histológicos são mais frequentes.

RESULTADOS

No período estudado, foram solicitadas 1.406 EDAs no HCTCO, das quais 100 tiveram indicação de biópsia gástrica. Ao longo do período, foi observado que 15 biópsias (15%) confirmaram câncer gástrico. Dois terços (66,6%) das biópsias que confirmaram neoplasia gástrica acometeram o sexo masculino e 60% das neoplasias ocorreram em pacientes acima dos 60 anos de idade. A média de idade geral foi de 64,8 anos, sendo essa mesma média de 66,2 anos para os homens, e de 62 anos para as mulheres (Gráfico 1). Em relação ao tipo histológico, 93,3% (14 casos) dos cânceres gástricos foram do tipo Adenocarcinoma e 6,7% (um caso) foi Linfoma. Entre os Adenocarcinomas o tipo intestinal de Lauren foi o mais prevalente com 10 casos, enquanto o tipo difuso somou três casos e ainda foi encontrado um caso de Adenocarcinoma misto. Os pacientes do sexo masculino e tipo intestinal de Lauren somaram seis casos e a média de idade desse grupo foi de 68,16 anos, enquanto foram identificados quatro casos do tipo intestinal em pacientes do sexo feminino com média de idade de 64,25 anos (Gráficos 2 e 3). O tipo difuso representou três casos, dos quais dois foram do sexo masculino com média de idade de 64 anos e um do sexo feminino com 53 anos. O único paciente do estudo com A

Adenocarcinoma do tipo misto era homem e tinha 66 anos. O caso de Linfoma encontrado foi um paciente do sexo masculino com 59 anos.

Gráfico 1:

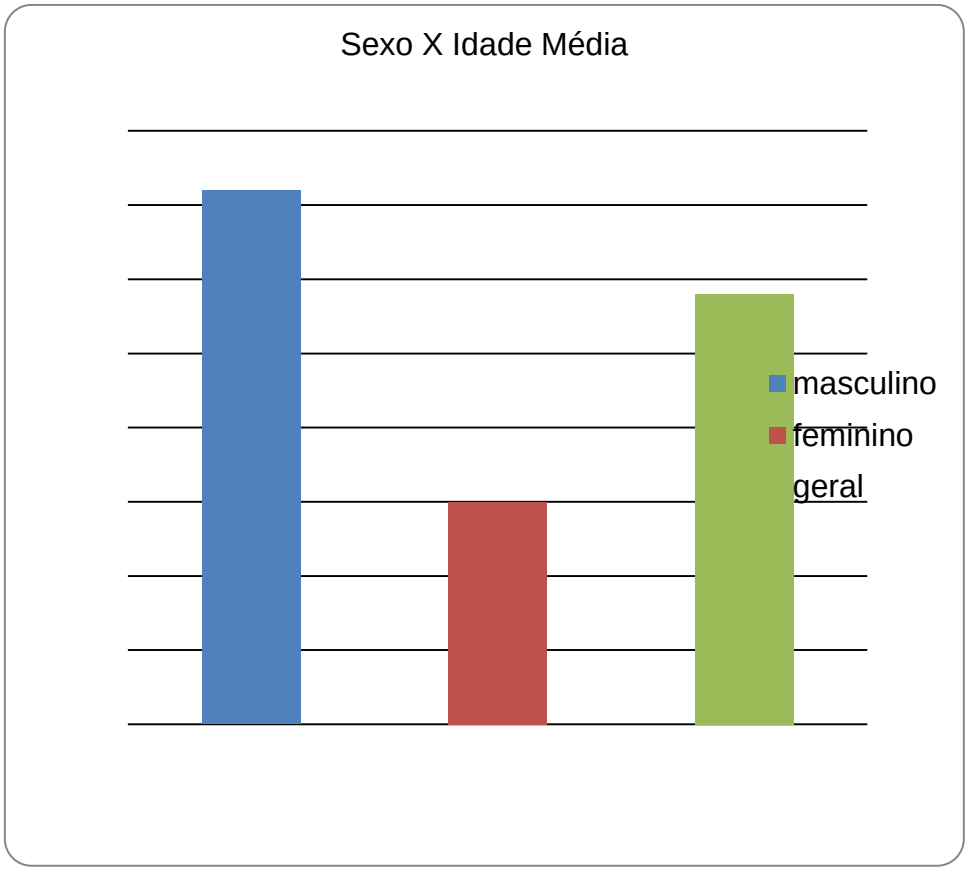


Gráfico 2:

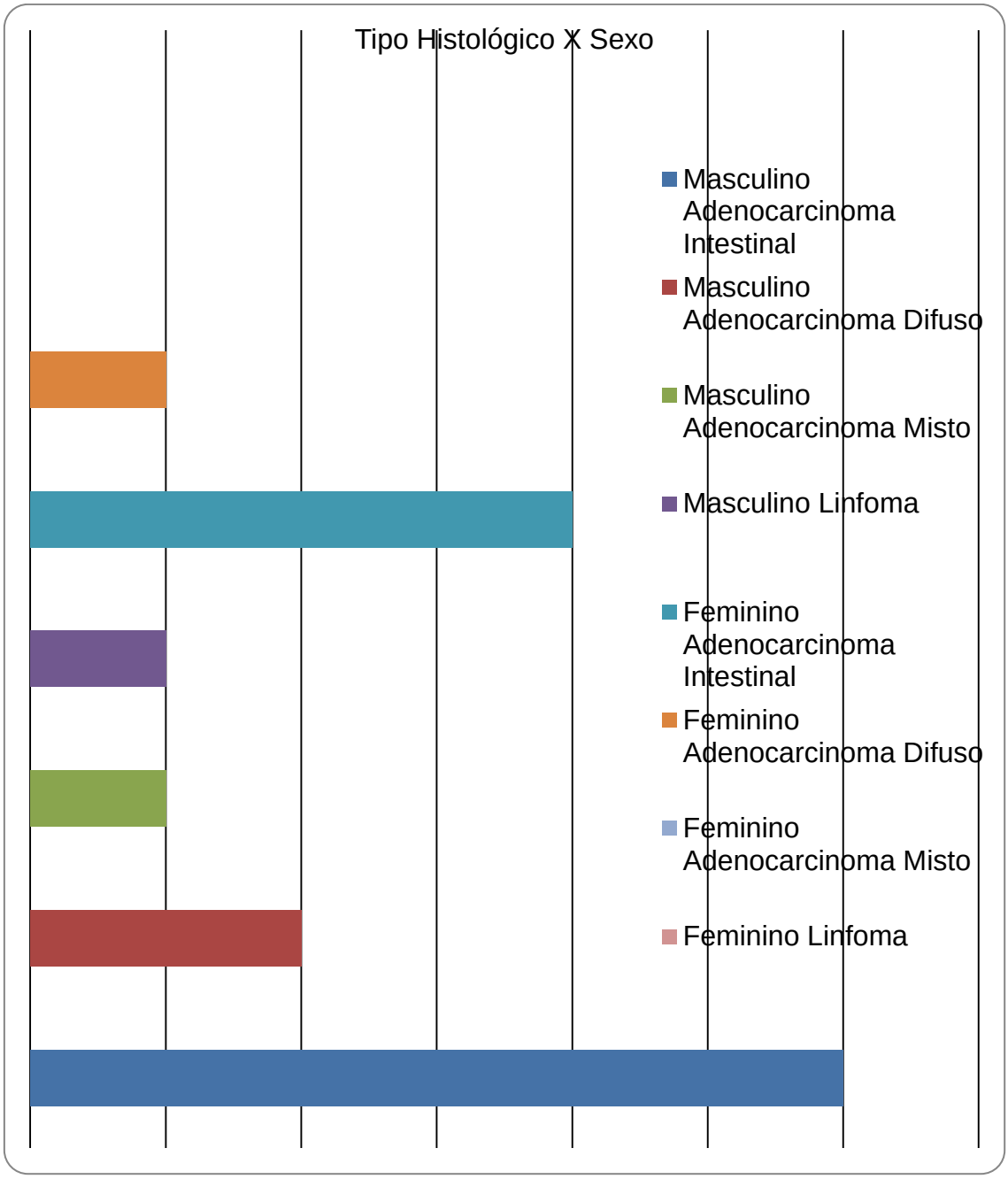
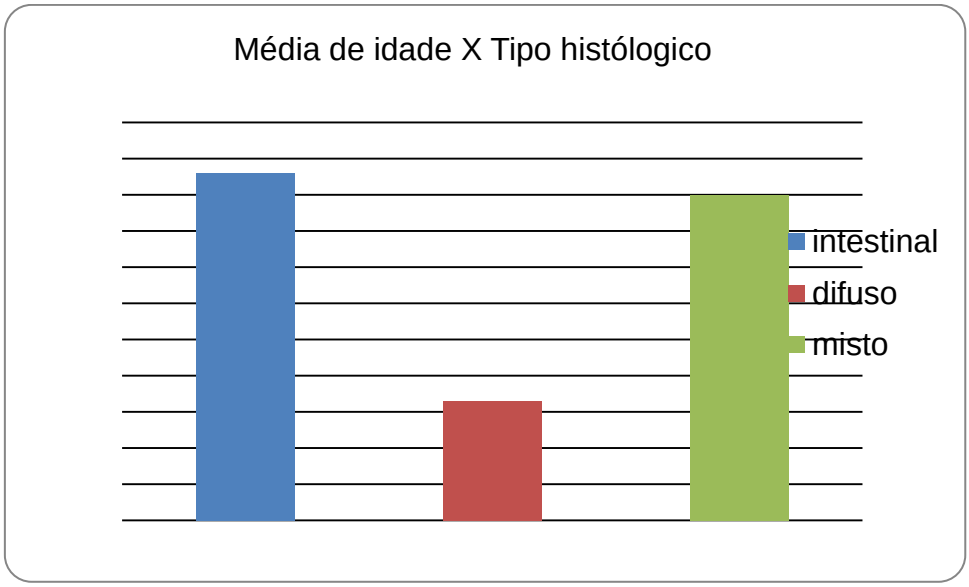

Tipo Histológico X Sexo
Masculino Adenocarcinoma Intestinal
Masculino Adenocarcinoma Difuso
Masculino Adenocarcinoma Misto
Masculino Linfoma
Feminino Adenocarcinoma Intestinal
Feminino Adenocarcinoma Difuso
Feminino Adenocarcinoma Misto
Feminino Linfoma

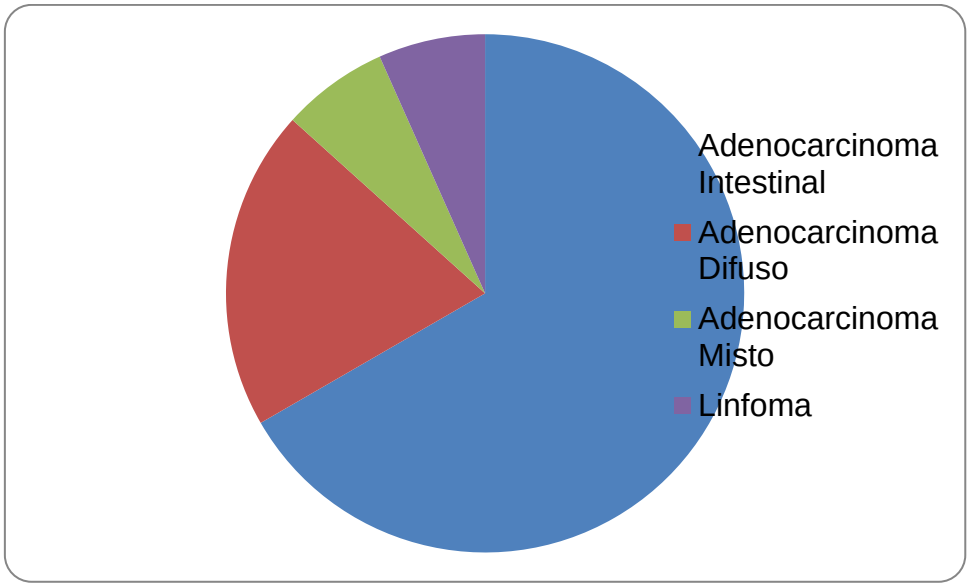
Gráfico 3:



TIPOS HISTOLÓGICOS

Os Adenocarcinomas representaram a grande maioria (93,3%) das neoplasias gástricas no período estudado. Somente um caso confirmado de Câncer Gástrico no período foi um Linfoma não-Hodgking de grandes células. O tipo histológico mais comum, entre os Adenocarcinomas levando em consideração a Classificação de Lauren foi o tipo intestinal que representou 71,42% dos Adenocacinomas Gástricos. O tipo difuso representou 21,42% dos Adenocarcinomas no estudo, além de um caso de Adenocarcinoma misto que possuía tanto componente intestinal quanto difuso representando 7,16% dos casos(figura 1).Foi observada também diferenças na idade de aparecimento ao comparar os tipos histológicos de Lauren, uma vez que os pacientes com o tipo intestinal tinham uma média de idade maior do que os pacientes com o tipo difuso. A média de idade dos pacientes com tipo intestinal foi de 66,6 anos enquanto no tipo difuso essa média foi de 60,3 anos. Em relação ao sexo, 64,28% dos Adenocarcinomas acometeram o sexo masculino, enquanto 35,72% atingiram o sexo feminino. O caso único de Linfoma foi em um paciente do sexo masculino. Levando em consideração a classificação de Lauren e relacionando-a com o sexo, no tipo intestinal o sexo masculino somou 60% dos casos e o sexo feminino 40%, já para o tipo difuso os homens foram 66,6 % da população estudada e as mulheres representaram 33,3%.

Figura 1:



DISCUSSÃO

O câncer gástrico está entre os mais comuns em todo mundo, tendo elevada prevalência principalmente no leste asiático e América do Sul. Sua incidência vem crescendo nos países em desenvolvimento[7]. Isso se deve em grande parte a maior exposição a fatores de risco que ocorre nesses países como: preparação pobre de alimentos (defumados principalmente), deficiência de água potável, baixo nível socioeconômico, entre outros [6,7]. Entre os países desenvolvidos, Japão e Coreia são os que têm maior número de casos, sendo que no Japão a neoplasia de estômago é o câncer mais comum [7]. A alimentação rica em nitrato poderia explicar isso, já que este é importante fator de risco para o câncer gástrico. O provável mecanismo é a conversão de nitrato em compostos N-nitrosos carcinogênicos por bactérias presentes no estômago. Outro fator de risco importante para o câncer de estômago é a infecção pelo *Helicobacter pylori*, considerado como principal fator de risco para neoplasias gástricas [6,7]. O *Helicobacter pylori* parece estimular o crescimento de bactérias que geram compostos N-nitrosos carcinogênicos, além de poder inibir a secreção de ácido ascórbico presente em frutas e vegetais que é capaz de eliminar os compostos N-nitrosos carcinogênicos e radicais livres de Oxigênio [7].

Os adenocarcinomas somam mais de 90% de todas as neoplasias de estômago. O restante dos cânceres gástricos é em sua maioria Linfomas[1,2,3,4,5]. Nesse estudo, o tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma (93,3%), confirmando o que diversos estudos anteriores já mostraram[1,2,3,4,5].

Uma vez confirmado o adenocarcinoma, existe uma nova classificação, chamada classificação de Lauren que define as neoplasias gástricas em dois tipos histológicos principais: intestinal e difuso[1,4,5]. O tipo intestinal tem maior frequência nas áreas de alta incidência como leste da

Ásia e América do Sul, está mais relacionado ao sexo masculino e aparece normalmente em idades mais avançadas[1,4,7]. Já o tipo difuso não apresenta predomínio entre os sexos, aparecendo normalmente em idades mais jovens e possui prognóstico mais sombrio[1,4,5].

No presente trabalho o tipo intestinal foi o mais frequente de acordo com a classificação de Lauren, representando 71,42% dos Adenocarcinomas contra 21,42% do tipo difuso. Tivemos ainda um caso de Adenocarcinoma Misto que equivale a 7,16% dos Adenocarcinomas. Esse resultado já era esperado, uma vez que outros trabalhos obtiveram resultados parecidos ao analisar tipo histológico mais comum de Adenocarcinoma Gástrico[1,4].

A incidência de câncer de estômago cresce consideravelmente com a idade, surgindo na maioria dos casos entre 50 e 70 anos[1,2,3]. Nesse trabalho 60% das neoplasias ocorreram em pacientes acima dos 60 anos de idade. Além disso, 20% dos casos ocorreram em pacientes com mais de 70 anos, corroborando com resultados de outras pesquisas que mostraram uma tendência ao aumento da ocorrência dessa neoplasia à medida que se envelhece[1,2]. Nas neoplasias gástricas a idade de aparecimento da doença costuma ser mais jovem na população feminina em relação à masculina[1]. Nesta pesquisa a média de idade foi de 66,2 anos para os homens, e de 62 anos para as mulheres, confirmando o que a maioria das estatísticas mostraram.

Quando se relaciona a idade com tipo histológico, pode-se considerar que o tipo intestinal aparece em pacientes mais velhos quando comparado ao tipo difuso na maioria dos casos[1,5]. No presente trabalho a média de idade em que se apresentou o Adenocarcinoma do tipo intestinal foi de 66,6 anos, enquanto no tipo difuso a idade média de aparecimento foi de 60,3 anos; relação essa que foi semelhante ao mostrado em outras pesquisas sobre o tema.

Grandes pesquisas na área têm mostrado que o risco de desenvolver uma neoplasia gástrica é maior no sexo masculino, podendo essa relação chegar em alguns casos em 2:1[1,3,4]. Isso poderia ser explicado pela maior incidência do tipo intestinal em nosso meio e pela relação que este possui com os homens[1,3,4]. A relação Homens:Mulheres nessa pesquisa foi de 2:1 como na maioria de outros trabalhos.

Os estudos sobre as neoplasias gástricas mostram que a diferença na incidência entre os sexos é maior no tipo intestinal, uma vez que no tipo difuso não tem sido comum diferenças significativas entre os gêneros[1,3,4,5]. Estas estatísticas não foram confirmadas no presente estudo, já que a relação homem:mulher foi 2:1 no tipo difuso e 1,5:1 no tipo intestinal. Além destes observou-se um paciente com Adenocarcinoma misto do sexo masculino. É provável que esta relação foi diferente do que acontece na maioria dos trabalhos sobre o tema devido a baixa incidência do Adenocarcinoma do tipo difuso no trabalho, já que apenas três pacientes apresentaram neoplasia do tipo histológico difuso, sendo dois homens e uma mulher.

CONCLUSÃO

Ao término do presente estudo pode-se concluir que o tipo histológico do câncer gástrico mais prevalente em nosso meio é o adenocarcinoma, representando mais de 90% dos casos, e que os poucos casos de câncer gástrico que não são adenocarcinoma são em sua grande maioria linfoma. Levando em consideração a classificação de Lauren o tipo intestinal é o mais frequente e soma mais de três vezes os casos do tipo difuso. O tipo intestinal aparece em idade mais avançada quando comparado ao tipo difuso acometendo mais pacientes do sexo masculino. O tipo difuso também é mais comum no sexo masculino em nosso meio, porém aparece em idade mais jovem quando comparado ao tipo intestinal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Luiz Carlos Maggioni por sua grande e indispensável colaboração para realização do presente trabalho ao ceder o material necessário para pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Arregi MMU, Ferrér DPC et al. Perfil Clínico-Epidemiológico das Neoplasias de Estômago Atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no Período de 2000-2004. Revista Brasileira de Cancerologia. 2009;55(2):121-8.

2. Zilberstein B, Malheiros C et al. Consenso Brasileiro Sobre Câncer Gástrico: Diretrizes Para o Câncer Gástrico no Brasil. Associação Brasileira de Câncer Gástrico. 2013;26(1):2-6.

3. Santos AS, Burchianti LC et al. Adenocarcinoma gástrico. Arquivo Médico do Hospital da Faculdade Ciências Médicas Santa Casa São Paulo 2015.

4. Lemes LAO, Neunschwander LC et al. Carcinoma gástrico: análise sistemática de 289 gastrectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). Jornal Brasileiro de Patologia e Medica Laboratorial. 2003;39(1):57-65.

5. Nery R, Batista TP et al. Adenocarcinoma Gástrico Tipo Difuso de Lauren: disseminação linfática exuberante em paciente jovem. Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva. 2007;20(1):59-61.

6. Teixeira JBA, Nogueira MS. Câncer Gástrico: fatores de risco em clientes atendidos nos serviços de atenção terciária em um município do interior paulista. Revista Latino-americana de Enfermagem. 2003jan-fev;11(1):43-8.

7. Mahvi DM, Krantz, SB. Estômago. Sabiston – Tratado de Cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica. 19ª Ed. Rio de Janeiro. 2015.P.1204-1218.

8. Thomazini CM, Pinheiro NA et al. Infecção por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico: frequência de cepas patogênicas *cagA* e *vacA* em pacientes com câncer gástrico. Bras Patol Med Lab. 2006fev;42(1):25-30.

9. Brito AV. Câncer de Estômago: fatores de risco. Caderno de Saúde Pública. 1997;13 (1):7-13.

10. Mauad ED, Nogueira JL et al. Câncer gástrico em adultos jovens. Revista Brasileira de Cancerologia. 2000;46(3)299-304.

11. Meine GC, Souza AR et al. Câncer gástrico: experiência de um hospital geral. Revista AMRIGS, Porto Alegre. 2004abr-jun;48(2):86-89.

12. Silva VCS, Felício DC et al. Fatores de risco para o câncer gástrico em grupos de classe socioeconômico baixa: revisão literária. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações. 2016;6(1):3-10.
13. Souza BB , Araújo NC et al. Câncer gástrico avançado: acurácia da biópsia endoscópica. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, Salvador. 2013set-dez;12(3):299-305.
14. Baú FC, Huth A. Fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do câncer gástrico e de esôfago. Revista Contexto e Saúde. 2011jul-dez;11(21):16-24.
15. Bresciani C, Rodrigues JG et al. Indicações e técnicas do tratamento laparoscópico do câncer gástrico. Revista brasileira videocirurgia. 2004out-dez;2(4):206-213.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

DOENÇA DE STILL DO ADULTO: UM DESAFIO CLÍNICO

Adult Still's disease: a clinical challenge

Geórgia M. S. Chagas

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em Medicina no

Cento Universitário Serra dos Órgãos

- UNIFESO - no ano de 2017.

Orientadora: Profa. Maria da Glória Costa Reis Monteiro de Barros

Teresópolis – Rio de Janeiro

2017

RESUMO

Introdução: Doença de Still (DSA) é uma inflamação sistêmica rara, reconhecida também como uma febre prolongada de origem obscura. Tem etiologia desconhecida, porém já aceita como multifatorial. Acomete mais indivíduos jovens; tem incidência e prevalência baixas. Sua manifestação clínica se inicia com uma tríade clássica: febre alta prolongada, *rash* cutâneo maculopapular róseo-salmão e poliartralgia e/ou poliartite. Evolui com linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Seu laboratório tem anticorpos negativos, mas hiperferritinemia e leucocitose com neutrofilia são marcantes. O diagnóstico é de exclusão, fazendo parte de sua diferenciação doenças infecciosas, reumatológicas, onco-hematológicas e granulomatosas. O tratamento é baseado em anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides, imunossupressores e imunobiológicos, conforme a gravidade e a refratariedade dos sintomas. Apresenta geralmente boa evolução clínica e sua mortalidade está associada a infecções, comorbidades e complicações graves, como a síndrome de ativação macrofágica.

Objetivo: Este trabalho tem como escopo revisar a literatura nacional e internacional a fim de reunir informações atualizadas sobre epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da DSA.

Metodologia: Foi realizado levantamento bibliográfico através de mecanismos de busca em revistas eletrônicas e plataformas de pesquisa, como Biblioteca Virtual em Saúde, Lilacs, Pubmed e Scielo, além de textos em livros impressos. Ao final, foram utilizadas publicações de 1971 a 2017 que apresentaram pertinência ao objetivo proposto.

Conclusões: DSA foi redefinida há mais de quatro décadas e ainda permanece obscura em muitos aspectos. É uma doença com apresentação heterogênea, apesar de uma tríade clássica em suas manifestações clínicas. Nos últimos anos, houve avanços significativos quanto à etiologia e ao tratamento, corroborando sua autoimunidade, ampliando o conhecimento sobre seu caráter poligênico e possibilitando melhor eficácia no tratamento com imunobiológicos.

Descritores: Doença de Still do adulto, febres prologadas de origem obscura, hiperferritinemia, síndrome de ativação macrofágica.

ABSTRACT

Introduction: Still's Disease (DSA) is a rare systemic inflammation, als orecognized as a prolonged fever of obscure origin. It has unknown etiology, but already accepted as

multifactorial. It affects more young individuals and has low incidence and prevalence. Its clinical manifestation begins with a classic triad: prolonged high fever, macula popular rash-salmon skin rash and polyarthralgia and / or polyarthritis. It evolves with lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. The laboratory has negative antibodies, but hyperferritinemia and leukocytosis with neutrophilia are striking. The diagnosis is of exclusion, being part of its differentiation infectious, rheumatological, onco-hematological and granulomatous diseases. Treatment is based on non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressants and immunobiologicals, depending on the

Severity and refractoriness of the symptoms. It presents generally good clinical evolution and its mortality is associated with infections, comorbidities and serious complications, such as macrophage activation syndrome.

Aim: This work aims to review the national and international literature in order to gather updated information on epidemiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis and treatment of DAS.

Methods: A bibliographic survey was performed through search engines in electronic journals and research platforms, such as the Virtual Health Library, Lilacs, Pubmed and Scielo, as well as texts in printed books. In the end, publications from 1971 to 2017 were used tha twere relevant to the proposed objective.

Conclusions: DSA has been redefined for more than four decades and still remains unclear in many ways. It is a disease with heterogeneous presentation, despite a classic triad in its clinical manifestations. In recent years, there have been significant advances in etiology and treatment, corroborating its autoimmunity, increasing knowledge about its polygenic character and enabling better efficacy in immunobiological treatment.

Keywords: Adult Still's disease, fevers of unknown origin, hyperferritinemia, macrophage activation syndrome.

1. INTRODUÇÃO

Doença de Still do Adulto (DSA) é uma rara doença inflamatória sistêmica que corresponde à artrite idiopática juvenil (AIJ) em adultos. Alguns autores descrevem a AIJ sistêmica como Síndrome de Still juvenil.[1-5] DSA é também considerada como uma síndrome febril indeterminada de origem inflamatória não infecciosa.[5-8] Possui etiologia desconhecida, inferindo-se ter caráter multifatorial e poligênico. Está descrita na literatura mundial desde 1897, havendo relatos de sua ocorrência em todas as etnias.[9-11] Apresenta incidência e prevalência baixas, com predomínio em indivíduos jovens, principalmente entre 16 e 46 anos, poucas vezes acometendo idosos.[1,3,4]

Caracteriza-se pela tríade clássica de febre elevada persistente, poliartrite e exantema cutâneo. A febre entre 38ºC e 40ºC ou mais geralmente é o primeiro sintoma, apresentando-se prolongada e com picos no período vespertino. O acometimento articular principia com poliartralgia, que evolui para poliartrite migratória e posteriormente assume forma simétrica. O *rash* é evanescente, tipo maculopapular de cor rósea ou salmão, levemente pruriginoso e de maior intensidade durante os picos febris. Outras características recorrentes são odinofagia, muitas vezes aceita como pródromo, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias.[1,3,4,8,12,13]

Não há dados laboratoriais e exames de imagem patognomônicos, sendo o diagnóstico clínico e de exclusão. No entanto, chama a atenção a presença de leucocitose neutrofílica e hiperferitinemia em todos os casos. O diagnóstico diferencial é feito com doenças reumatológicas, infecciosas, neoplásicas e granulomatosas.[1,3,4,12,13,14,15]

O tratamento é feito inicialmente com anti-inflamatório não esteroidal. Os corticoides são usados para casos em que há comprometimento mais grave ou refratariedade durante a primeira linha terapêutica. Nos casos mais severos, empregam-se os imunossupressores. Nos casos de reincidência e cronicidade das lesões articulares, os imunobiológicos têm apresentado muita eficácia.[9,16-18]

DSA tem bom prognóstico e apresenta três formas de evolução clínica: monocíclica, policíclica e crônica.[1,3,4,13]

DSA é uma das mais frequentes doenças dentro do espectro das febres de origem indeterminada e faz parte de um amplo diagnóstico diferencial. Está descrita há mais de um século. Todavia, pouco se discute a seu respeito, mesmo sendo rara, uma vez que tem

envolvimento articular que pode levar à incapacidade. E por não ter etiologia conhecida, sintoma característico, nem marcador laboratorial preciso, justifica-se reunir e atualizar o conhecimento a seu respeito.

2. OBJETIVO

Este trabalho objetiva revisar a literatura sobre Doença de Still do Adulto, destacando os dados atuais relevantes sobre etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e complicações da doença.

3. METODOLOGIA

Foi efetuada revisão de literatura através de pesquisa bibliográfica em publicações eletrônica e impressa em língua nacional e internacional. Os termos “Doença de Still do Adulto”, “Adult Still’s disease” e “Adult-onset Still’s disease” foram usados na busca de artigos indexados em revistas e plataformas eletrônicas, como Biblioteca Virtual em Saúde, Lilacs, Pubmed e Scielo. Além disso, foi realizada investigação complementar em livros texto que continham conteúdo relevante e pertinente ao tema proposto. Dentre as fontes obtidas, recrutaram-se os artigos e variantes com importância histórica e clínica entre os anos de 1971 e 2017.

4. DISCUSSÃO

4.1. Febres prolongadas de Origem obscura

A febre é um pródromo recorrente nas manifestações iniciais de doenças com diferentes etiologias. As febres prolongadas de origem obscura (FPOO) representam até 8% das queixas em hospitais gerais e podem ficar sem diagnóstico estabelecido em 50% dos casos, apesar das avançadas técnicas diagnóstica e terapêutica, pois há um amplo diagnóstico diferencial.[6,7]

Petersdorfe e Beeson, em 1961, conceituaram febre de origem obscura (FOO) como aquela de intensidade maior que 38,3ºC em várias aferições, com duração mínima de três semanas e sem diagnóstico depois de uma semana de investigação hospitalar. Na atualidade, adota-se mais o termo FPOO, que corresponde à febre de ocorrência indiscutível, com duração mínima de 3 semanas, com quadro clínico inconcluso e sem diagnóstico depois de realizados exames e procedimentos iniciais orientados conforme a apresentação do caso.[6]

As febres obscuras já foram categorizadas em clássica, nosocomial, em imunodeprimidos e neutropênicos e em pacientes com HIV. Contudo, alguns autores as distinguem em três classes: FPOO em crianças, FPOO em idosos e FPOO episódica, periódica, de muito longa duração ou recorrente.

Já se descreveram mais de 200 causas de FPOO, muitas das quais já possuem diagnóstico fácil. Conforme sua etiologia, as febres obscuras podem ser divididas em cinco grupos: infecções (25% a 52%), neoplasias sólidas e hematológicas (2 a 33%), doenças inflamatórias não infecciosas (4 a 35%), miscelânea ou conjunto heterogêneo (3 a 31%) e sem diagnóstico (3 a 33%). [6]

A investigação da FPOO baseia-se principalmente em anamnese minuciosa e exame físico detalhado e periódico. Some a isso um laboratório que contemple hemograma; bioquímica; exame parasitológico de fezes; urina tipo 1; hemocultura em três amostras; pesquisa dos anticorpos fator reumatoide (FR) e anticorpo antinuclear (ANA); sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus (CVM), vírus Epstein-Barr (EBV) e toxoplasmose. Segundo as hipóteses diagnósticas, podem ser feitas também ecocardiografia transtorácica e transesofágica; TC de tórax, abdome e pelve e doppler de membros inferiores.

Dentre as febres prolongadas e indeterminadas, chamam atenção as doenças autoimunes. Nelas, a DSA é uma FPOO frequente dentre as doenças inflamatórias não infeciosas, apresentando-se de forma episódica, recorrente ou com longa duração, podendo permanecer por mais de 12 meses.

4.2. Doença de Still do adulto

Doença de Still do Adulto é uma patologia de caráter autoinflamatório, acometimento sistêmico e corresponde a 6% dos casos de febres prolongadas de origem obscura, sendo nessas a mais frequente dentre as doenças inflamatórias não infecciosas.[2-4,6,12]

DSA é uma entidade semelhante à manifestação sistêmica da Artrite Idiopática Juvenil, porém com manifestações na vida adulta, isto é, a partir dos 16 anos de idade. Alguns autores destacam que pacientes diagnosticados com DSA tiveram AIJ na infância ou permanecem com seu quadro clínico quando adultos.[1,11,19,20]

George Frederic Still, em 1897, descreveu pela primeira vez a Doença de Still como uma poliartrite soronegativa em crianças.[3,9,13,16] Em 1971, Erick Bywaters a descreveu em 14 casos com início na vida adulta, diferenciando, portanto, a DSA da AIJ de início sistêmico.[1-4,9,16,21,22]

Devido a sua raridade, pouco referenciamento e subdiagnóstico, o conhecimento sobre DSA decorre de relatos de casos clínicos e estudos em pequenas séries de pacientes.[12,13]

4.2.1. Epidemiologia

Os dados sobre incidência e prevalência são escassos, sendo obtidos, em sua maioria, por estudos retrospectivos com coortes de pacientes em diferentes populações.

No Japão e na França, Noruega e Grécia, estima-se, respectivamente, incidência anual de 0.22, 0.16, 0.4 e 2 casos por 100.00 pessoas. Contudo, independente do grupo étnico, é considerada de 0,16 a 0,4/100.000 habitantes por ano.[3,4,13,23-28]

Owlia *et al*, em 2009, após revisão em mais de 1000 títulos no PubMed, relatou uma prevalência de 1,5 casos em 100.000-1.000.000 habitantes/ano.[9,11] Em 2014, Gerfaud-Valentin *et al* referenciou prevalência anual de 1 a 34 casos/1.000.000 na população europeia e japonesa.[26] Artigos de 2016 e 2017 consideraram esse mesmo valor para estimativa geral, ignorando a raça.[25-27,29]

Afeta de forma predominante os adultos jovens, apresentando distribuição etária bimodal, isto é, entre 15-16 e 25 anos e também entre 35-36 e 45-46 anos.[2,4,9,11,13,27] Há raros relatos de acometimento em idosos, havendo doentes com mais de 80 anos.[1,3,9,13]

Alguns estudos indicam acometimento semelhante entre ambos os sexos[2,4,10,21] e sem diferença entre atividade ocupacional.[10] Já outros apontam maior acometimento entre mulheres,[1,9,11,23,26,27] havendo uma revisão que apontou esse dado na proporção de 3:2 e outra, 2:1.[9,13]

4.2.2. Etiologia

DSA possui etiologia desconhecida. Entretanto, muitos autores sugerem seu desenvolvimento associado a um quadro infeccioso em indivíduos geneticamente predispostos. Os agentes infecciosos comumente relacionados à DSA são EBV, CMV, influenza A, parainfluenza, adenovírus, Coxsackie B1 e B4, echovírus, parvovírus 19, vírus da rubéola, herpes vírus, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Brucella abortus, Borrelia burgdorferi.*[1,4,6,13,20] Em 2015, foi relatado um caso de DSA após co-infecção de dengue e vírus Chikungunya.[30] Sugere-se que os microrganismos promoveriam uma espécie de artrite reativa nos indivíduos suscetíveis à DSA.[4,13]

O desenvolvimento da DSA também está relacionado, ou melhor, aumentado em portadores do alelos do HLA-17, B-18, B-35 e DR-6, nos quais ocorrem alteração no sistema imune, levando à DSA.[13] Outros estudos sugeriram que isso também pode ocorrer em indivíduos com HLA Bw35, DRB1, DR2, DR4 e DR7.[10,20]

Ressalta-se ainda que as citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-18 orquestrem o desajuste imunológico envolvido nessa patologia.[19,20]

Já foi comprovado em estudo que há risco estatisticamente significativo entre desenvolvimento de DSA e estresse físico ou emocional no ano anterior aos sintomas. Embora sem expressão estatística, são fatores que parecem aumentar risco para DSA as desordens alérgicas, a exposição a carvão e o uso de anticoncepcional oral, sendo que este, em estudos anteriores, parece proteger contra o desenvolvimento de artrite reumatoide (AR).[4]

4.2.3. Fisiopatologia

Ainda não se conhece a patogenia precisa da DSA, com hipóteses de haver gatilho multifatorial. Entretanto, na última década ela foi redefinida como um distúrbio autoinflamatório poligênico, por haver marcante envolvimento de citocinas em seu processamento.[16]

O sistema imunológico ramifica-se em duas classes: a imunidade inata ou inespecífica e a imunidade adaptativa ou específica.

A imunidade inata é a primeira linha de defesa e se compõe de neutrófilos, células dendríticas, células NK e monócitos/macrófagos. Esses agentes celulares realizam a fagocitose e/ou enviam as informações para a resposta adaptativa.

Por sua vez, o sistema específico se forma basicamente de linfócitos B e T. Os linfócitos B, que representam a reposta imune humoral, realizam a expansão clonal, diferenciando as células efetoras, que secretam os anticorpos.

Já nos linfócitos T, considerada a reposta imune celular, destacam-se as linhagens celulares T CD8 (células citotóxicas) e T CD4 (células *helper* ou auxiliares). Este grupo celular subdivide-se Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 produzem e secretam citocinas e quimiocinas, que ativam os macrófagos, produzem IgG e recrutam e ativam os neutrófilos. Os linfócitos Th2 ativam os linfócitos B, suprimem os macrófagos, produzem IgE e recrutam e ativam os eosinófilos.[31]

Na DSA ocorre uma expansão dos macrófagos e hiperativação dos linfócitos T no perfil Th1, que predomina sobre o Th2. Com isso, há aumento na concentração das interleucinas (IL) 1,1β, 2, 6, 8, 18, 23, IFN-γ e TNF-α.[7,9,13,16,32] A IL-1β parece regular a proliferação de neutrófilos e a diapedese e ser responsável por um perfil ativo e grave da doença. As IL-6 e IL-8 apresentam associação com atividade clínica e laboratorial da DSA. As manifestações clínicas dessa doença estão relacionadas com a IL-18, que promove a liberação de outras citocinas, além de mediar diretamente lesão nas células hepáticas.[13] A IL-18 encontra-se elevada em casos de hepatite fulminante, podendo ser utilizada como marcador precoce da disfunção hepática.[2,11]

Em um estudo coreano referido em revisão de literatura publicada em 2017, concluiu-se que pacientes com DSA ativa têm níveis séricos das quimiocinas CXCL10 e CXCL13 expressivamente maiores do que em portadores de AR, inferindo que podem ser usados como marcadores da doença em atividade.[9]

Muitas proteínas são reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrão (PRR), isto é, como moléculas de adesão ou marcadores de superfície, sendo fundamentais no desenvolvimento da imunidade adaptativa. A ativação de muitos PRRs leva à produção de citocinas pró-inflamatórias. Por enquanto, pouco se conhece a associação entre PRRs e atividade da doença, bem como sua participação na patogenia.

Todavia, em artigo de 2017, foram demonstrados níveis elevados de células mononucleares CD11b-positiva e CD32-positiva, ambos PRRs, no sangue periférico de pacientes com DSA. Essas células se correlacionam com vários marcadores de atividade de doença, como desidrogenase lática (LDH), aspartato aminotransferase (AST) e ferritina, e com citocinas pró-inflamatórias, como IL-18 e IL-23. Isso sinaliza que células com essa expressão estão envolvidas na patogenia da DSA.[20]

As células T-NK são numérica e funcionalmente deficientes na DSA, como também na AR, no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na síndrome de ativação macrofágica (SAM).[33]

4.2.4. Manifestações clínicas

DSA apresenta quadro clínico heterogêneo. Contudo, é identificada pela tríade clássica de febre alta prolongada, exantema evanescente e poliartralgia ou poliartrite. Esse tripé clínico leva à suspeita diagnóstica inicial de doenças infecciosas, preferencialmente viroses autolimitadas, e, posteriormente, doenças granulomatosas e reumatológicas. DSA é, em quase sua maioria, precedida de faringite não exsudativa. Outras manifestações presentes são linfadenopatia, geralmente cervical, hepatoesplenomegalia, leucocitose com neutrofilia e polisserosite.[1,9,11,19] Esses achados clínicos podem se manifestar durante semanas ou meses.[2]

As manifestações clínicas são inauguradas por febre alta - acima de 39-40ºC na maioria dos pacientes -, intermitente, prolongada (duas ou mais semanas), com um ou

dois picos diários ou bidiários, predominantemente no período vespertino, acompanhada de sudorese intensa, além da exacerbação do *rash* cutâneo e das manifestações sistêmicas. A febre pode estar associada a emagrecimento, astenia e alteração do estado geral. A febre pode não responder a anti-térmico.[1,4,12,13]

A lesão cutânea é referida como erupção maculopapular ou mobiliforme de cor rosáceo-salmão com contorno irregular (Figura 1). É levemente pruriginosa e, na maioria das vezes, intensifica-se no período febril e desaparece na apirexia. Localiza-se frequentemente em tronco, pescoço e membros superiores, sem acometimento facial. Às vezes é deflagrada pelo fenômeno Koebner – precipitação por estimulação térmica ou mecânica.[1,4,9,10,13] O paciente também pode apresentar um *rash* pruriginoso em superfície flexora de membros e troncos. Essa erupção pode não ocorrer, mas não desfavorece o diagnóstico.[9]

Figura 2–Rash cutâneo rosáceo-salmão não pruriginoso em face lateral de membro superior esquerdo.[11]

Da tríade, o último sintoma a surgir é poliartralgia e, menos frequente, artrite. Essa etapa se inicia com artralgias, que evoluem para poliartrite aguda ou subaguda inflamatória assimétrica, que segue para padrão simétrico. As articulações de maior acometimento são joelhos, punhos, interfalangeanas (mais as distais), tornozelos e cotovelos.[1,11,12] Com a remissão da doença, pode haver cronificação da poliartrite e até destruição osteoarticular. Nas pequenas articulações da mão, após seis meses de doença ativa, observam-se diminuição do espaço articular e osteólise periarticular, havendo

progressão para anquilose em até três anos.[13] Mialgias simulam miosite e pioram durante a febre. É pouco comum haver rigidez matinal.[10,12]

Embora haja articulações frequentemente acometidas, alguns autores consideram típico o acometimento das articulações intercárpicas e carpometacárpicas. Há ainda outros que consideram como diagnóstico a carpite centrada do grande osso, cuja principal sequela seria a anquilose do carpo e das carpometacárpicas. Radiologicamente, isso é demonstrado pelo estreitamento não erosivo da linha interarticular (Figura 2).[4,9,11] A sinovite apresenta líquido com predomínio de proteínas e polimorfonucleares[1,11]

Figura 3 - Radiografia em incidência AP das mãos. A: Fusão progressiva dos ossos do carpo de mão esquerda durante 3 anos. B: Anquilose do punho esquerdo.[20]

A linfadenopatia e hepatoesplenomegalia estão presentes no início da doença como consequências da atividade inflamatória, isto é, infiltração tecidual de células inflamatórias e da atividade aumentada do sistema reticulo-endotelial (SRE). O acometimento hepático também pode ser consequência do tratamento, demonstrado pelo aumento das enzimas hepáticas.

Durante o curso da doença, é possível haver pericardite aguda, com boa resposta à corticoterapia, miocardite e tamponamento cardíaco, pleurite, derrame pleural e atelectasias.[34]

O pulmão muitas vezes apresenta atelectasia, pneumonia, derrame pleural, pleurite e pneumonite, já que há infiltração alveolar e parenquimatosa.[1,2,9]

Os rins são pouco afetados, mas há relatos de nefrite intersticial, glomerulonefrite, hematúria, leucocitúria, proteinúria transitória, hematúria não dismórfica, amiloidose e insuficiência renal rapidamente progressiva.[1,3,13] A dor abdominal difusa, quando ocorre, é consequência da peritonite, hepatoesplenomegalia e linfangite mesentérica.[1,9]

No sistema hemofagocitário pode haver aplasia eritroide, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e SAM.[2,13]

O sistema nervoso, acometido raramente, levando a paralisia facial periférica, epilepsia, meningite asséptica, meningoencefalite e lesões focais.[1,3]

O olho pode ser atingido também, manifestando síndrome do olho seco, irite, lesão retiniana com exsudatos, panoftalmite, síndrome de Brown e pseudotumor orbitário.[4,35]

Mesmo sendo doença autoimune, não há literatura que confirme autoanticorpos circulantes ou depositados em órgãos e tecidos lesados, que provavelmente ficam nessa condição por uma desordem no controle da resposta autoimune.[36]

4.2.5. Diagnóstico

DSA distingue-se das doenças autoimunes clássicas por não evidenciar altos títulos de autoanticorpos.[4,7,8] Como não há dados laboratoriais e de imagem específicos, seu diagnóstico torna-se clínico e de exclusão, ocorrendo ao longo de sua evolução. Pode ser corroborado por critérios diagnósticos já propostos, especialmente os de Yamagushi e os de Fautrel.[1,11]

Os sintomas clássicos da DSA são facilmente confundidos com os pródromos de infecção viral, uma vez que tem evolução semelhante. Por conta disso, muitos associam DSA a um quadro viral, apesar de critérios diagnósticos recentes excluírem tal conjugação.[36] Essa manifestação simultânea é rara. O que ocorre mais frequentemente é o surgimento de DSA após virose. O diagnóstico diferencial é feito com doenças

infecciosas, granulomatosas, reumatológicas e neoplásicas, o que leva a subdiagnóstico ou diagnóstico tardio.[1,2,3,36]

Na tentativa de se chegar a um possível e mais preciso diagnóstico, alguns estudiosos propuseram critérios de classificação baseados em sintomas e dados laboratoriais. A maioria deles separa a tríade clássica e a leucocitose em critérios maiores e menores associados ou não a pontuação.[1,3,13,33] Apesar desses critérios, é ainda um diagnóstico de exclusão dentre uma gama considerável de doenças.[7]

Dentre os critérios, três conjuntos foram usados de forma mais frequente para o diagnóstico de DSA (Tabela 1), a saber: Cush, com especificidade baixa, mas sensibilidade de 84%; Yamagushi, que têm especificidade de 92,1% e sensibilidade de 96,2%; Fautrel, que incluiu a ferritina glicosilada nos critérios, apresenta 80,6% e 98,5% de sensibilidade e especificidade respectivamente.[2-4,13] Em 2005, Crispin *et al* elaboraram o mais recente critério, baseando-se em escala clínica. Mesmo assim, o conjunto de critérios mais adotado em coortes de pacientes é o de Yamagushi, por apresentar a maior sensibilidade.[3,9,11,20,25,33]

Tabela 1: Conjunto de critérios diagnósticos da DSA.[13]

Critérios	Critérios **major**	Critérios **minor**	Requisitos para o diagnóstico
Cush	1. Febre diária > 39ºC	1. Início < 35 anos	
	2. Rash evanescente	2. Artrite	
	3. Leucocitose > 12000 cél/ml	3. Odinofagia	Diagnóstico provável com > 10 pontos no mínimo durante pelo menos 12 semanas
	+ VHS > 40	4. Envolvimento hepático ou do SRE	Diagnóstico definitivo com > 10 pontos durante pelo menos 6 meses
		5. Serosite	+
	4. FR < 1:80 e ANA < 1:100	6. Anquilose do carpo ou tarso	Exclusão de outras causas
	5. Anquilose carpal		
	Cada critério *major* = 2 pontos	Cada critério *minor* = 1 ponto	
Yamaguchi	1. Febre > 39ºC > 1 semana	1. Odinofagia	

	2. Artralgias > 2 semanas 3. Rash típico 4. Leucocitose > 10000 céls/ml + 80% granulócitos	2. Adeno ou esplenomegalia 3. Atingimento hepático 4. FR < 1:80 e ANA < 1:100	5 critérios dos quais 2 ou mais sejam *major* + Exclusão de outras causas
Fautrel	1. Febre com picos diários 2. Artralgias 3. Eritema transitório 4. Faringite 5. Neutrófilos > 80% 6. Ferritina glicosada ≤ 20%	1. Rash maculo-papular 2. Leucocitose > 10000 céls/ml	4 critérios *major* ou 3 *major e 2 minor* + Exclusão de outras causas

O laboratório apresenta algumas características frequentes: anemia normocrômica e normocítica; leucocitose neutrofílica; trombocitose; VHS e PCR elevadas; hipergamaglobulinemia, com aumento de IgG; hipoalbuminemia (< 3,0 gr/dL); transaminases, fosfatase alcalina, gama GT e bilirrubinas aumentadas; anticorpos necessariamente negativos; ferritina plasmática bastante aumentada; haptoglobina aumentada.[1,2,4,9,13]

O aumento significativo da ferritina, reagente da fase aguda da inflamação, desperta atenção na análise laboratorial, pois não ocorre ou está em baixos níveis em outras doenças reumatológicas. Sua concentração aumenta em infecções, traumas e inflamações agudas[15], mas, na DSA é bastante característico, havendo séries de pacientes em que 89% deles têm essa elevação.[37]

A hiperferritinemia apresenta especificidade de cerca de 80% e sensibilidade próxima de 40% para o diagnóstico de DSA.[1,13,34] Devido a isso, alguns a consideram como principal ferramenta diagnóstica.[38] Na DSA, atinge valores superiores a 5000ng/ml, podendo ultrapassar 20000ng/ml. Porém, a maioria dos autores já aceitam o diagnóstico acima de 1000ng/ml.[2,9] Como seu nível corresponde à atividade da doença e atinge níveis normais na remissão, também é tida como marcador diagnóstico e de controle terapêutico.[10,13,15,37] Seu aumento possivelmente relaciona-se com a citólise hepática, que é bastante comum na DSA.[1,15] Outros autores atribuem seu aumento à liberação

plasmática de ferritina não glicosilada pelos histiócitos e macrófagos em proliferação, caracterizando uma síndrome hemofagocítica, e pelo estímulo direto das IL-6, IL-8, IL-18 e TNF-α.[13,34]

Durante a inflamação, alteram-se as vias de glicosilação e a ferritina glicosilada tem valor entre 20 e 50% na maioria das doenças inflamatórias. Essa fração abaixo de 20% (VN: 50-80%) associada à ferritina total cinco vezes acima do limite superior de normalidade apresenta especificidade de 83% e sensibilidade de 70,5% no diagnóstico de DSA. Mesmo após a remissão da doença, seu valor permanece baixo por muito tempo.[3,9,11,13,25]

Com um aumento da ferritina acima de 40.000 deve-se atentar para outras doenças reumatológicas, neoplasias e septicemia. Por conta do amplo espectro de doenças envolvidas no diagnóstico diferencial, pode ser indispensável realizar mielograma para descartar leucoses.

É importante lembrar que, mesmo sendo uma inflamação sistêmica, FR e ANA estão obrigatoriamente negativos, enquanto VHS e PCR estão elevados juntamente com haptoglobina, ferritina e complemento.

A heme-oxigenase 1 (HO-1) está em investigação como novo marcador para a DSA, pois apresenta maior especificidade que a ferritina e está bastante elevada nos casos em que se desenvolve a SAM. Ela é também reagente da fase aguda com propriedades anti-inflamatórias mediadas pelos produtos de degradação do grupo heme.[13]

Com as sorologias negativas e a inexistência de alterações em radiografia do tórax, tomografia computadorizada e outros exames de imagem, descartam-se outras doenças. A presença de febre prolongada, *rash* e artralgias associada a leucocitose com neutrofilia, hiperferritinemia e, em muitos casos, carpite, chega-se ao diagnóstico de DSA, que é corroborado pela melhora clínica do paciente com anti-inflamatório e corticoide.

Histologicamente, observam-se: infiltração inespecífica da medula óssea, hiperplasia inflamatória nos órgãos do SRE e infiltrado perivascular nas camadas superficiais da derme de histiócitos e linfócitos (Figura 3).[1,11,13] No entanto, já foram descritos quatro padrões para a DSA: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical (mais comum), reação histiocítica “burnt out” e reação imunoblástica exuberante.[39] O fígado

pode ter hiperplasia das células de Kupffer e infiltração mononuclear, resultando em leve fibrose portal ou hepatite focal mínima com esteatose ou necrose.[1]

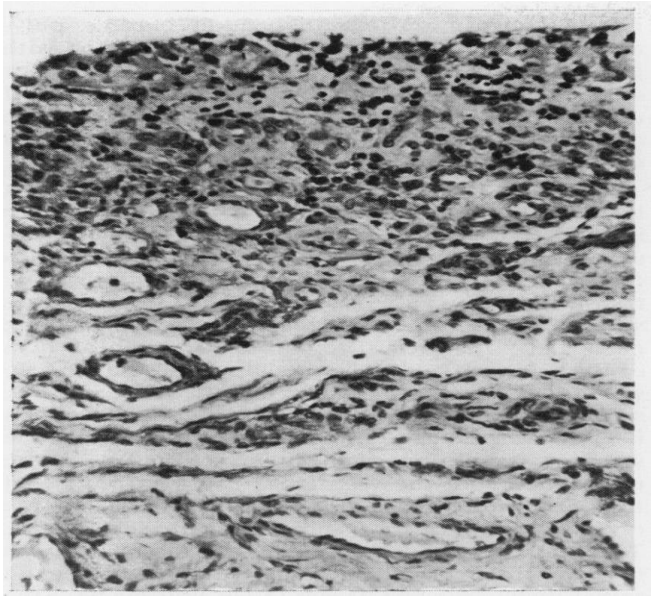


Figura 4 - Biopsia de membra sinovial em aumento de 200x. Hiperplasia superficial, aumento de vascularidade e acúmulo de linfócitos.[17]

Ressalta-se que a hiperplasia folicular chama atenção para outras doenças que podem apresentar esse quadro, como, por exemplo, imunodefieciências congênitas, infecção pelo HIV, sarcoma de Kaposi, doenças dermatológicas, glomerulonefrites membranosas e doença de Castleman.[39]

4.2.6. Tratamento

As informações obtidas sobre tratamento da DSA e sua eficácia advêm dos relatos de casos e dos estudos retrospectivos de pacientes em séries. Por conta de não haver ensaios envolvendo as linhas terapêuticas, infere-se que o tratamento da DSA é basicamente empírico e apoiado sobre os dados da terapia para a AIJ.

O tratamento inicial é feito preferencialmente com os AINEs. Há preferência para Indometacina (150-200mg/dia).[1,2,13,16] Neste estágio, 80% dos pacientes não têm remissão da doença e cerca 20% apresentam efeitos colaterais. É importante acompanhar laboratorialmente os parâmetros hematológicos desses doentes, uma vez que o uso de AINEs associa-se à SAM na DSA.[13]

Se não houver resposta satisfatória com AINEs, adota-se a corticoterapia, que é tida como primeira linha quando há polisserosite, miocardite ou acometimento do sistema nervoso.Há preferência por Prednisona (0,5-1mg/kg/dia) ou Prednisolona. Reserva-se a pulsoterapia com Metilprednisolona para casos graves. Os corticoides são usados isoladamente ou em associação com os anti-inflamatórios e têm melhor resposta nos sintomas sistêmicos do que nos articulares.[1,2,9,16] Esses fármacos controlam 60% dos pacientes, podendo ter redução da dose quando parâmetros biológicos são normalizados.[16]

Em casos de difícil controle, refratários ao tratamento, para desmame de corticóides ou até inicialmente para controle do acometimento articular significativo, como na AR, administram-se imunossupressores ou anti-reumático isoladamente ou em associação. O Metotrexato (7-20mg/semana), que interfere na ação neutrofílica e na síntese de citocina, pode causar remissão em até 70% dos doentes e retardar o agravamento da artrite. Mas requer vigilância das enzimas hepáticas e da função renal quando alteradas.[1,9,11-13,16] Também são usados Ciclofosfamida, Ciclosporina A, Azatioprina, Leflunomida, Sulfassalazina, Salazopirina, micofenolato mofetil e os anti-maláricos.[13,16,19] A Sulfassalazina tem sido evitada por conta de reações adversas graves.[11]

A literatura destaca que os casos refratários também têm boa resposta com agentes imunobiológicos, como os fármacos anti-TNFα (Infliximab, Etanercepte e Adalimunab), antagonista do receptor da IL-1 (Anakinra), inibidores de IL-6 (Tocilizumab) e Rituximab.[2,9,11,13,19] Isso reforça, então, o envolvimento dessas citocinas na etiopatogenia da DSA. Esses fármacos biológicos levam a rápida remissão dos sintomas sistêmicos, normalização dos parâmetros laboratoriais, além da redução ou até cessação da terapêutica convencional, evitando seus efeitos adversos.[19]

Os anti-TNFα têm melhor reposta na doença com acometimento poliarticular crônico, podendo levar a remissão completa. Existem, atualmente, três antagonistas de IL-1. Dentre eles, o mais usado é o Anakinra, que apresentou rápida diminuição nos sintomas sistêmicos e levou à suspensão de corticoides, apesar de apresentar efeito suspensivo.

A imunoglobulina venosa, cujo uso apresenta resultados contraditórios, mas tem boa tolerância, é mais empregada quando há SAM, complicações com risco de morte ou em DSA de início na gravidez.[3,13,16,40]

As complicações terapêuticas mais frequentes são nefrolitíase, osteoporose, necrose óssea, catarata e infecções oportunistas.

4.2.7. Prognóstico e evolução

DSA possui, geralmente, bom prognóstico.[1,34] O curso da doença é variável e apresenta três padrões de evolução conforme a gravidade da doença: monocíclico ou auto-limitado (30%), policíclico ou intermitente (30%) e articular crônico (40%). No primeiro, há episódio isolado, autolimitado, com sintomatologia persistindo por até nove meses, porém rápida remissão. No intermediário, ocorrem exacerbações intermitentes, geralmente após alguns anos da doença, mas com sintomas mais brandos do que na manifestação inicial, e remissão completa entre os episódios. No último, permanece a lesão articular grave e até destrutiva e incapacitante.[1-4,9,11,13,25,29]

O mau prognóstico reserva-se para doentes com poliartrite no início do quadro, acometimento da cintura escapular ou pélvica, dois ou mais anos de corticoterapia ou episódio prévio na infância.[4,11,25]

A mortalidade é significativa,[34] raramente associada de forma direta à doença. Na sua maioria dos casos decorre das complicações durante sua evolução, das comorbidades associadas ou dos efeitos colaterais das medicações. As causas mais comuns de óbito são: infecção, amiloidose, hepatite fulminante, endocardite, miocardite, pericardite, tamponamentochoque, falência múltipla de órgãos, hemorragia alveolar difusa, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), hipertensão pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CIVD), PTT, microangiopatia trombótica e SAM.[2,4,25]

4.3. Síndrome de ativação macrofágica e DSA

A síndrome de ativação macrofágica (SAM), também chamada canibalismo celular, é uma complicação rara das doenças reumatológicas crônicas, especialmente AIJ, mas não é incomum na DSA**,** na qual apresenta incidência de 12 a 17%**,** com mortalidade entre 10 e 22%.[7,9,16,21,37] Já foi descrita mortalidade de até 60%. Pode estar associada a doenças hematológicas, autoimunes, neoplásicas e infecciosas. Neste grupo há casos descritos envolvendo o Parvovírus, que também pode estar associado a DSA.[21]

Ela ocorre por uma desordem no sistema fagocitário mononuclear em que há proliferação e acumulação de macrófagos bem diferenciados, células dendríticas e histiócitos com acentuada hemofagocitose em órgãos hematopoiéticos.[16,11,21,22]

Manifesta-se clinicamente por febre não remissível, distúrbio neurológico (irritabilidade e coma), hepatoesplenomegalia, disfunção hepática, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, anemia, neutropenia, distúrbios da coagulação (plaquetopenia e hipofibrinogemia) e falência múltipla de órgãos.[9,16,21,22]

Esse quadro é justificado pelas proteases liberadas na ativação macrofágica, as quais ativam o plasminogênio com formação de plasmina e degradação da fibrina, levando à fibrinólise e CIVD. As disfunções hematológicas também são explicadas pela hiperprodução de citocinas, que também alteram as funções hepáticas e renais.[22]

Como a hiperferritinemia está presente na DSA e na SAM, é fundamental distinguir ambas as patologias conforme o quadro clínico do paciente. E, inicialmente, deve-se estabelecer diagnóstico diferencial entre doenças com e sem sobrecarga de ferro. DSA faz parte do segundo grupo, bem como as síndromes inflamatórias infecciosas, autoimunes e neoplásicas, nas quais a ferritinemia está no intervalo entre 500 e 1000ng/ml. Na SAM, a ferritinemia está presente em 100% dos casos e ultrapassa 10.000ng/ml. Devido a isso, deve ser usada como indicador de doença ativa, resposta terapêutica e prognóstico.[22]

Os critérios diagnósticos da SAM estão listados no quadro a seguir (Figura 4). A aspiração da medula óssea é padrão-ouro para o diagnóstico, na qual é patognomônico hemofagocitose por vários macrófagos bem diferenciados (Figura 5). Contudo, a ausência desse achado não invalida o diagnóstico, pois a hemofagocitose pode estar ausente no início.[11,16,21,22]

O tratamento da SAM é feito inicialmente com altas doses de corticoides, principalmente pulsoterapia de Metilprednisolona, suspensão de drogas de bases e/ou imunsossupressoras, que mascaram essa complicação, além da correção dos distúrbios hidroeletrolítico e de coagulação. Não havendo boa resposta à terapia proposta e também conforme a gravidade, associa-se Ciclosporina.[25]

Como há acometimento sistêmico grave, o desfecho fatal é frequente.[21]

A. Diagnóstico molecular compatível com HLH: mutações patológicas de *PRF1*, *UNC13D*, *Munc 18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, ou *BIRC 4*
OU
B. 5 dos oito critérios abaixo listados:
1. Febre (temperatura maior que 38,3 °C);
2. Esplenomegalia;
3. Citopenias (acometimento de pelo menos duas linhagens)
   3.1. Hemoglobina < 9 g/dL ou <10 g/dL em recém-nascidos
   3.2. Plaquetas < 100.000 mL
   3.3. Neutrófilos < 1.000 mL;
4. Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dL) ou hipofibrinogenemia (< 150 mg/dL);
5. Hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado – sem evidência de malignidade;
6. Atividade diminuída ou ausente de células NK;
7. Ferritina sérica > 500 ng/dL;
8. CD25 solúvel aumentado (> 2.400 U/mL)

Fonte: Histiocyte Society – Treatment Protocol of The Second International HLH Study 2004.

Figura 5 – Critérios diagnósticos de SAM.[41]

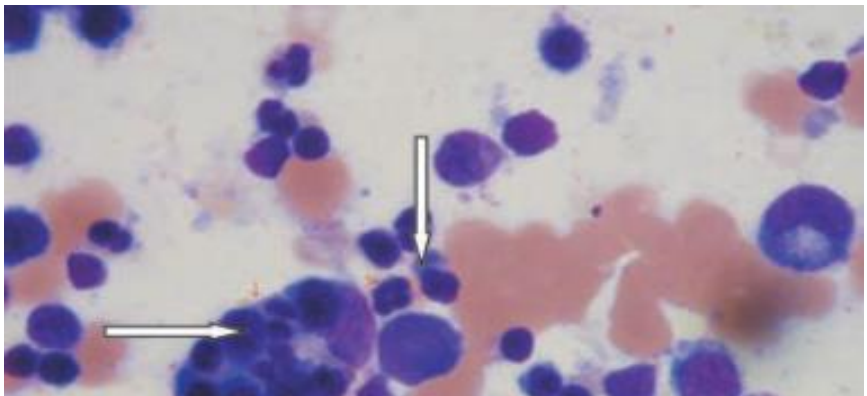


Figura 5 – Histiócito fagocitando 11 formas jovens de eritroblastos.[42]

4.4. Gestação e DSA

Por se tratar de uma doença que acomete mulheres em idade fértil, desperta-se o interesse na sua ocorrência durante a gravidez. Nesse sentido, as mulheres podem ser divididas em dois subgrupos: com e sem DSA prévia.

Da primeira categoria, a primeira publicação relacionando DSA e gravidez foi feita por Stein *et al* em 1980, caso em que a paciente tinha sido diagnosticada com AIJ, estando há 12 anos de remissão dos sintomas.[10] Nesses casos, o *rash* cutâneo ocorre mais no segundo trimestre e no período pós-parto, sendo tratado com Prednisona em dose usual. Esses dois períodos também são descritos como época de maior recorrência.[25] Não há consenso em relação há tratamento preventivo.[16]

Já em 1982, Green *et al* divulgaram, no *Israel Journal of Medical Sciences*, o primeiro caso de DSA iniciado na gravidez**.** Posteriormente, vários casos contemplaram essa relação, descrevendo início, melhora sintomática e exacerbação durante a gestação, como também desenvolvimento no pós-parto.[10] No conjunto de mulheres que tiveram DSA durante a gravidez, a doença se manifestou mais no primeiro e segundo trimestres, sendo que na maioria dos casos houve oligodramnia e prematuridade como complicações, devido às lesões maculo-papulares.[16]

Nos artigos analisados, concluiu-se que há maior risco de resultados adversos na gravidez, como, por exemplo, retardo no crescimento fetal, principalmente na fase aguda, abortamento espontâneo e maior chance de prematuridade.[10]

Não está elucidada a forma como ocorre a patogenia entre DSA e as fases gravídica e puerperal. Apesar disso, destaca-se que, em algumas doenças reumatológicas, a gestação confere um efeito protetor, uma vez que parece haver efeito inibitório sobre a atividade leucocitária e o FR nesse período. Soma-se a isso o fato de que as alterações nas concentrações de corticoides, estrógenos e várias proteínas plasmáticas promoveriam melhora dos sintomas reumáticos.[10]

Na gestação, as terapias mais usadas foram os AINEs, mesmo não recomendados, principalmente após 24 semanas, e corticoides, ambos com resultados diversos. Há relatos de sucesso no emprego de imunoglobulina venosa e Anakinra, sendo que com esse imunobiológico os desfeschos foram partos a termo com recém-nascidos saudáveis.[10,16]

5. CONCLUSÃO

As febres obscuras são entidades que promovem um raciocínio clínico estimulador e profícuo. Para a DSA, isso não é diferente.

É uma doença descrita há 120 anos, porém redefinida há pouco mais de 40 anos. Isso permite inferir que suas pesquisas de cunho etiológico, diagnóstico e terapêutico carecem de maior aprofundamento. Contudo, esses conhecimentos têm os esforços atenuados pela dificuldade de se estabelecer uma maior amostra de indivíduos observados, já que tem incidência e prevalência baixas. Os estudos já realizados foram retrospectivos ou com descrição de caso clínico em comparação com o conhecimento que se tinha até então. Soma-se a isso uma apresentação clínica heterogênea e complexa, o que incorre em um diagnóstico diferencial composto de grande conjunto de doenças infecciosas, autoimunes e onco-hematológicas.

Os últimos estudos relacionados a sua terapêutica demonstram que há envolvimento imunogenético em sua gênese, o que abre oportunidades para o desenvolvimento de medicações mais eficazes para atenuar as manifestações sistêmicas e até mesmo diminuir o avanço da destruição articular. Nesse contexto, os imunobiológicos demonstram maior eficácia e até sinalizam um tratamento mais personalizado futuramente.

DSA é uma doença na qual não se deve subestimar a anamnese e o exame físico, pois sua sintomatologia permite incluí-la, seguramente, como hipótese diagnóstica, já que não há consenso de marcador plasmático e/ou exames que sirvam de padrão-ouro para consolidar seu diagnóstico, que ainda é de exclusão.

6. AGRADECIMENTOS

A DEUS, por ter colocado o sonho de exercer a Medicina em meu coração e permitido concretizar novo patamar de realização;

A meus pais, Geasmar (*in memoriam)* e Gleide, pelo amor e dedicação integrais, honra aos nossos sonhos e esperança em nosso futuro;

À minha "irmãe", Bethânia, pela motivação obstinada e pertinente;

À profa. Maria da Glória pela orientação, crença neste projeto e compartilhamento de experiência e conhecimento

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valente C, José Barros MS, Vicente L, J Neto M. Doença de Still do adulto: revisão da literatura a propósito de dois casos clínicos. Medicina Interna. 1997;4(4):245-251.

2. Carvalho RL, Tavares CM, Kuschnir MC et al. Doença de Still na adolescência. Adolescência e Saúde. 2007;2(4):53-4.

3. Santos CMB. Doença de Still do adulto: relato de caso e revisão de literatura [trabalho de conclusão de curso]. São Paulo: Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Comissão de Residência Médica; 2012.

4. Nazareth R, Pereira JP, Silva Francisco et al. Doença de Still no adulto. Medicina Interna. 2010;7(3):151-4.

5. Gelfand JA, Callahan MV. Febre de origem obscura. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL et al, Ed. Medicina Interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p.158-164.

6. Pereira NG. Febres prolongadas de origem obscura. In: Tavares W, Marinho LAC, Ed. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.1165-1175.

7. Diogo M, Soares J, Pimentel T et al. Doença de Still do adulto como causa de síndrome febril indeterminado. Acta Med Port. 2010;23:927-930.

8. Kastner DL. Doenças autoinflamatórias sistêmicas. In: Goldman L, Ausiello D, Ed. Cecil Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.2287-2293.

9.Agha-Abbaslou M, Bensaci AM, Dike O et al. Adult-Onset Still's Disease: Still a serious Health Problem (a case report and literature review). Am J Case Rep. 2017; 18:119-124.

10. Cascaes APR, Bichara CC, Abdon NP et al. Doença de Still na gravidez: relato de um caso com óbito neonatal. Rev Bras Reumatol. 2003 Nov/dez;43(6):397-402.

11. Gopalarathinam R, Orlowsky E, Kesavalu R et al. Adult onset Still's disease: a review on diagnostic workup and treatment options. Case reports in Rheumatology. 2016.1-6.

12. Appenzeller S, Castro GW, Costallat LTL et al. Doença de Still do Adulto: diagnóstico e evolução. Rev Bras Reumatol. 2003 Nov/dez;43(6):352-7

13. Cabanelas N, Ferreira P, Esteves MC et al. Avanços no conhecimento da Doença de Still do Adulto. Acta Med Port. 2011;24:183-192.

14. Hellmann DB, Imboden Jr. JB. Distúrbios imunológicos e musculoesqueléticos. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, Ed. Current Medicina: diagnóstico e tratamento. 51. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p.756-815.

15. Rosa Neto NR, Carvalho JF. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. Rev Bras Reumatol. 2009;49(4):413-30.

16. Jamillox Y, Gerfaud-Valentim M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:33-43.

17. Bywaters EGL. Still's diseases in the adult. Ann Rheum Dis. 1971;30:121-33.

18. Efthmiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006;65;564-72.

19. Godinho F, Santos MJ, Cordeiro A, Silva JC. Doença de Still tratada com Anakinra: 3 casos clínicos. Acta Reum Port. 2005;30:361-7.

20. Kim HA, Choi B, Chang-Hee S et al. Higly expression of CD11b and CD32 on peripheral blood mononuclear cells from patients with adult-onset Still's disease. Int J Mol Sci. 2017;18.

21. Carvalho FP, Rodrigues A, Andujar C et al. Síndrome hemofagocitária e doença de Still do adulto. Medicina Interna. Abr/jun 2005;12(2):77-81.

22. Rosa DJF, Nogueira C, Bonfante HL et al. Síndrome de ativação macrofágica após uso de Leflunomida em paciente com doença de Still do adulto: relato de caso. Rev Bras Reumatol. Mai/jun 2007;47(3):219-22.

23. Baxevanos G, Tzimas T, Pappas G et al. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? Clin Rheumatol. Jan 2012;31:49-53.

24. Wehr A, Grieb G, Trautwein C et al. Unusual onset of adult Still's disease due to a systemic reaction to artificial breast implants. Z Rheumatol. Feb. 2017;1-3.

25.Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. BMC Med. Dec 2016;14(1):194-204.

26. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J et al. Adult-onset Still's disease. Jul 2014;13(7):708-22.

27. Castañeda S, Blanco R, González-Gay MA. Adult-onset Still's disease: Advances in the treatment. Apr 2016;30(2):222-38.

28. Castañeda S, Vicente E, González-Gay MA. Enfermedad de Still del adulto. Med Clin. Sept 2016;147(5):217-22.

29. Sethuraman VK, Balasubramanian K, Viswanathan S et al. Inadvertent skipping of steroids in septic shock leads to a diagnosis of adult onset Still's disease. Jan 2017;9(1):978-83.

30. Betancur JF, Navarro EP, Echeverry A. et al. Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant Chikungunya infection: a case report of two patients. Clin Rheumatol. 2015;34(11):1989-92.

31. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.

32. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. BMC Medicine. 2013:11:185-98.

33. Mueller RB, Sheriff A. Scoring adult onset Still's disease. J Rheumatol. 2010;37(11):2203-4.

34. Freire M, Teodoro RB, Oliveira LB et al. Doença de Still no adulto: um desafio diagnóstico na febre de origem indeterminada. Rev Bras Reumatol. Set/out 2005;45(5):24-5.

35. Scalon MRR, Cunha VR, Rossi AG et al. Pseudotumor orbitário em paciente com doença de Still do adulto: associação incomum. Rev Bras Reumatol. Set/out 2008;48(5):309-312.

36. Esperança I, Moraes MF, Graça JP. Doença de Still e infecção pelo vírus Cocksackie B1. Medicina Interna. 2004;11(2):95-8.

37. Elkon JB, Hughes GRV, Bywaters EGL et al. Adult-onset Still's disease. Arthritis and Rheumatism. Jun 1982;25(6):647-54.

38. Novaks S, Anic F, Luke-Verbanic T. Extremely high serum ferritin levels as a main diagnostic tool of adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. Apr 2012;32(4):1091-4.

39. Marques CDL, Nunes OS, Duarte ALB et al. Doença de Castleman mimetizando Doença de Still do Adulto. Rev Bras Reumatol. Set./out. 2005;45(5):551-4.

40. Moulis G, Sailler L, Astudillo L et al. May anakinra be used earlier in adult onset Still disease? Clin Rheumatol. Oct. 2010;29(10):1199-1200.

41. Tavares ACFMG, Ferreira GA, Guimarães LJ et al. Síndrome de ativação macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica. Rev Bras Reumatol. 2015;55(1):79-82.

42. Carvalho Filho AX, Correa FO, Schumann I. Síndrome de ativação macrofágica secundária à infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr. Rev Bras Reumatol. Mai/jun 2008;48(3):179-183

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MARCADORES PROGNÓSTICOS ECOCARDIOGRÁFICOS E DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM POPULAÇÃO COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

PROGNOSTIC MARKERS OF ECOCARDIOGRAM AND THE SIX-MINUTE WALK TEST IN POPULATION WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Héber Samuel Colares Costa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

Orientadora: Prof.(a) Lucia Brandão de Oliveira

Co-orientador: Prof. Paulo José Pereira Camandaroba

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que expressa à incapacidade do coração manter um débito adequado às demandas teciduais e metabólicas. Constitui a fase final comum de muitas condições clínicas e de quase todas as cardiopatias. Apesar de todos os avanços observados nas últimas décadas, tanto no diagnóstico, quanto na terapêutica, os gastos com hospitalizações e a mortalidade permanecem elevados. Há marcadores prognósticos na IC que vão desde parâmetros simples até dispositivos com alta complexidade pouco disponíveis na rede pública. Uma estratificação prognóstica simples, dentro da nossa realidade regional, permitiria identificar pacientes de maior risco para desfechos e possibilitaria uma intervenção mais intensiva com possível implicação prognóstica.

Objetivo: Identificar numa coorte com IC, fatores prognósticos no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e no ecocardiograma, estabelecendo possíveis correlações com os desfechos de internação e óbito.

Metodologia: Trabalho observacional de coorte, retrospectivo que incluiu todos os pacientes admitidos em clínica especializada de Insuficiência Cardíaca, com diagnóstico de IC e fração de ejeção inferior a 50%. Foram avaliados os seguintes parâmetros: distância percorrida no TC6M, fluxo mitral, fração de ejeção, tamanho do átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo e volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado. Os dados foram avaliados de forma independente e comparativa entre os dois grupos (vivos e óbitos) e a análise multivariada por regressão logística avaliou a influência simultânea das variáveis sobre a mortalidade e internação hospitalar. Considerou-se como critério de determinação de significância estatística o valor de $p \leq 0,05$.

Resultado: O tamanho do átrio esquerdo, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado, a fluxo mitral restritivo e a distância percorrida no TC6M inferior a 300 m correlacionaram com o desfecho óbito. Apenas a fração de ejeção se correlacionou com o desfecho hospitalização. Na análise de sobrevida, apenas a distância percorrida do TC6M e o fluxo mitral restritivo foram preditores de mortalidade.

Conclusão: A distância percorrida < 300 m no teste de caminhada e a presença de fluxo mitral restritivo nesse estudo foram marcadores de mau prognóstico aumentando a mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Prognóstico, Teste de Caminhada de Seis Minutos, Ecocardiograma, Ecocardiograma com Doppler.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that expresses the inability of the heart to maintain an adequate flow rate to the tissue and metabolic demands. It is a common final stage of many clinical conditions and almost all cardiopathies. Despite all the advances observed in the last decades, diagnostic, therapeutic, hospitalization expenses and mortality remain high. There are prognostic markers in IC ranging from simple parameters to complex devices, which is not available in the public health care in Brazil. A simple prognostic stratification within our regional reality would allow identifying patients at higher risk for outcomes and a more intensive intervention with possible prognostic implication.

Objective: The aim of this study was to identify prognostic factors in the six-minute walk test (6MWT) and echocardiogram in a cohort with HF, establishing possible correlations with the hospitalization and death outcomes.

Methodology: This study was a retrospective cohort study, with a diagnosis of HF and ejection fraction below 50%. The following parameters it were evaluated: distance covered in 6MWT, mitral flow, ejection fraction, left atrial size, left atrium volume and indexed left ventricular end diastolic volume. The results were obtained independently and comparative between two groups (live and deaths) and a multivariate analysis by logistic regression evaluated a simultaneous influence of the variables on mortality and hospital admission. It was considered as criterion of determination of statistical significance or value of $p \leq 0.05$.

Results: Left atrial volume, indexed left ventricular end-diastolic volume, restrictive mitral flow, and distance of less than 300 m in the 6MWT were correlated with death outcome. Only ejection fraction was correlated with the outcome of hospitalization. It was founded in survival analysis that only a distance walked less than 300 m in the 6MWT and the restrictive mitral flow were predictors of mortality.

Conclusion: The distance walked <300 m in the walking test and presence of restrictive mitral flow in this study was prognostic markers that caused increase in mortality.

Key Words: Heart Failure, Prognosis, Six-Minute Walk Test, Echocardiogram, Doppler Echocardiogram.

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são importante causa de mortalidade em todo o mundo. No Brasil, mais de 70% das mortes são atribuídas às doenças cardiovasculares, cuja prevalência vem aumentando em decorrência do envelhecimento da população (1). A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa resultante de disfunção estrutural e/ou funcional que compromete a ejeção sanguínea e/ou o enchimento ventricular. Constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo pela incidência crescente, alta taxa de prevalência e mortalidade, além dos elevados gastos com hospitalizações frequentes (2). Estudos de projeção mostram que até 2030 haverá um aumento de 46% na prevalência da síndrome entre indivíduos com mais de 18 anos, o que corresponde a mais de 8 milhões de pessoas (3, 4). Apesar de todos os avanços no diagnóstico e tratamento na atualidade, dados disponíveis no DATASUS apontam uma mortalidade de 21% entre os pacientes internados por doença cardiovascular no Brasil só em 2012 (5).

As manifestações clínicas mais comuns da IC são dispneia e fadiga com limitação da tolerância ao exercício físico. Pode ocorrer retenção de líquidos manifestada por congestão pulmonar quando há acometimento do coração esquerdo e hepática, esplênica, e/ou edema periférico quando a disfunção é do coração direito (2). Os sinais e sintomas são de grande importância para a suspeita clínica, classificação e estadiamento da IC, mas isoladamente apresentam limitações de sensibilidade e/ou especificidade para o diagnóstico, exigindo a complementação por outros métodos. Os sinais mais específicos e de maior valor prognóstico (pressão venosa elevada e B3) são pouco sensíveis e operador dependentes, principalmente entre não especialistas (6). A organização dos sinais e sintomas de forma integrada e sistematizada, através de sistema de pontos (*Boston*) ou critérios maiores e menores (*Framingham*), com adição de informação radiológica, melhora a acurácia do diagnóstico clínico (7).

A descrição do curso natural da IC teve início com o estudo de *Framingham* que acompanhou uma coorte de mais de 10 mil indivíduos durante quatro décadas (8). Sua evolução independe da etiologia inclui alterações morfológicas cardíacas oriundas de alterações genéticas, celulares e moleculares que ocorrem em resposta à determinada agressão. O processo dessas adaptações é conhecido como remodelamento cardíaco e

pode determinar alterações na composição, na geometria, na massa e no volume cardíaco. A presença e a intensidade da remodelação estão diretamente associadas com pior prognóstico, já que esse processo resulta em maior prevalência de ruptura ventricular, aneurismas e arritmias malignas (9). O grau de remodelamento e disfunção ventricular esquerda, o aumento do átrio esquerdo, a disfunção ventricular direita e a regurgitação mitral e tricúspide são conhecidas preditores de desfechos adversos (10).

A ecodopplercardiografia (EDC) é um método rápido, seguro e disponível, que pode auxiliar na confirmação da doença e na definição da etiologia, fornecendo diversas informações funcionais e anatômicas fundamentais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da evolução da doença, bem como a resposta ao tratamento instituído (6, 9, 10). A EDC fornece uma avaliação confiável da função ventricular, tanto esquerda quanto direita, e da gravidade das lesões valvares associadas. O parâmetro mais relevante para quantificação da função sistólica de VE na EDC é a fração de ejeção (FE), obtida preferencialmente pelo método de Simpson, que apresenta melhor correlação com a ressonância magnética cardíaca (RMC). A FE permite definir o tipo de IC, se com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a FE é inferior a 50% ou com fração de ejeção normal (ICFEN) quando a mesma é igual ou superior a este valor. Estes valores são controversos na literatura e, recentemente, a Diretriz Europeia de IC incluiu um subtipo entre ambas, a IC com fração de ejeção limítrofe (ICFEL) quando a FE fica entre 40 e 50% (11).

Uma vez realizado o diagnóstico, é importante classificar funcionalmente o paciente portador de IC. A classificação proposta pela *New York Heart Association* (NYHA) é a mais utilizada na prática clínica e considera a intensidade dos sintomas clínicos do paciente. Seu valor é limitado, especialmente entre pacientes com comprometimento leve, devido a subjetividade dos sintomas (12).

A estratificação em quatro classes considera o grau de limitação da doença para as atividades habituais e mantém uma relação estreita com a qualidade de vida do paciente (6, 7). São elas:

- Classe I - ausência de sintomas durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
- Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas

- Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou com pequenos esforços
- Classe IV - sintomas em repouso

A síndrome também tem sido estratificada com base na progressão da doença, através de dados da história e da evolução da doença estabelecendo prioridades e a melhor conduta terapêutica (6, 7). Esta classificação subdivide-se nos estágios A, B, C e D, a saber:

- Estágio A - Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à IC.
- Estágio B - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à IC.
- Estágio C - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou pregressos de IC.
- Estágio D - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos.

Vários estudos foram realizados, confirmando implicação prognóstica de diversos fatores clínicos e hemodinâmicos na IC. Tais fatores vão desde dados antropométricos (4), passando pela etiologia (13, 14), fatores hemodinâmicos, funcionais e neuro-hormonais (15, 16), esquema terapêutico farmacológico utilizado, até o uso de dispositivos (17). Alguns deles já estão bem estabelecidos na prática clínica, enquanto outros permanecem controversos (18).

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é um importante método utilizado na prática clínica desde a década de 60 para estratificação prognóstica desses pacientes. O teste de caminhada inicialmente era realizado por pessoas saudáveis com o objetivo de predizer o consumo máximo de oxigênio atingido e tinha duração de 12 minutos. A partir da década de 80, houve um incremento da utilização do TC6M na prática clínica, considerando-se a vasta disponibilidade, segurança e reprodutibilidade na avaliação da capacidade funcional de pacientes com IC (19). O teste mede a distância máxima que um paciente pode andar por conta própria em um corredor ou espaço delimitado durante 6minutos. Tendo em vista que é o paciente que escolhe a velocidade em que anda, este teste se aproxima mais das atividades normais do que um teste de consumo máximo (12). É bem tolerado pelos pacientes e pode ser utilizado como reflexo referencial das

atividades diárias, sendo considerado um teste submáximo. No estudo SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) a distância caminhada durante seis minutos foi identificada como variável preditora independente de mortalidade e morbidade. Outros estudos corroboraram tais achados firmando sua importância como marcador prognóstico e correlacionando o desempenho de pacientes cardiopatas no TC6M com mortalidade. O TC6M mantém excelente correlação com testes que avaliam a qualidade de vida de pacientes com IC em classes funcionais II e III (20). A incapacidade de caminhar pelo menos 300 metros no teste é um forte indicador de mau prognóstico (20, 21). Além disso, a distância percorrida no TC6M representa um fator prognóstico independente de re-internações e pode ser útil para avaliar a resposta a intervenções terapêuticas na IC (12, 22).

Dois modelos têm sido utilizados mais frequentemente para estimativa de sobrevida em pacientes com IC crônica: o "*Heart Failure Survival Score*" e o "*Seattle Heart Failure Model*" da Universidade de Washington que utilizam desde parâmetros simples até dispositivos complexos (17), no entanto ambos são limitados para o seguimento clínico.

O tratamento bem conduzido pode melhorar a progressão da doença e consequentemente o seu prognóstico, já que, uma vez instalada, a disfunção ventricular progride muitas vezes de modo imprevisível (6). É de extrema importância a tomada de decisões clínicas assertivas, incluindo o melhor momento para instituir terapias de maior custo.

As dificuldades observadas no acesso à saúde e a limitação de recursos econômicos, especialmente na rede pública, fazem da estratificação prognóstica e interferência sobre seus fatores determinantes, uma estratégia importante na identificação dos indivíduos com maior benefício de um tratamento mais agressivo, capaz de modificar a história natural da doença. Considerando-se as dificuldades enfrentadas pelo Sistema de Saúde na atualidade, torna-se fundamental uma estratificação dos pacientes segundo a sua realidade clínica e a atenção à saúde regional.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivo identificar numa coorte com IC atendida em clínica especializada, possíveis fatores de mau prognóstico no TC6M e no ecodopplercardiograma e estabelecer correlações entre tais fatores e desfechos de internação e óbito.

3 MÉTODOS

O presente trabalho é parte de um estudo aprovado pela CEPq (CAAE: 64382417.7.0000.5247) e em andamento, que tenta identificar numa coorte de pacientes com IC atendida em clínica especializada, parâmetros de mau prognóstico nas diferentes áreas do tratamento multiprofissional e correlacioná-los com desfechos de internação e óbito por doença cardiovascular. Esse trabalho em particular, analisou a distância percorrida pelos pacientes no TC6M e parâmetros do ecocardiograma realizados logo após a admissão na CLIC, a saber: Fração de Ejeção (FE), tamanho do átrio esquerdo (AE), volume do átrio esquerdo indexado (VAEI), volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado (VDFVEI), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e padrão do fluxo mitral pelo Doppler colorido.

Trata-se de um trabalho observacional, de coorte, retrospectivo que incluiu todos os pacientes com diagnóstico clínico de IC pelos critérios de *Framingham,* com sinais de disfunção ventricular sistólica ao ecocardiograma e fração de ejeção inferior a 50%, admitidos e acompanhados na Clínica de Insuficiência Cardíaca (CLIC) do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano, entre 2009 e 2016, em qualquer classe funcional, de ambos os sexos. Os pacientes que após o atendimento inicial não retornaram ao serviço, mesmo após busca ativa, impossibilitando a obtenção de informação a respeito

da evolução, de resultados de exames complementares e desfechos foram excluídos do estudo. A análise estatística foi individualizada e comparativa entre os dois grupos e incluiu valores absolutos e percentuais, médias e respectivos desvios padrões das variáveis paramétricas. Para comparação de proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado ($\chi 2$) ou na impossibilidade de seu uso, o teste exato de *Fisher*. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi analisada pelo teste t de s*tudent* para amostras independentes ou pelo teste de *MannWhitney* (teste não-paramétrico). A análise multivariada através de regressão logística avaliou a influência simultânea das variáveis sobre a mortalidade e internação hospitalar. Foram incluídas aquelas variáveis com o critério de determinação de significância estatística adotado para o valor de $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

Dos 231 pacientes arrolados dos quais foram excluídos 31 pacientes por apresentarem ICFEN, 31 que morreram por causa não cardiovascular e 17 por desligamento. A amostra total contou com 152 pacientes, 53 no grupo dos óbitos e 99 no grupo dos vivos que permaneceram em acompanhamento até o final do trabalho. Os resultados dos dados antropométricos, demográficos, referentes ao tratamento, TC6M e EDC da amostra total e dos grupos individualizados encontram-se nas tabelas 1 a 3 nas páginas seguintes.

Tabela 1 – Dados basais da amostra total e grupos

Parâmetros	**Grupo Vivos** **Média+DP**	**Grupo Óbitos** **Média+DP**	**Total** **Média+DP**	**p valor**
Idade (anos)	64±12	63±13	64±12	0,706
PAS (mmHg)	127±25	122±24	125±25	0,279
PAD (mmHg)	77±12	74±13	76±12	0,148
FC (bpm)	73±12	78±14	75±13,6	**0,037**
Peso (kg)	73,7±15,8	70,9±15,7	72,4±15,8	0,162
Estatura (m)	1,62±0,1	1,6±0,1	1,62±0,1	0,856
IMC (kg/m²)	28,6±6,9	26,5±5,1	27,84±6,4	0,059
Doses:				
IECA (mg)	23,1±35,5	31,4±41,4	26,0±37,8	0,202
BRA (mg)	34,9±45,5	24,5±38,2	31,3±43,2	0,158
BB (mg)	11,7±14,3	9,1±10,4	10,8±13,1	0,239
Espironolactona (mg)	17,2±14,9	17,9±14,0	17,5±14,6	0,778
Furosemida (mg)	26,7±27,1	42,3±28,4	32,2±28,5	**0,001**
Tempo de seguimento	1485±871	585±524	1171±879	-

IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; IMC=índice de massa corporal; IECA=inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BB=Betabloqueador; AE=átrio esquerdo; VAEI=volume atrial esquerdo indexado. VDFVEI=volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Tabela 2 – Parâmetros prognósticos e a correlação com óbito

Parâmetros	Total	Grupo Vivos n/total	%	Grupo Óbitos n/total	%	p valor
DP6M < 300 m	81	6/57	10,5%	14/24	58,3%	**0,000**
Fluxo Mitral Restritivo	117	21/78	26,9%	24/39	61,5%	**0,001**
Tamanho do AE (cm)	152	4,5±0,6		4,8±0,6		**0,003**
VAEI (mL/m²)	88	44,0±20,2		54,1±17,3		0,120
VDFVEI (mL/m²)	90	126,2±40,4		175,1±91,9		**0,001**
DDVE (cm)	150	6,6±0,8		6,4±0,9		0,288
Fração Ejeção (%)	152	36,5±7,1		34,3±7,8		0,080

DP6M=distância percorrida em 6 minutos; AE=átrio esquerdo; VAEI=volume atrial esquerdo indexado. DDFVEI=diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Tabela 3 – Parâmetros prognósticos e a correlação com hospitalização

Parâmetros	Total	Sem Hospitalização		Com Hospitalização		p valor
DP6M < 300 m	81	16/68	23,5%	4/13	30,8%	0,726
Fluxo Mitral Restritivo	117	30/88	34,1%	15/29	44,8%	0,123
Tamanho do AE (cm)	152	4,5±0,61		4,74±0,7		0,134
VAEI (mL/m²)	88	45,0±19,8		46,3±21,3		0,821
VDFVEI (mL/m²)	90	130,1±50,7		154,3±72,2		0,172
DDVE (cm)	150	6,5±0,8		6,7±1,0		0,321

Fração Ejeção (%)	152	36,9±7,0	31,82±7,3	**<0,001**

DP6M=distância percorrida em 6 minutos; AE=átrio esquerdo; VAEI=volume atrial esquerdo indexado. DDFVEI=diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo indexado; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

A análise de regressão confirmou que a distância percorrida no TC6M inferior a 300 m foi marcador prognóstico para óbito, enquanto o fluxo restritivo mitral foi marcador tanto para óbito quanto para hospitalização por IC descompensada. Estes resultados estão nos gráficos 1 a 3 abaixo. Os demais parâmetros ecocardiográficos não se correlacionaram com os desfechos.

Gráfico 1 – Sobrevida da população no tempo de seguimento

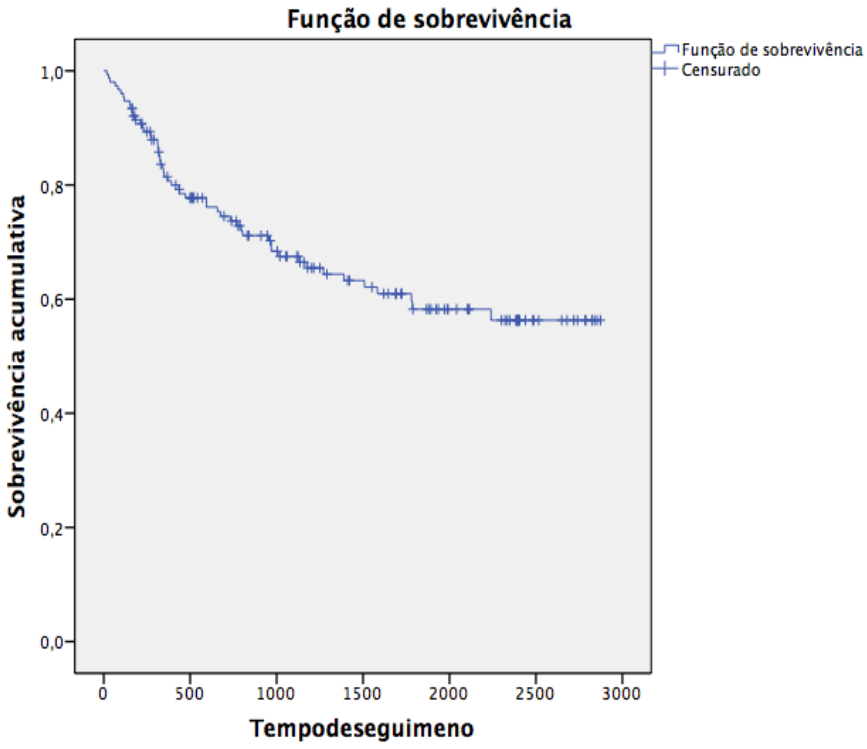


Gráfico 2– Relação da distância percorrida no TC6M com a sobrevida

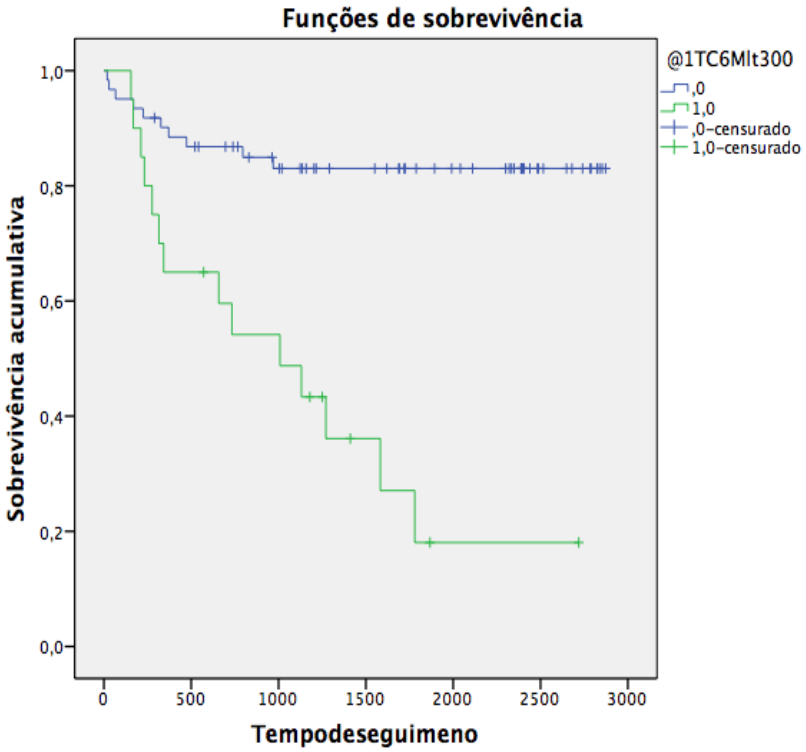
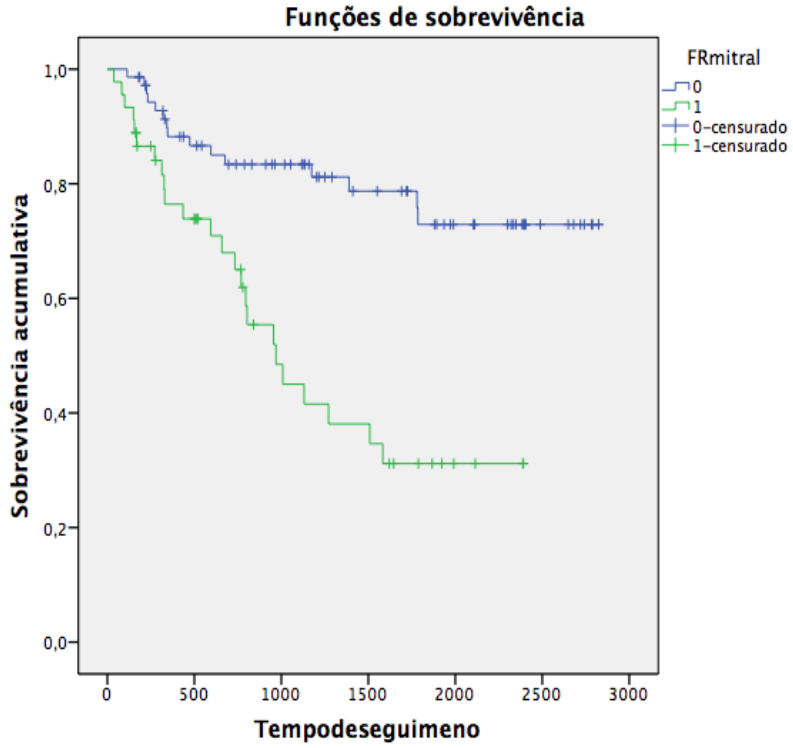


Gráfico 3 – Relação do padrão de fluxo mitral restritivo com a sobrevida



5 DISCUSSÃO

Este estudo teve como propósito avaliar o possível impacto na avaliação prognóstica de dois métodos simples, disponíveis e rotineiramente utilizados no seguimento de pacientes com IC, o EDC e o TC6M. Os achados tão significativos da pesquisa confirmam dados da literatura de que tanto a presença de padrão de fluxo mitral restritivo, quanto à distância percorrida no TC6M inferior a 300 metros são marcadores independentes de prognóstico em pacientes com IC.

Os demais parâmetros do EDC com p-valor significativo não tiveram correlação estatística com o desfecho nessa corte através da análise de regressão logística. Porém, estudos indicam que além do padrão de fluxo mitral restritivo o tamanho e função do ventrículo esquerdo e os tamanhos atrial esquerdo e direito e uma FE menor que 30% são preditores significativos de mortalidade por todas as causas em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica, independentemente de outras variáveis clínicas (23-25).

Na evolução da IC ocorrem alterações estruturais no coração que reduzem a quantidade de miocárdio viável e aumentam a rigidez da câmara ventricular. Com isto, há elevação da pressão de enchimento ventricular e consequente aumento substancial de complicações cardiovasculares. A função diastólica pode ser avaliada sem muita dificuldade pelo padrão do fluxo mitral e pelo Doppler tecidual ao EDC na maioria dos pacientes. O padrão do fluxo mitral pode variar desde o déficit de relaxamento, passando pelo fluxo pseudonormal, até a forma mais grave de disfunção representada pelo fluxo mitral restritivo, que pode ainda ser diferenciado em reversível ou persistente, este de maior gravidade. O achado de fluxo restritivo já se consolidou como um importante marcador prognóstico na ICFER por inúmeros trabalhos realizados (26-32). Temporelli, Giannuzzi (33), avaliaram 571 pacientes com IAM prévio com o propósito de determinar o valor prognóstico adicional do padrão do fluxo mitral e confirmaram que o padrão de enchimento restritivo persistente foi o único melhor preditor de mortalidade, mesmo após a remoção de pacientes com IAM prévio. Bruch, Gotzmann (32), em 2005, estudando

193 pacientes portadores de ICFER, com ou sem alargamento do QRS ao eletrocardiograma, observaram importante correlação do padrão de fluxo mitral restritivo com pior prognóstico nesta população. No ano seguinte, Sestili, Coletta (34) compararam um grupo de 141 pacientes com IAM prévio (121 homens, idade média (59,6 ± 9,1) com e sem padrão de fluxo mitral restritivo. Nesse estudo a presença de fluxo mitral restritivo foi forte preditor independente de ausência de viabilidade miocárdica ($p < 0,001$). O infarto do miocárdio transmural determina áreas de acinesia que podem comprometer a função miocárdica, tanto sistólica quanto diastólica, pela movimentação anormal das paredes ventriculares. Estudo conduzido por Barberato, Souza (31) em 2013, com 55 pacientes após evento isquêmico coronariano mostrou que o padrão de fluxo mitral restritivo foi, mais uma vez, um forte preditor prognóstico. Mais recentemente, em 2014, Kuznetsova, Thijs (30), acompanhando uma coorte com 793 participantes de uma população geral observaram que a velocidade do fluxo mitral reduzida era preditora de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Do mesmo modo, estudos realizados em pacientes com IC, com cardiomiopatia dilatada atrelaram o menor tempo de desaceleração do fluxo mitral ou padrão restritivo de enchimento ventricular com pior evolução da doença (35, 36). Estudo prospectivo conduzido por Rocha, Pereira (29) em 2015 com 116 pacientes com ICFER reforçou o valor prognóstico do padrão restritivo do fluxo mitral como preditor de óbito cardíaco.

Corroborando os achados semelhantes dos estudos anteriores, o padrão do fluxo mitral restritivo também se associou com mortalidade nesta coorte com ICFER mostrando-se um fator de mau prognóstico independente associado com menor sobrevida nesta população. A detecção precoce deste importante marcador, a partir de um exame simples e disponível na rede pública, pode ser de grande valia. Identificar tais pacientes precocemente permite uma abordagem mais de perto e atenção redobrada da equipe multiprofissional no que tange à otimização terapêutica e abordagem não farmacológica com possível impacto na evolução da doença.

Por sua vez, o TC6M é um método simples e barato, capaz de avaliar o desempenho funcional dos pacientes durante o curso da IC e se relaciona fortemente com a sobrevida de longo prazo. O papel do TC6M como preditor independente de mortalidade vem se consolidando a cada dia e muitos trabalhos têm sido realizados com este objetivo (20, 37-42). Nesta coorte a distância percorrida inferior a 300 m no TC6M se correlacionou com mortalidade, mas não com hospitalização. Tais achados foram

corroborados por muitos outros estudos, dentre eles o de Ingle, Cleland (42) que acompanharam uma coorte com 1.667 pacientes com ICFER que na avaliação inicial realizou o TC6M. Após tempo médio de 36 meses, o método mostrou-se preditor independente de risco nesta população e o grupo de pacientes que caminhou menos de 300 metros apresentou menor tempo de sobrevida. Do mesmo modo, Roul, Germain (43) estudaram 120 pacientes com ICFER tendo como desfechos morte ou internação por IC. A distância percorrida em 6 minutos ≤ 300m mostrou correlação positiva com os desfechos, enquanto em um estudo realizado com 200 afro-americanos com IC a distância considerada preditora de tais eventos foi ≤ 200 m no TC6M (37). Rubim, Drumond Neto (20) acompanharam por um período médio de dezoito meses 179 pacientes com ICFER que realizaram o TC6M e o teste ergométrico. Houve equivalência de ambos os métodos na avaliação de portadores de IC nas classes II e III da NYHA. Já em um estudo prospectivo conduzido por Cahalin, Arena (44) com 258 pacientes com IC submetidos ao TC6M e teste cardiopulmonar (TCP) a frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto (FCR1) no TC6M foi a variável prognóstica mais forte. A precisão da FCR1 após o TC6M é robusta e comparável com a FCR após esforço máximo durante o TCP. Neste mesmo estudo, a distância no TC6M foi um preditor significativo de eventos cardíacos maiores. As investigações mais recentes têm observado que a distância no TC6M prediz de forma independente mortalidade em paciente com IC e ressalta que na avaliação da FCR deve-se considerar a influência da terapia com beta-bloqueador na FC (38, 40, 41).

Considerando-se as dificuldades enfrentadas pelo Sistema de Saúde na atualidade, a estratificação dos pacientes segundo a sua realidade regional, com métodos simples e disponíveis é de extrema importância. O TC6M e o EDC podem ser de grande valia na estratificação prognóstica e auxiliar na identificação precoce de portadores de IC com maior risco para eventos. Uma vez identificados, uma abordagem mais de perto, com atenção redobrada da equipe multiprofissional pode modificar a história natural da doença.

6 CONCLUSÃO

A distância percorrida no TC6M inferior a 300 m e o fluxo mitral restritivo aumentaram a mortalidade, mas nenhum dos parâmetros avaliados se correlacionou com hospitalização.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a equipe CLIC pelo amplo aprendizado, amizade e companheirismo, foram momentos realmente incríveis de enorme crescimento. Em especial a minha orientadora Dra. Lúcia Brandão pelo tempo e tremenda dedicação dispendida nesse trabalho. À Dra. Monica Quintão pelas sugestões e críticas de grande valia para a confecção final desse estudo. Ao Renato Vieira Gomes pelo incrível trabalho com as análises estatísticas. E por fim agradeço ao Woney de Andrade Martins pelo apoio, sem sua genialidade esse projeto não seria idealizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miname MH, Gebara OC, Santos RD. Estratificação de risco de doença coronária em mulheres. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;17(4):299-303.

2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. 2014:CIR. 0000000000000031.

3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update. Circulation. 2014;129(3).

4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(15):1343-82.

5. Malta DC, Moura Ld, Prado RRd, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2014;23(4):599-608.

6. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009;93(1):3-70.

7. Bocchi EA, Marcondes-Braga F, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica-2012. Arquivos brasileiros de Cardiologia. 2012;98(1):1-33.

8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. New England Journal of Medicine. 1971;285(26):1441-6.

9. Minicucci MF, Azevedo PS, Santos DF, Polegato BF, Santos PP, Okoshi K, et al. Preditores ecocardiográficos de remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio em ratos. Arq Bras Cardiol. 2011;97(6):502-6.

10. Mesquita ET, Socrates J, Rassi S, Villacorta H, Mady C. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2004;82(5):494-500.

11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2015:ehw128.

12. de Oliveira Jr MT, Guimarães GV, Barretto ACP. Teste de 6 minutos em insuficiência cardíaca. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 1996;67:6.

13. Hermann D, Greenberg B. Prognostic factors. Heart Failure Edited by P Poole-Wilson, WS Colucci, BM Massie, K Chatterjee, AJS Coats Churchill Livingstone Inc, New York. 1997.

14. Barretto A, da Luz PL, De Oliveira SA, Stolf N, Mady C, Bellotti G, et al. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. Circulation. 1989;80(3 Pt 1):I177-82.

15. Investigators S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl j Med. 1991;1991(325):293-302.

16. Nicklas J, Benedict C, Johnstone D, Kay R, Kirlin P, Weiner D, et al. Relationship between neurohumoral profile and one year mortality in patients with CHF and/or LV dysfunction. Circulation. 1991;84(suppl II):468.

17. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33.

18. Villacorta H, Mesquita ET. Fatores prognósticos em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Arq Bras Cardiol. 1999;72(3):343-52.

19. de Sousa LAP. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. Fisioterapia em movimento. 2006;19(4):49-54.

20. Rubim VSM, Drumond Neto C, Romeo JLM, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. Arq bras cardiol. 2006;86(2):120-5.

21. Zielinska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. Rehabil Res Pract. 2013;2013:965494.

22. Carvalho EEVd, Costa DC, Crescêncio JC, Santi G, Papa V, Marques F, et al. Insuficiência cardíaca: comparação entre o teste de caminhada de seis minutos e o teste cardiopulmonar. Arq Bras Cardiol. 2011;97(1):59-64.

23. Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Conner C, Adams KF, Dupree CS, Waugh RA, et al. Independent prognostic value of echocardiography and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. Am Heart J. 2008;156(6):1191-5.

24. Rolande DM, Fantini JP, Neto AC, Cordeiro JA, Bestetti RB. Determinantes prognósticos de pacientes com insuficiencia cardíaca sistólica crônica secundária a hipertensao arterial sistemica. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1):76-83.

25. Rocha RM, Santo E, Gouveia EP, Bittencourt MI, Dowsley R, Meirelles LRd. Correlação entre o teste de caminhada de 6 minutos e as variáveis do teste ergométrico em pacientes com insuficiência cardíaca: estudo piloto. Rev Socerj. 2006;19(6):482-6.

26. Barretto ACP, Drumond Neto C, Mady C, Albuquerque DCd, Brindeiro Filho DF, Braile DM, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2002;79:1-30.

27. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010;12(8):866-73.

28. Nunes MdCP, de Melo Barbosa M, da Costa Rocha MO. Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. CEP. 2004;30430:130.

29. Rocha E, Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Monteiro M, Rocha Neto A. Parâmetros Ecocardiográficos Preditores de Pior Evolução após a Terapia de Ressincronização Cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2015;105(6):552-9.

30. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. Journal of the American Heart Association. 2014;3(3):e000789.

31. Barberato SH, Souza AMd, Costantini CO, Costantini CR. Non invasive assessment of left ventricular filling pressure and remodeling after acute myocardial infarction. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2013;100(6):531-7.

32. Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J, Wenzelburger F, Rothenburger M, Grude M, et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure: incremental prognostic value of QRS duration and a restrictive mitral filling pattern. J Am Coll Cardiol. 2005;45(7):1072-5.

33. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, Latini R, Franzosi MG, Gentile F, et al. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(9):1646-53.

34. Sestili A, Coletta C, Manno V, Perna S, Renzi M, Romano P, et al. Restrictive mitral inflow pattern is a strong independent predictor of lack of viable myocardium

after a first acute myocardial infarction. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2007;8(5):332-440.

35. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias Jr W, et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2004;82:11-34.

36. Cardiologia SBd. Avaliação da função e estrutura ventricular esquerda. Arq bras cardiol. 2009;93(6, supl. 3):e265-e73.

37. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2009;15(2):130-5.

38. Lindemberg S, Chermont S, Quintão M, Derossi M, Guilhon S, Bernardez S, et al. Heart Rate Recovery in the First Minute at the Six-Minute Walk Test in Patients with Heart Failure. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2014.

39. Prescher S, Schoebel C, Koehler K, Deckwart O, Wellge B, Honold M, et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: A pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial. European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(2_suppl):21-6.

40. Tager T, Hanholz W, Cebola R, Frohlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2014;176(1):94-8.

41. Frankenstein L, Goode K, Ingle L, Remppis A, Schellberg D, Nelles M, et al. Derivation and validation of a simple clinical risk-model in heart failure based on 6 minute walk test performance and NT-proBNP status--do we need specificity for sex and beta-blockers? Int J Cardiol. 2011;147(1):74-8.

42. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. BioMed research international. 2014.

43. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? American heart journal. 1998;136(3):449-57.

44. Cahalin LP, Arena R, Labate V, Bandera F, Lavie CJ, Guazzi M. Heart rate recovery after the 6 min walk test rather than distance ambulated is a powerful prognostic indicator in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a comparison with cardiopulmonary exercise testing. European journal of heart failure. 2013;15(5):519-27.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Crenças e conhecimento dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus acerca da sua doença: uma revisão bibliográfica

Beliefs and knowledge of patients with Diabetes Mellitus about their disease: a literature review

Hugo Rodrigues Bittencourt Costa

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. José Roberto Bittencourt Costa

Teresópolis – RJ
2017

Resumo

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome crônica e degenerativa que constitui um importante problema de saúde pública mundial. A percepção e a atitude dos pacientes em relação ao Diabetes são influenciadas pelas crenças e conhecimentos acerca da doença. Portanto, o profissional de saúde deve conhecer e respeitar as crenças dos pacientes para adaptar a abordagem e devem ser realizados programas de educação em saúde para aumentar o conhecimento sobre Diabetes, possibilitando melhor autocuidado e melhora da qualidade de vida.

Objetivo: Identificar crenças e conhecimentos dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus acerca da sua doença e avaliar sua influência no tratamento.

Métodos: Revisão de literatura utilizando as seguintes bases de pesquisa: PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em português e inglês.

Resultados: As crenças influenciam na conceituação do Diabetes e nas práticas de autocuidado. O conhecimento, em geral, é insuficiente. Observaram-se bons resultados quando se avaliou o conhecimento de pacientes inseridos em programas de educação em Diabetes. Observou-se ainda que a aquisição de conhecimento não necessariamente gera mudança de comportamento.

Conclusão: O profissional de saúde deve conhecer e respeitar as crenças dos pacientes para adaptar sua abordagem. Um bom conhecimento do paciente acerca do Diabetes possibilita o desenvolvimento de habilidades em relação ao autocuidado. A educação em Diabetes deve ser um processo permanente para possibilitar a construção e a consolidação de conhecimentos que favoreçam o autocuidado, promovendo autonomia dos pacientes, prevenindo complicações e melhorando sua qualidade de vida.

Descritores: Diabetes Mellitus, conhecimento, crenças, influência, tratamento.

Abstract

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic and degenerative syndrome that represents an important global public health problem. Patients' perceptions and attitude towards Diabetes are influenced by their beliefs and knowledge about the disease. Therefore, it is important that the health professional knows and respects the patients' beliefs to adapt their approach as health education programs must be carried out to increase knowledge about Diabetes, thus enabling a better self-care and improvement quality of life.

Aims: To identify the beliefs and knowledge of Diabetes Mellitus patients about their disease and to evaluate their influence on the treatment.

Methods: Literature review using the following research bases: PubMed, Scielo, Google Academic and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) in Portuguese and English.

Results: Beliefs influence the conceptualization of Diabetes and self-care practices. Knowledge, in general, is unsatisfactory and insufficient. Good results were observed when assessing the knowledge of patients enrolled in Diabetes education programs. It was also observed the acquisition of knowledge does not necessarily generates behavior change.

Conclusion: The health professional must know and respect the beliefs of patients in order to have confidence and adapt their approach. Good knowledge about Diabetes enables the skills development in relation to the way in which self-care is performed that motivates the patient to take care of himself. Diabetes education must be a permanente process to enable the construction and consolidation of knowledge that favors self-care, promoting patients' autonomy, preventing complications and improving their quality of life.

Keywords: Diabetes Mellitus, knowledge, beliefs, influence, treatment.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome crônica e degenerativa que constitui um importante e crescente problema de saúde pública mundial, devido à elevada prevalência, morbimortalidade e custos do tratamento. Estima-se que a população mundial com Diabetes é de aproximadamente 382 milhões de pessoas e que deverá atingir 471 milhões em 2035. No Brasil, há cerca de 13 milhões de pessoas vivendo com Diabetes.[1,2]

Além do impacto financeiro para o paciente e para o sistema de saúde, esta doença é carregada de significados simbólicos e representa um choque emocional para os indivíduos e seus familiares. O paciente não está preparado para conviver com as limitações consequentes à esta condição crônica e muitas vezes o seu diagnóstico acaba por gerar sentimentos negativos perante a percepção do pouco controle sobre a sua vida, diminuindo a potência para agir e pensar, ou a *felicidade* de acordo com o conceito de Espinosa (filósofo holandês do século XVII): *"Se uma coisa aumenta ou diminui, facilita ou reduz a potência de agir do nosso corpo, a idéia dessa mesma coisa aumenta, facilita ou reduz a potência de pensar de nossa alma"* . Consequentemente, ocorre a redução da qualidade de vida.[3]

O Diabetes acaba por romper a harmonia orgânica, transcendendo a pessoa do doente, interferindo na vida familiar e comunitária, afetando profundamente seu universo de relações. O indivíduo passa a ter que mudar hábitos de vida já consolidados e assumir uma nova rotina, o que torna o controle e o acompanhamento desses pacientes uma tarefa complexa, influenciada por diversos fatores.[4,5]

Conhecendo a dimensão da epidemiologia do Diabetes Mellitus e o que se observa na prática assistencial, pode-se perceber a relevância desta doença no contexto da saúde pública e da saúde do indivíduo e a importância de um rígido controle da mesma, visando prevenir complicações e melhorar a sua qualidade de vida.

Para um controle efetivo do Diabetes é fundamental uma adequada adesão do indivíduo ao tratamento, que vai muito além do que simplesmente o ato de cumprir determinações do profissional de saúde. Neste processo, o paciente é influenciado por seus sentimentos, conhecimentos, crenças, desejos e atitudes a respeito da doença, pela sua condição socioeconômica, por familiares, amigos, mídia e deve ter autonomia para debater com os profissionais de saúde as recomendações e condutas, tornando-se

participante ativo do tratamento.[6] Logo, é fundamental que os profissionais de saúde levem em consideração todos esses fatores no gerenciamento do seu tratamento.[4]

A concepção de saúde e a forma como cada indivíduo encara e se comporta diante da doença são determinados a partir das experiências pessoais, que guardam íntima relação com seus valores e crenças.[7]

O conhecimento dos pacientes a respeito do Diabetes é outro fator que possui grande influência no comportamento em relação à doença. Um bom conhecimento acerca da patologia possibilita o desenvolvimento de habilidades em relação à maneira de realizar o autocuidado que, por sua vez, estimulam e motivam o paciente a se cuidar.[8]

Desta forma, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura para analisar de que forma as crenças e o conhecimento dos pacientes diabéticos acerca da sua doença influenciam no tratamento e demonstrar a importância de projetos de intervenção voltados para a educação em saúde.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal fornecer resultados de estudos sobre as crenças e o conhecimento dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus acerca

de sua doença e de que forma influenciam no tratamento. Além disso espera-se demonstrar a importância de projetos de intervenção como os Programas de Educação em Saúde.

3. MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre as crenças e o conhecimento dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus acerca de sua doença e sua influência no tratamento.

Foram consultados artigos publicados em sites de pesquisa como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas línguas portuguesa e inglesa.

Foram utilizadas as palavras-chave: diabetes, diabetes mellitus, conhecimento, knowledge, crenças, beliefs, influência, influence, tratamento, treatment.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome crônica e degenerativa de etiologia multifatorial. Pode ocorrer por consequência à ausência de produção de insulina, como no Diabetes tipo 1, mais comum na infância, adolescência e início da idade adulta; ou pela redução da capacidade de produção de insulina pelo pâncreas e resistência dos tecidos periféricos à ação deste hormônio como ocorre no Diabetes Tipo 2, que representa cerca de 90% dos casos. Esta última aparece geralmente na idade adulta, embora sua prevalência esteja aumentando na população jovem, e está intimamente relacionada à síndrome metabólica e à obesidade.[9]

Caracteriza-se por hiperglicemia crônica acompanhada de distúrbios do metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas. Pode apresentar ao longo de seu curso, complicações agudas como: hiperglicemia, hipoglicemia, cetoacidose e coma hiperosmolar hiperglicêmico e crônicas, que podem ser divididas em macrovasculares: coronariopatia, doença vascular periférica e doença cerebrovascular e microvasculares: nefropatia, retinopatia e ainda neurológicas: neuropatia.[9,10]

Atualmente, pode-se afirmar que há uma verdadeira pandemia de Diabetes Mellitus em curso no planeta, configurando-se num grave problema de saúde pública. Estima-se que a população mundial com Diabetes é de aproximadamente 382 milhões de pessoas e que deverá atingir 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países considerados emergentes, onde a pandemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens. O número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e ao sedentarismo, bem como pela maior sobrevida de pacientes com DM.[1,2, 11]

Hoje, no Brasil, há cerca de 13 milhões de pessoas vivendo com Diabetes, o que representa 6,9% da população.[2] Dados de 2011 e 2013 do Ministério da Saúde colocavam o Diabetes como a quarta principal causa de morte. Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o DM figura entre a quarta e a oitava posição. Estudos brasileiros sobre mortalidade por DM mostram que, quando se menciona DM na declaração de óbito, a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumenta até 6,4 vezes.[12]

O DM possui importante impacto em diferentes esferas. Sob o ponto de vista socioeconômico, pode-se afirmar que, devido à sua natureza crônica, à gravidade das complicações e os recursos necessários para controlá-las, é uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde.[1] Os custos diretos com DM variam entre 2,5 e 15% do orçamento anual da saúde de um país, dependendo de sua prevalência e do grau de complexidade do tratamento disponível. Estudos de 2012 estimavam que os custos diretos para o Brasil oscilavam em torno de 3,9 bilhões de dólares, enquanto os custos do tratamento ambulatorial dos pacientes com diabetes pelo Sistema Único de Saúde são de aproximadamente US$ 2.108,00 por paciente, dos quais US$ 1.335,00 são relativos a custos diretos.[13,14] Além disso, muitos indivíduos com Diabetes tornam-se incapazes ou limitados para continuar a trabalhar já que o DM é a principal causa de amputação não traumática e de cegueira adquirida e importante causa de mortalidade, muitas vezes precoce, o que acarreta perda da produtividade.[2,15] Combinando as estimativas para 25 países latino-americanos, calcula-se que os custos decorrentes da perda de produção pela presença de DM podem ser cinco vezes maiores que os custos diretos.[16]

Sob o ponto de vista do impacto dessa doença na vida do indivíduo e de seus familiares, pode-se destacar os custos intangíveis do Diabetes, como dor,

ansiedade, angústia e perda de qualidade de vida. Muitas vezes, o diagnóstico do Diabetes é carregado de significados simbólicos e representa um choque emocional para o indivíduo, que não está preparado para conviver com as limitações decorrentes desta condição crônica, podendo gerar sentimentos de revolta, depressão, medo, culpa, baixa autoestima, insegurança e não aceitação. O Diabetes acaba por romper a harmonia orgânica, transcendendo a pessoa do doente, interferindo na vida familiar e comunitária, afetando profundamente seu universo de relações. O indivíduo passa a ter que mudar hábitos de vida já consolidados e assumir uma nova rotina que envolve disciplina rigorosa do plano alimentar, a incorporação ou aumento da prática de atividade física e uso permanente e contínuo de medicamentos, o que torna o controle e o acompanhamento desses pacientes uma tarefa complexa, influenciada por diversos fatores. [4,5]

Tendo em vista a magnitude dos dados epidemiológicos referentes ao Diabetes e o que se observa na prática assistencial, pode-se perceber a relevância que esta doença possui no contexto da saúde pública e na saúde do indivíduo e a importância de um rígido controle da mesma, visando prevenir complicações e melhorar a sua qualidade de vida.

É essencial para um controle efetivo do Diabetes uma adequada adesão do indivíduo ao tratamento. Esta deve ser entendida muito além do que simplesmente o ato de cumprir determinações do profissional de saúde. Neste processo, o paciente é influenciado pela sua condição socioeconômica, por familiares, amigos, mídia e deve ter autonomia e habilidade para debater com os profissionais de saúde as recomendações e condutas, tornando-se participante ativo do tratamento.[6] Para isso, é necessário que o paciente entre em contato com seus sentimentos, conhecimentos, crenças, mitos, tabus, desejos e atitudes a respeito da doença e que os profissionais de saúde levem em consideração todos esses fatores no gerenciamento do seu tratamento.[4]

Os costumes sobre as práticas de saúde, os valores, as percepções e o conhecimento dos pacientes em relação à doença e ao tratamento são diferentes daqueles pensados pelos profissionais de saúde pois, geralmente, fazem parte de grupos socioculturais, linguísticos e psicológicos distintos. A concepção de saúde e a forma como cada indivíduo encara a doença são determinados a partir das experiências pessoais, que guardam íntima relação com seus valores e crenças.[7]

O conhecimento dos pacientes a respeito da doença é outro fator que possui grande influência no tratamento do Diabetes. Um bom conhecimento acerca da condição – componente cognitivo – possibilita o desenvolvimento de habilidades em relação à

maneira de realizar o autocuidado – componente afetivo – que, por sua vez, estimulam e motivam o paciente a se cuidar – componente comportamental.[8]

Portanto, cabe aqui questionar: de que forma as crenças e o conhecimento dos pacientes portadores de Diabetes acerca da sua doença influenciam no tratamento?

4.1 - CRENÇAS

Pode-se começar a responder este questionamento estabelecendo o conceito de crença como o "resultado do domínio da experiência, constituída de convicções não fundadas racionalmente e que modelam a conduta cotidiana".[7]

No universo da saúde as crenças são definidas como ideias, conceitos, convicções e atitudes tomadas pelos pacientes que estão relacionadas à saúde ou doença.[6]

As crenças em saúde poderiam ser classificadas em cinco tipos, segundo Rokeach[17]:

I) Crenças primitivas - consenso 100%: apreendidas pelo encontro direto com o objeto da crença, reforçadas por um consenso social unânime entre todas as referências de pessoas ou grupos. Representam as verdades básicas do indivíduo sobre a realidade física, social e a natureza do eu, não sendo sujeitas à discussão ou controvérsia;

II) Crenças primitivas – consenso zero: sua manutenção não depende do fato de ser compartilhada com outros. Não há referência de grupos ou pessoas fora do eu que possam discutir tal crença;

III) Crenças de autoridade: inicialmente primitivas que se modificam a partir da expansão do sistema de crenças, pela interação com o meio social, normalmente submetidas a uma autoridade consentida;

IV) Crenças derivadas: provenientes das crenças em determinadas autoridades. Exemplos: crenças ideológicas, originadas mais pela identificação com a autoridade - religiosa, política – do que com o objeto da crença. Crenças obtidas através de fontes consideradas confiáveis como jornais e revistas também estão neste grupo.

V) Crenças inconsequentes: apresentam questões de gosto, tendo pouca ligação com as outras crenças e sua modificação não traz implicação para a organização do sistema de crenças do indivíduo.

O modelo apresentado acima permite avaliar a força das crenças no sistema organizado pelo indivíduo, o que poderia servir de base para a abordagem do mesmo caso

se desejasse a modificação de determinada crença. Acredita-se que quanto mais próxima da crença primitiva de consenso 100%, mais imutável seria.

Outro modelo que contribui para compreender o comportamento das pessoas na área da saúde é o Modelo de Crenças em Saúde (MCS) proposto por Becker[18], que inclui um forte componente de motivação e do mundo perceptual do indivíduo, procurando prever ações e atitudes dos indivíduos em relação às doenças, tendo em vista quatro variáveis interdependentes:

I) Susceptibilidade percebida: avalia a aceitação da possibilidade de contrair uma determinada condição ou patologia;

II) Severidade percebida: avalia a percepção da seriedade de uma determinada condição. O grau de seriedade pode ser julgado pelo grau de estimulação emocional criado pelo pensamento de uma doença, pelas dificuldades que o indivíduo acredita que irá enfrentar ou pelo simples conhecimento das complicações que aquela doença poderá trazer para a sua saúde e sua qualidade de vida;

III) Benefícios percebidos: o comportamento do indivíduo dependerá da crença de quão benéficas serão as alternativas para reduzir a ameaça à dada condição de saúde;

IV) Barreiras existentes: aspectos negativos percebidos pelo indivíduo em relação às ações em saúde. Ele pode perceber essas ações como caras, inconvenientes, desagradáveis, dolorosas ou que exigem muito tempo disponível. Essas qualificações das ações tornam-se barreiras e criam motivos conflitantes.

Pontieri e Bachion, (2010)[6] em um estudo desenvolvido com nove pacientes em uma unidade de referência para atendimento de diabéticos no SUS em um município no estado de Goiás, identificaram na análise das falas diferentes categorias de crenças. Com relação às recomendações recebidas sobre a alimentação, foram observadas crenças de autoridade, sobre as quais os profissionais de saúde das áreas de nutrição e medicina eram as referências. Estes, talvez por tentarem uma adesão mais significativa e estrita do paciente ao tratamento, utilizavam orientações simplistas e impositivas, carregadas de expressões como “não pode”, cuja tônica era a restrição e a proibição, o que pode contribuir para uma resistência do paciente ao plano alimentar.

Quanto à adesão à terapia nutricional, foi identificada a crença primitiva consenso zero de que a dieta é difícil de ser seguida, podendo constituir-se como barreira à adesão do paciente ao tratamento. O conjunto das crenças identificadas denota baixa adesão à terapia nutricional. Segundo os autores, a baixa adesão ao tratamento poderia ser explicada pelo fato de que as mudanças necessárias ao indivíduo para que ele tenha

sucesso no tratamento não estão acontecendo por não estarem sendo abordadas de maneira adequada no processo de atendimento em saúde.

Foi realizado por Rasxid[19] um estudo com cinco pacientes portadores de diabetes no município de Piracicaba – SP no método de grupo focal, no qual a pergunta norteadora era " O que os portadores de Diabetes podem ou não podem fazer? ". Após a análise dos discursos, identificou-se fatores cognitivos e afetivos nos portadores de Diabetes que poderiam influenciar no comportamento alimentar e social dos indivíduos.

Determinaram-se então quatro categorias: crenças, tabus, mitos e aspectos afetivos – atitudes e sentimentos. As crenças ficaram bastante evidentes e tiveram maior destaque na área de terapia alternativa, com relatos de grande utilização de ervas e plantas devido às histórias passadas de geração em geração. Além disso a desconfiança em relação à medicina convencional, acarretava uma maior busca por tratamentos alternativos, acreditando ter efeitos mais eficazes. Os mitos eram influenciados por familiares e amigos, e se relacionaram com o tipo de alimentação que o diabético poderia ou não consumir, enquanto os tabus determinavam a maneira de se alimentar dos pacientes, entendendo a alimentação do diabético como um regime, com muitas restrições, proibições e opções reduzidas.

Todas essas categorias estão atreladas aos aspectos afetivos, logo, as atitudes em relação à pratica alimentar e ao tratamento medicamentoso, são influenciadas pelo que se sente em relação aos alimentos e medicamentos.

Sendo assim, conclui-se que é extremamente importante que o profissional de saúde conheça os comportamentos cognitivos do paciente diabético, pois estes sempre irão existir, independentemente do surgimento de novos estudos científicos.

Nunes[20] desenvolveu em 2004 um estudo no distrito de Viseu em Portugal, com 266 pacientes diabéticos tipo 1, com o objetivo de investigar a relação das variáveis psicossociais com a qualidade de vida e a gestão da Diabetes Mellitus tipo 1, e verificou que a qualidade de vida estava associada com as crenças em saúde, observando que, quanto maior a percepção dos obstáculos e benefícios do tratamento e a percepção de gravidade e vulnerabilidade às complicações do Diabetes, maior a qualidade de vida.

Jannuzzi et al[21] realizaram uma pesquisa com 17 pacientes diabéticos em acompanhamento ambulatorial com o objetivo de identificar as crenças comportamentais, normativas, de controle e de autoeficácia, relacionadas ao comportamento de adesão aos antidiabéticos orais, utilizando a Teoria do Comportamento Planejado (Theory of Planned Behavior – TPB)[22], um dos principais modelos utilizados para estudar comportamentos

em saúde. Tal modelo postula que as crenças impactam os fatores preditores da intenção (motivação) – determinante imediato do comportamento. Assim, identificar as crenças relacionadas à adesão medicamentosa é essencial para compreender as ações de autocuidado adotadas, uma vez que representam as opiniões sobre as orientações de saúde, com base em conhecimentos próprios ou em experiências vividas, permitindo que se rejeite ou aceite as condutas prescritas.

Os resultados demonstrados nas tabelas abaixo evidenciam que a adesão aos antidiabéticos orais é um comportamento complexo permeado por crenças comportamentais, normativas e de controle que devem ser consideradas na avaliação dos determinantes do comportamento. A investigação da influência das crenças na intenção em aderir aos antidiabéticos orais pode fornecer subsídios para intervenções focadas na promoção da adesão medicamentosa entre pacientes com DM.

Tabela 1 - Crenças comportamentais relacionadas ao comportamento de aderir aos antidiabéticos. Campinas, SP, Brasil, 2012

Crenças comportamentais	**%**
Tomar os medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos...	
Provoca reações adversas	82,4
Mantém a glicemia e o diabetes sob controle	58,8
Evita complicações do diabetes	52,9
Evita internações e a morte	41,2

Evita ou retarda a indicação de insulina	29,4
Provoca sintomas de hipoglicemia	29,4
Melhora os sintomas de hiperglicemia	23,5

Quadro 1 – Falas dos pacientes: crenças comportamentais

"Não é normal ficar soltando o intestino desse jeito. Pode desidratar. Às vezes começa a dar suador, a língua adormece. Aí, eu tenho que comer uma coisa salgada ou uma coisa doce. Sempre dá isso aí em mim. Ela descontrola. Então, eu acho que é o uso do medicamento direto." (Sujeito 16).
"Então, os remédios controlam o açúcar mais que a dieta. Daí, nesses dias que eu não estou tomando, ele tá subindo." (Sujeito 2).
"Agora se não tomar, mais tarde vêm as complicações. Eu tenho medo de complicar sim, porque na família teve um caso desses e eu tinha que cuidar dessa pessoa. Só que ela não tomava os medicamentos." (Sujeito 16).

Tabela 2 - Crenças normativas relacionadas ao comportamento de aderir aos antidiabéticos orais. Campinas, SP, Brasil, 2012

Crenças normativas	**%**
Ao tomar os medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos, seria aprovado por...	
Meus filhos	70,6

Meu médico	58,8
Meu esposo ou esposa	52,9
A equipe de enfermagem	17,6

Ao tomar os medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos, não seria aprovado por...

Conhecidos que são diabéticos e não aderem ao tratamento	58,8

Quadro 2 – Falas dos pacientes: crenças normativas

"Um dos filhos sempre me ajuda. Se não me lembrarem, eu não tomo nenhum. Eu esqueço. Minha ideia de uns tempos pra cá fugiu muito. Fica mais difícil." (Sujeito 8). *"Eu sigo as ordens dos médicos, confio muito neles."* (Sujeito 7).
"Ele (aponta para o marido) que ajuda, que vai buscar. Porque o posto é meio longe e como eu tenho essas dores nas pernas, ele pega e vai buscar. Me dá a receita aí, ele fala. Tem as enfermeiras na reunião dos diabéticos. Elas falam assim: a tal da diabetes mata, né? Tem que cortar a perna, não pode machucar." (Sujeito 2).
"Tem uma prima da minha esposa que fala assim: "minha avó tinha diabetes desde 30 anos, nunca tomou remédio e morreu com 90. Larga mão disso". Ela faz assim e acha que tô fazendo mal porque me proíbem de comer tantas coisas. Ela acha que é por isso que tô sofrendo à toa, que não precisa tomar isso, não." (Sujeito 7).

Tabela 3 - Crenças de controle relacionadas ao comportamento de aderir aos antidiabéticos orais. Campinas, SP, Brasil, 2012

Crenças de controle	**%**
Torna-se mais fácil a tomada dos medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos...	
Adquirir os medicamentos de forma gratuita	70,6
Associar a tomada de medicamentos aos marcadores temporais	29,4
Levar os comprimidos ao sair de casa	29,4
Diferenciar os medicamentos por cor, formato e tamanho	17,7
Ter rotinas e controle das atividades diárias	11,8
Torna-se mais difícil a tomada dos medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos...	
Ter que tomar os medicamentos mais do que uma vez por dia	23,5

Quadro 3 – Falas dos pacientes: crenças de controle

"Pegar no posto facilita […] Tem dia que você não tem um real pra comprar pão. Eu acabo de almoçar, e já tomo em cima, com o estômago cheio." (Sujeito 17).
"Quando eu saio eu levo. Faz parte já. É que nem minha carteira: pra onde vou, eu levo." (Sujeito 7)
"Eu não sei o nome, mas sei pela cor e pelo tamanho. Alguns são tudo igual." (Sujeito 12)
"Eu tenho horário pra tudo, pro café, pro almoço, pro café da tarde, pra janta, tudo. Eu tenho horário pra tudo." (Sujeito 4)
"*Tem que tomar cedo e à noite, e é isso aí que* que uma vez por dia dificulta o comportamento de aderir *me atrapalha. Melhor se fosse só uma vez."* (Sujeito 10)

Tabela 4 - Crenças de autoeficácia relacionadas ao comportamento de aderir aos antidiabéticos orais. Campinas, SP, Brasil, 2012

Crenças de autoeficácia	**%**
Eu me sinto capaz de tomar os medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos devido...	
À compreensão da receita e da forma de uso dos medicamentos	35,3
Às vezes, eu não me sinto capaz de tomar os medicamentos para o tratamento do diabetes exatamente como prescritos devido ao...	
Ao esquecimento	17,6

Quadro 4 – Falas dos pacientes: crenças autoeficácia

"*A única coisa que eu tava comentando é que tem remédio aqui que eu tava tomando e nem sabia prá quê que era. […] Mas, entendendo prá que serve fica mais fácil."* (Sujeito 13)

"[...] quando a gente lembra, né? Eu trabalho, e levo os remédios no trabalho. O problema é que a gente esquece, fica envolvido." (Sujeito 14)

Xavier *et al*[7] desenvolveram um estudo com nove pacientes portadores de Diabetes Tipo 2 em uma instituição de saúde privada, localizada em Fortaleza-CE, cujo objetivo era conhecer as crenças que permeavam as atitudes de autocuidado dos diabéticos. Analisando os discursos dos entrevistados foram encontradas três categorias de significação: a influência das crenças na conceituação do Diabetes; as crenças, o autocuidado e as práticas cuidativas e a crença no papel da família, da mídia e dos profissionais de saúde no autocuidado.

Com relação à influência das crenças na conceituação do Diabetes evidenciou-se que, segundo o saber popular, esta doença é incurável e surge devido ao "sangue fraco" ou ao "sangue virando água". Os diabéticos percebem a 'força" da doença em seus corpos, que ficam à mercê dos efeitos da doença. Pode-se inferir que o Diabetes significa muito mais do que um conjunto de sintomas, possuindo muitas representações simbólicas, como percebidas nas falas desses pacientes:

"Eu acho que é o sangue fraco [...] A gente não poder trabalhar. Não pode andar no mundo." (Sujeito 3)

"É o sangue virando água né [...] Quem tem Diabetes não pode ser muito feliz não." (Sujeito 5)

Outras frases interessantes surgiram ao longo da entrevista, apontando a relação das crenças com as práticas do autocuidado em Diabetes:

"Eu tenho cuidado né... pra não comer nada pesado, pra não comer nada coisado assim né, pra não sentir mal... pra diminuir a diabetes né..." (Sujeito 1)

"O meu dia a dia é assim, eu sigo a minha dieta... no caso na minha casa, assim, refrigerante só entra se for diet, sorvete também..." (Sujeito 2)

"Agora a alimentação é que eu acho fraca porque é verdura, fruta e carne moída... gordura de jeito nenhum... Açúcar eu não como... ninguém come farinha, ninguém come tapioca." (Sujeito 3)

"Eu só faço almoçar e jantar. A doutora diz que é pra mim comer três vezes. Deus me livre mulher, se eu comer três vezes eu vou inchar." (Sujeito 4)

Observa-se que, enquanto para alguns (sujeitos 1 e 2) parece não haver grandes dificuldades em relação à alimentação adequada, para outros (sujeito 3) o plano alimentar recomendado parece tirar o prazer de comer.

Na sociedade ocidental alguns hábitos alimentares são tidos como tabus, considerando alguns alimentos nocivos e proibindo a alimentação de outros. É o que se expressa nas falas dos sujeitos 1 e 4.

Percebe-se que as crenças influenciam diretamente as escolhas alimentares. A alimentação humana parece estar muito mais vinculada às exigências tradicionais do que às próprias necessidades fisiológicas.

As crenças e as práticas relacionadas à alimentação são difíceis de serem modificadas, mesmo quando interferem com a nutrição adequada.[23]

A alimentação envolve questões históricas, culturais e antropológicas como a relação da cultura com a natureza, o simbólico e o biológico. Alimentar-se é um ato vital, mas, ao alimentar-se, o ser humano cria práticas e atribui significados àquilo que está incorporando a si mesmo, o que vai além da utilização de alimentos pelo organismo.[24]

A busca pelo cuidado alternativo também foi demonstrada pelos entrevistados deste estudo através de crenças que denunciavam a ingestão de fitoterápicos de forma indiscriminada.

> *"Eu faço chá de quebra-pedra que é amargoso [...] Pro Diabetes é a mesma coisa, também é muito bom, porque o Diabetes não quer nada doce, só quer amargo. [...] Diabetes é só coisa amargosa." (Sujeito 3)*
>
> *"Eu tomo o chá da mão-da-vaca [...] A mão-da-vaca é pra abaixar o diabete. [...] Eu já tô com vontade de deixar de ficar ou sem as pílulas ou sem o chá." (Sujeito 4)*
>
> *"Eu plantei agora um galhinho que é muito bom – a insulina – é uma plantinha verde... É pra mim tomar o chá dela direto que é muito bom. Eu aprendi com uma conhecida minha que ela tinha Diabetes e ela tomava..." (Sujeito 5)*

Os tratamentos alternativos aparecem como "ajuda" ao tratamento convencional, mesmo com resultados muitas vezes questionáveis. Algumas ervas são tradicionalmente utilizadas para Diabetes, sendo seu conhecimento passado de geração para geração, independentemente da indicação do profissional de saúde.

O uso de práticas baseadas no saber popular não está presente apenas na falta de esclarecimento ou de recursos financeiros por parte da população. As crenças e práticas baseadas no saber popular e em experiências empíricas são adotadas como ferramentas

destinadas à manutenção da saúde ou cura de doenças, se justificando, principalmente, pela crença na ação terapêutica.

Com relação à terceira categoria identificada nos discursos – A crença no papel da família, da mídia e dos profissionais de saúde no autocuidado – observa-se que os comportamentos de autocuidado dos indivíduos em relação ao Diabetes são influenciados de maneira importante por esses agentes. Nas falas a seguir percebe-se a relevância do componente familiar nos comportamentos de autocuidado, tendo a família um papel de incentivadora dos comportamentos.

> "[...] *porque a família deve ajudar a pessoa que é diabética, evita na frente dele ou dela a alimentação que ele não pode que é o caso na minha casa...".* (Sujeito 2)
>
> *"A família tanto se cuida como cuida da outra pessoa, ta sempre ali, fulano tomou o remédio? Lá em casa estão sempre me lembrando porque eu sou um pouco esquecido."* (Sujeito 6)

Nessa relação, a família motiva ações autocuidativas, além de demonstrar sentimentos de afeto, cooperação e solidariedade.

Os meios de comunicação, principalmente a televisão, foram considerados incentivadores da prática de autocuidado do Diabetes. Nas falas encontra-se a crença de que a televisão fornece informações sobre a necessidade do autocuidado, incentivando a busca de orientação profissional.

> "[...] *as meninas vê na televisão e disse que viu na televisão sobre a Diabetes e me diz "olhe mãe ta vendo? tá passando na televisão pra pessoa diabetes fazer viu?".* (Sujeito 5)
>
> *"Porque eu assisto muita televisão e vejo os doutores dizendo que o nosso corpo precisa do açúcar, precisa da gordura, agora não só comer toda hora, todo instante aquilo, mas lá uma vez na vida eu faço."* (Sujeito 4)

Percebe-se então, que a mídia, especialmente a televisão, influencia os sujeitos, na medida em que produz imagens e significações. É capaz de fornecer saberes que de alguma forma se dirigem à "educação" das pessoas, ensinando-lhes modos de ser e estar na cultura em que vivem.

É atribuída ao diabético, muitas vezes, a responsabilidade pelo sucesso ou não do autocuidado, no entanto, precisamos ficar atentos às práticas veiculadas nos meios de comunicação de massa, já que é dentro de um processo quase mágico, veloz e sutil que mensagens - formas simbólicas, dos tipos mais diversos, passam a interagir com as diversas culturas, criando representações e transformando relações.[25]

Além da mídia, o relacionamento entre o profissional de saúde e o paciente mostrou-se fundamental na orientação nas práticas de autocuidado.

> "[...] *a doutora disse que é muito bom caminhar né... que eu não caminhava... Eu acredito em Deus e acredito nos médicos em segundo né."* (Sujeito 2).
>
> "*Eu me cuido o que a doutora me explica como é. O que eles me ensinarem, eles me explicam, e tem as consultas e eu vou né."* (Sujeito 3).
>
> *"A doutora me explica como é, no dia que dá, eu gosto de participar das palestras porque é muito animado, eu aprendo."* (Sujeito 9).

Portanto, o profissional de saúde parece ser a pessoa mais indicada para orientar a respeito das práticas de autocuidado que possam garantir a eficácia da adesão ao tratamento, desde que ele conheça e respeite as crenças dos pacientes. Entende-se que o paciente com DM está apto a aprender a cuidar de si, mas o modo como se ensina tem sido insuficiente porque ele não associa o cuidado à sua crença. Logo, o profissional deve ser flexível para adaptar a sua abordagem aos fatores que possam influenciar a capacidade e a vontade do paciente de aprender sobre o Diabetes.[26]

4.2 - CONHECIMENTO

O conhecimento dos pacientes diabéticos acerca de sua doença é uma das bases fundamentais para o sucesso do tratamento. Um bom conhecimento acerca da condição possibilita o desenvolvimento de habilidades em relação à maneira de realizar o autocuidado que, por sua vez, estimulam e motivam o paciente a se cuidar, seguindo um adequado plano alimentar, iniciando ou aumentando a prática de atividade física, cuidando dos pés e realizando o controle regular da glicemia capilar, prevenindo desta forma, episódios de complicações agudas como a hipoglicemia e complicações crônicas, e melhorando sua qualidade de vida.[8]

Indivíduos com baixa escolaridade e com alfabetismo em saúde insuficiente representam um grupo que tende a apresentar maiores dificuldades em compreender a doença e suas consequências, estando sujeitos consequentemente, à sofrerem com as complicações do Diabetes. Um estudo utilizando o *Spoken Knowledge in Low Literacy Patienes with Diabetes* (SKILLD)[27], instrumento originalmente criado na língua inglesa para avaliar o conhecimento de pacientes com baixa escolaridade acerca do Diabetes e traduzido para o português nesta pesquisa, demonstrou grande percentual de erros nas respostas dos entrevistados e uma associação do SKILLD com a escolaridade (82,9%

tinham Ensino Médio incompleto), o tempo de doença, uso de insulina e alfabetismo funcional em saúde.

Segundo relatório da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) divulgado em 2014, o Brasil ocupa o 8º lugar dentre 150 países com o maior número de analfabetos. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referentes à Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) realizada em 2012 mostram que a taxa de analfabetismo de pessoas com 15 anos ou mais foi estimada em 8,7%, cerca de 13,2 milhões de brasileiros. Coincidentemente, número muito semelhante ao de portadores de Diabetes Mellitus. A situação fica ainda mais estarrecedora quando se considera os analfabetos funcionais: 27% da população brasileira não é capaz de interpretar textos e fazer operações matemáticas mais elaboradas.[28,29]

Diversos estudos se dedicaram a analisar o conhecimento dos pacientes diabéticos acerca de sua doença. Nascimento *et al*[30] realizaram um estudo com 20 pacientes diabéticos para investigar o conhecimento destes a respeito das lesões desenvolvidas em membros inferiores e constataram que 50% tinham o entendimento de que o pé diabético constitui uma das principais complicações do DM e 40% não realizavam nenhum tipo de prevenção para evitar lesões nos membros inferiores.

Rocha e Filho[31], ao analisarem o conhecimento de pacientes em uma área de Estratégia de Saúde da Família, verificaram que a maioria possuía conhecimento insuficiente sobre as práticas de autocuidado bem como das complicações desencadeadas pela não realização destas. Nem mesmo com as orientações da equipe multiprofissional da Unidade Básica de Saúde os pacientes conseguiam realizar adequadamente a rotina de medicamentos e as demais práticas domiciliares de autocuidado.

Outro estudo que analisou o conhecimento e atitude de 79 pacientes em relação ao Diabetes, demonstrou resultado insatisfatório quanto ao conhecimento e ao autocuidado. Em relação às atitudes verificou-se dificuldades para o enfrentamento da doença.[32]

Neste contexto, há que se destacar a importância de se desenvolver programas e atividades de educação em saúde para os diabéticos e seus familiares. A educação em Diabetes deve ser um processo permanente, gradativo, contínuo e interativo, de forma a possibilitar ao paciente a construção e a consolidação de conhecimentos que favoreçam o autocuidado, promovendo a autonomia dos pacientes.[33] Em resumo, a educação em Diabetes seria o processo de ensinar o paciente a administrar a sua doença.

Otero *et al*[33] desenvolveram um estudo prospectivo cujo objetivo era avaliar o conhecimento de pacientes diabéticos acerca de sua doença, antes e depois da implementação de um programa educativo. Foram entrevistados 54 pacientes sobre aspectos gerais do Diabetes Mellitus. Verificou-se que houve ganho significativo de conhecimento com relação ao conceito, fisiopatologia, tratamento, atividade física e alimentação. Observou-se ainda que a aquisição de conhecimento não necessariamente se traduz em mudança de comportamento.

Desta forma, fica claro que é necessário além de disponibilizar ao paciente todas as informações acerca do autocuidado, acompanhá-lo ao longo do tempo, contribuindo para a tomada de decisões frente às situações que a doença impõe.

Cinco anos após este estudo referido acima, Chagas et al[34] realizaram uma nova pesquisa com 40 desses pacientes para analisar se o conhecimento adquirido com o programa educativo ainda estava consolidado e verificaram que os itens que obtiveram maior percentual de acertos foram relacionados ao conhecimento das complicações crônicas, ao cuidado com os pés, à automonitorização da glicemia capilar e ao conceito, fisiopatologia e tratamento do Diabetes Mellitus. Por outro lado, itens relativos à alimentação e apoio familiar necessitavam de maior incremento.

Estes estudos demonstram que é recomendável que haja reforço contínuo dos ganhos de conhecimento adquiridos com o programa educativo, para propiciar a adoção duradoura de comportamentos de autocuidado. O processo de educação em saúde deve ser permanente para assegurar a consolidação do conhecimento adquirido.

Os programas educativos em Diabetes podem ter estratégias tanto para abordagem em grupo quanto individual. Um estudo realizado por Torres et al[35] comparou essas duas estratégias e concluiu que a mudança de comportamento alimentar e das práticas de atividades físicas nos pacientes com DM Tipo 2 está condicionada à melhora dos conhecimentos e à modificação de atitudes sobre a doença.

Observou-se neste estudo que o tempo de contato, o número de profissionais e de sessões da educação em grupo e individual promoveram melhora de conhecimento e atitudes, favorecendo a mudança de comportamento dos pacientes para aderirem ao plano alimentar e à atividade física. Os resultados da educação em grupo e individual foram semelhantes no que diz respeito ao ganho de conhecimento, na mudança de comportamento e na qualidade de vida. Observou-se redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) nos dois grupos, porém esta foi mais significativa na estratégia de educação em grupo.

Segundo alguns autores[36,37], o aumento do conhecimento e a modificação das atitudes não necessariamente melhoram a glicemia e reduzem o peso. É necessário que o paciente passe a aderir ao plano alimentar adequado e pratique atividades físicas regularmente. Além disso, deve entender sua doença e ser encorajado a seguir as orientações educativas. A educação combinada com a terapia de comportamento pode trazer grandes benefícios para os diabéticos, fortalecendo e estimulando a decisão de sustentarem o regime terapêutico.[38]

Martin et al[39] avaliaram os conhecimentos dos pacientes diabéticos com Diabetes Mellitus antes e após atividade educativa sobre cuidados com os pés e verificaram que houve diferença significativa nos cuidados com os pés, incluindo: corte de unhas, calçado adequado, não andar descalço, uso de meias de algodão, sem elásticos e hidratação dos pés.

Costa et al[40] desenvolveram um estudo com o objetivo de analisar e ampliar o conhecimento dos pacientes diabéticos sobre sua doença através de palestras educativas e grupos de trabalho com temas relacionados às complicações do Diabetes. Foram aplicados questionários antes e após o programa de educação em saúde e constatou-se melhora no conhecimento referente aos sintomas da hipoglicemia e prevenção de lesões em membros inferiores. O número de pacientes que não acreditavam que a doença pudesse ser assintomática se manteve elevado, o que pode ser explicado pelo fato dos entrevistados já serem portadores da doença e, logo, conhecerem os sintomas. No entanto, é função da equipe de saúde melhorar a abordagem deste tópico de fundamental importância, uma vez que o indivíduo que aguarda ter sintomas para procurar assistência médica, pode já ter complicações se desenvolvendo em seu organismo.

5. DISCUSSÃO

A revisão bibliográfica demonstra de forma contundente a influência que as crenças e o conhecimento dos pacientes diabéticos acerca da sua doença possuem sobre o tratamento.

Sabe-se que o diagnóstico desta patologia é carregado de significados simbólicos e, muitas vezes, representa um choque emocional para o indivíduo, que passa ter que mudar hábitos de vida consolidados e assumir uma nova rotina que envolve alimentação, atividade física e tomada de medicamentos. É necessário, portanto, uma mudança de

atitude e comportamento para que haja uma adequada adesão ao tratamento e o sucesso terapêutico seja alcançado, prevenindo a ocorrência de complicações.[4,5]

O processo de adesão vai muito além do o ato de cumprir determinações do profissional de saúde. Neste processo, o paciente é influenciado pela sua condição socioeconômica, por familiares, amigos, mídia e deve ter autonomia e habilidade para debater com os profissionais de saúde as recomendações e condutas, tornando-se participante ativo do tratamento.[6] Para isso, é necessário que o paciente entre em contato com seus sentimentos, conhecimentos, crenças, mitos, tabus, desejos e atitudes a respeito da doença e que os profissionais de saúde levem em consideração todos esses fatores no gerenciamento do seu tratamento.[4]

A concepção de saúde e a forma como cada indivíduo encara a doença são determinados a partir das experiências pessoais, que guardam íntima relação com seus valores e crenças.[7]

Uma interessante definição propõe que a crença é "resultado do domínio da experiência, constituída de convicções não fundadas racionalmente e que modelam a conduta cotidiana".[7]

No universo da saúde as crenças são definidas como ideias, conceitos, convicções e atitudes tomadas pelos pacientes que estão relacionadas à saúde ou doença.[6]

Estudos que procuraram identificar as crenças dos pacientes diabéticos acerca da doença demonstraram que estas influenciam na conceituação do Diabetes e nas práticas de autocuidado (alimentação, adesão aos antidiabéticos orais, uso de terapias alternativas).[6,7,19,21]

Quanto à alimentação destacam-se as crenças sobre o que um paciente com Diabetes pode ou não pode comer e o fato de muitos pacientes entenderem a alimentação do diabético como algo restritivo e proibitivo, o que muitas vezes contribui para uma resistência ao plano alimentar adequado.[7,21]

Com relação à adesão aos antidiabéticos orais, pode-se destacar as crenças relativas aos efeitos colaterais e à eficácia dos mesmos.[21]

Quanto às terapias alternativas, foram identificadas crenças relativas ao uso de ervas e plantas passadas de geração para geração ou indicadas por amigos e vizinhos.[7,19]

Sendo assim, é extremamente importante que o profissional de saúde conheça e respeite as crenças do paciente com Diabetes, pois estes sempre irão existir, independentemente do surgimento de novos estudos científicos e isto possibilita uma

adaptação da abordagem aos fatores que possam influenciar a capacidade e a vontade do paciente de aprender sobre o Diabetes.

Estudos que avaliaram o nível de conhecimento dos pacientes diabéticos acerca da doença através de questionários, demonstraram que, na maior parte das vezes, o conhecimento é insatisfatório e insuficiente. Há que se destacar aqui que tais estudos foram realizados no Brasil, país que possui um assustador e vergonhoso número de 13,2 milhões de analfabetos (8,7% da população) e 27% de analfabetos funcionais, o que, sem dúvidas, tem papel importante na falta de compreensão adequada de uma doença tão prevalente.[28,29,30,31,32,39]

No entanto, resultados satisfatórios e animadores foram observados quando se avaliou o conhecimento de pacientes inseridos em programas de educação em Diabetes. Quando se comparou o índice de acerto às perguntas dos questionários antes e após os programas educativos, verificou-se aumento considerável no conhecimento. Observou-se ainda que a aquisição de conhecimento não necessariamente se traduz em mudança de comportamento.[33,34,35,36,38,40]

Desta forma, fica claro que é necessário além de disponibilizar ao paciente todas as informações acerca do autocuidado, acompanhá-lo ao longo do tempo, contribuindo para a tomada de decisões frente às situações que a doença impõe.

A educação em Diabetes deve ser um processo permanente, gradativo, contínuo e interativo, de forma a possibilitar ao paciente a construção e a consolidação de conhecimentos que favoreçam o autocuidado, promovendo a autonomia dos pacientes.[33]

O conhecimento dos pacientes diabéticos acerca de sua doença é um dos pilares para o sucesso do tratamento. Um bom conhecimento acerca da condição possibilita o desenvolvimento de habilidades em relação à maneira de realizar o autocuidado que, por sua vez, estimulam e motivam o paciente a se cuidar, seguindo um adequado plano alimentar, iniciando ou aumentando a prática de atividade física, cuidando dos pés e realizando o controle regular da glicemia capilar, prevenindo desta forma, complicações e melhorando sua qualidade de vida.[8]

6. CONCLUSÃO

Utilizando o conceito do materialismo dialético de Marx[41] no qual o critério de verdade é a prática social, pode-se concluir que a verdade em relação à esta revisão

bibliográfica é que a crença e o conhecimento dos pacientes diabéticos acerca de sua doença possuem importante influência no tratamento.

A literatura demonstra que as crenças dos pacientes portadores de Diabetes influenciam na conceituação da doença e nas práticas de autocuidado.

Estudos que avaliaram o conhecimento dos pacientes diabéticos acerca da doença, demonstraram que, em geral, o conhecimento é insuficiente para que um tratamento adequado seja realizado.

No entanto, resultados positivos foram observados quando se avaliou o conhecimento de pacientes inseridos em programas de educação em Diabetes. Observou-se ainda, que a aquisição de conhecimento não necessariamente se traduz em mudança de comportamento.

Conclui-se, portanto, que os profissionais de saúde devem conhecer e respeitar as crenças dos pacientes para que possam adaptar a abordagem e que é necessário ampliar os programas de educação em Diabetes. Este deve ser um processo permanente, para possibilitar ao paciente a construção e a consolidação de conhecimentos que permitam o desenvolvimento de habilidades de autocuidado, estimulando o paciente a se cuidar, promovendo sua autonomia, prevenindo complicações e melhorando sua qualidade de vida.

Agradecimentos

Aos meus pais, José Roberto e Rosane, meus exemplos, minhas inspirações e meus heróis.

Referências:

1. World Health Organization. *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. World Health Organization. 2002
2. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2015-2016. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016.
3. Lima OF. O conceito de felicidade em Espinosa. 2008;1:1

4. Péres DS, dos Santos MA, Zanetti ML, Ferronato AA. Dificuldades dos pacientes diabéticos para o controle da doença: sentimentos e comportamentos. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007; *15*(6):1105-1112.
5. de Lima SM. Papel da psicologia no acompanhamento do paciente com diabetes. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)*. 2015*14*(4).
6. Pontieri FM, Bachion MM. Crenças de pacientes diabéticos acerca da terapia nutricional e sua influência na adesão ao tratamento. *Ciência & saúde coletiva*. 2010;*15*(1): 151-160.
7. da Franca Xavier AT, Bittar DB, de Ataíde MBC. Crenças no autocuidado em diabetes-implicações para a prática. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2009;*18*(1):124-130.
8. Rosa JHS, Fazza MS, Ferreira MBLS et al. Relação de crenças e grau de envolvimento no tratamento educativo da diabetes mellitus.
9. Ministério da Saúde. Manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Coordenação Nacional do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes *mellitus.* 2002
10. Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;*9*(4):885-895.
11. Atlas ID. International Diabetes Federation: Brussels. 2013
12. Franco LJ. Um problema de saúde pública: epidemiologia. Oliveira JEP, Milech A, *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar, São Paulo: Atheneu*. 2004

13. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MPS et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. Value in Health. 2011;14:s137-40
14. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. Diabetes Care. 2013;36:1033-46
15. Almeida, AECGD. Diabetes mellitus como causa de amputação não traumática no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. 2008.
16. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribean. Bull World Health Organ. 2003;81(1):19-27
17. Rockeach M. Crenças, atitudes e valores. Rio de Janeiro: Ed. *Interciência*.1981.
18. Becker MH. *The health belief model and personal health behavior.* 1974;2:234.
19. Rasxid MF, Nogueira PC. Mitos, crenças e fatos sobre a vida social do diabético tipo 2.
20. Nunes MMJC. Qualidade de vida e diabetes: Variáveis psicossociais. *Badajoz: Universidade de Extremadura. Tesis Doctoral*. 2004.
21. Jannuzzi FF, Rodrigues RCM, Cornélio ME, São-João TM, Gallani MCBJ. Crenças relacionadas à adesão ao tratamento com antidiabéticos orais segundo a Teoria do Comportamento Planejado. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2014;*22*(4): 529-537.
22. Ajzen I. The theory of planned behavior. Organization behavior and human decision process. 1991;50:179-211.
23. Helman CG. Cultura, saúde e doença/Culture, health and disease. *2003;4:109-45.*
24. Maciel ME. Cultura e alimentação ou o que têm a ver os macaquinhos de Koshima com Brillat-Savarin?. *Horizontes antropológicos*. 2001;*7*(16):145-156.
25. Roso A, Strey MN, Guareschi P, Bueno SMN. Cultura e ideologia: a mídia revelando estereótipos raciais de gênero. *Psicol soc*. 2002;*14*(2):74-94.
26. Rosemberg C, Peters AL. Instruções ao paciente. In: Davidson MB. Diabetes mellitus: diagnóstico e tratamento. 2001;(4): 305-80.
27. Souza Jonas Gordilho, Apolinario Daniel, Farfel José Marcelo, Jaluul Omar, Magaldi Regina Miksian, Busse Alexandre Leopold et al. Aplicabilidade do Spoken Knowledge in Low Literacy Patients with Diabetes em idosos brasileiros. 2016;14(4):513-519.

28. Globo.com. Mais de 700 milhões no mundo são analfabetos. Atualizado em 16/02/2017. Disponível em: http://g1.globo.com/bom-dia-brasil/noticia/2017/02/mais-de-700-milhoes-de-adultos-no-mundo-sao-analfabetos-diz-unesco.html
29. Globo.com. Analfabetismo ainda atinge 27& dos brasileiros. Desafios são grandes. Atualizado em 15/02/2017. Disponível em: http://g1.globo.com/bom-dia-brasil/noticia/2016/02/analfabetismo-ainda-atinge-27-dos-brasileiros-e-desafios-sao-grandes.html
30. Nascimento TCO, Navarine TCRR, Anízio BKF, Anízio BF, Costa MML, da Costa Santos. Conhecimento de pacientes com diabetes mellitus sobre lesões nas extremidades. *Revista de enfermagem UFPE on line*. 2014;*8*(7):1888-1897.
31. Rocha KSC, Filho AMM. Diabetes mellitus: o conhecimento dos pacientes acerca do autocuidado. *Revista Interdisciplinar*. 2015;*8*(1):98-106.
32. de Oliveira KCS, Zanetti ML. Conhecimento e atitude de usuários com diabetes mellitus em um serviço de atenção básica à saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011;*45*(4):862-868.
33. Otero LM, Zanetti ML, Ogrizio MD. Conhecimento do paciente diabético acerca de sua doença, antes e depois da implementação de um programa de educação em diabetes. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2008;*16*(2):231-237.
34. das Chagas IA, Camilo J, dos Santos MA, Rodrigues FFL, Arrelias CCA, de Souza Teixeira CR, Zanetti ML et al. Conhecimento de pacientes com diabetes sobre tratamento após cinco anos do termino de um programa educativo. Rev. esc. enferm. USP. 2013;*47*(5):1137-1142.
35. Torres HC, Franco LJ, Stradioto MA, Hortale VA, Schall VT. Avaliação estratégica de educação em grupo e individual no programa educativo em diabetes. Rev. Saúde Pública. 2009;43(2):291-298.
36. Campbell EM, Redman S, Moffitt OS, Sanson-Fisher RW. The relative effectivness of education and behavioral instruction programs for patients with NIDDM: A randomized trial. Diabetes educ. 1996;22(4):379-86.
37. Franz MJ, Warshaw H, Daly AE, Green-Pastors J, Arnold MS, Bentle J. Evolution of diabetes medical nutrition therapy. Postgrad Med J. 2003;79(927):30-5.
38. Brown SA. Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. Diabetes Educ. 1999;25(6):52-61.
39. Martin VT, Rodrigues CDS, Cesarino CB. Conhecimento do paciente com diabetes mellitus sobre o cuidado com os pés. *Rev. enferm. UERJ*. 2011;621-625.

40. da Costa, DMN, Leal, TR., de Enfermagem, E , & de Extensão, B. D. P. Acompanhamento, Educação e Prevenção em Diabetes Mellitus. 2004
41. Triviños AS. A dialética materialista e a prática social. Porto Alegre. 2006;12(02):121-142

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Gravidez planejada e incidência de patologias obstétricas

Planned pregnancy and incidence of obstetric pathologies

ISADORA MARQUES SILVA

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Marcus J A Vasconcellos

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Objetivos: avaliar se existe uma correlação entre a gestação planejada e uma menor incidência de patologias obstétricas mais comuns.

Métodos: Duas etapas na maternidade do HCT. Primeira entre 22/09/14 a 19/06/15, com resposta a um questionário e consulta ao prontuário. Os resultados pelo Qui Quadrado, com valor $p < 0,05$. A segunda etapa entre 02/02 a 16/12 de 2016.

Resultados: primeira etapa com 312 pacientes. Neste grupo 141 planejaram e 171 não. Não houve correlação entre planejar a gestação e menos incidência da pré-eclâmpsia, abortamento e prolongamento, com menor possibilidade de prematuros. A segunda amostra, com 587 gestantes, onde 226 planejaram e 361 não. Gestações planejadas com 72% normais, 12% de pré-eclâmpsia, 8% de diabete e 4,4% de prematuridade. Entre as que não planejaram, mas a aceitaram a gestação, aconteceu 10,0% de pré-eclâmpsia, 6,0% de diabete, 2,0% de prematuros e 2 prolongamentos. Entre as que não planejaram a gestação, não a aceitaram, 24,3% de pré-eclâmpsia, 7,3% diabete, 7,3% de prematuridade e nenhum caso de prolongamento. O planejamento não interferiu nas três patologias estudadas nas duas etapas do trabalho. A prematuridade perdeu sua significância com aumento da amostra. A pré-eclâmpsia e o prolongamento permaneceram sem diferença entre os dois grupos. O abortamento e diabete mostraram-se indiferentes.

Discussão: a amostra é muito importante, pois muda um resultado, como na prematuridade, que de fator de risco no não planejamento, passou a ser insignificante.

Conclusões: Os resultados mostram não haver correlação entre a gestação planejada e bem aceita com o aparecimento das principias patologias obstétricas na amostra estudada.

Palavras chave: Patologias obstétricas - fatores de risco em obstetrícia - pré-eclâmpsia

ABSTRACT

Aims: to evaluate if there is a correlation between planned pregnancy and a lower incidence of more common obstetric pathologies.

Methods: Two steps in the maternity of HCT. First between 09/22/14 to 06/19/15, with answer to a questionnaire and consultation to the medical record. The results by Chi Square, with p value <0.05. The second stage between 02/02 to 16/12 of 2016.

Results: first stage with 312 patients. In this group 141 they planned and 171 did not. There was no correlation between gestation planning and less incidence of pre-eclampsia, abortion and prolongation, with a lower possibility of premature infants. The second sample, with 587 pregnant women, where 226 planned and 361 no. Planned pregnancies with 72% normal, 12% pre-eclampsia, 8% diabetes and 4.4% prematurity. Among those who did not plan but accepted gestation, 10.0% of pre-eclampsia, 6.0% of diabetes, 2.0% of premature infants and 2 prolongations occurred. Among those who did not plan pregnancy, they did not accept it, 24.3% pre-eclampsia, 7.3% diabetes, 7.3% prematurity and no case of prolongation. The planning did not interfere in the three pathologies studied in the two stages of the study. Prematurity lost its significance with increase of the sample. Preeclampsia and prolongation remained unchanged between the two groups. The abortion and diabetes, were indifferent.

Discussion: the sample is very important, because it changes a result, such as in prematurity, that of risk factor in the non-planning, has become insignificant.

Conclusions: The results show no correlation between the planned and well-accepted gestation with the appearance of the main obstetric pathologies in the sample studied

Key words: Obstetrical pathologies - risk factors in obstetrics - pre-eclampsia

INTRODUÇÃO

A programação e o desejo de uma gestação é sempre uma tranquilidade para a equipe de saúde que irá se envolver com esta mulher. Com certeza serão consultas muito mais calmas, solicitações entre as consultas extemporâneas, levando a preocupações muito raras destes profissionais.

Mais que isso, a literatura começa a relacionar uma série de patologias obstétricas, com uma gestação não programada, sendo pior o risco, quando não aceita em nenhuma hipótese. Como a interrupção voluntária é proibida em nosso país, a opção desta mulher é ter seu filho. Que esta frase não carregue nenhum juízo de valor em relação a este assunto.

Gravidez planejada é toda aquela resultante de um processo em que existiu a decisão consciente da mulher ou do casal para sua ocorrência, pois no que tange à perspectiva dos direitos reprodutivos, a decisão de uma gravidez passa pelo plano da racionalidade, sendo resultado do exercício de autonomia e liberdade reprodutiva[1].

Pode ser também indesejada, quando a gestação é divergente aos desejos e às expectativas do casal, ou inoportuna, quando acontece em um momento considerado impróprio ou desfavorável[2]. Nas últimas décadas o número de gravidezes indesejadas vem aumentando, e estima-se que, anualmente, pelo menos 80 milhões de mulheres em todo o mundo vivenciem tal experiência[3].

Tanto a gravidez desejada, quanto a planejada, são responsáveis em minimizar o aparecimento e os agravos da gestação, como a pré-eclâmpsia, a prematuridade, a pós-maturidade, o abortamento, o diabetes gestacional. Assim faz-se importante a correlação entre tais variáveis a fim de conhecer o impacto desencadeado pela gestação indesejada no aparecimento destas complicações, que estão todas relacionadas com resultados maternos e perinatais ruins.

O abortamento é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a interrupção da gestação com concepto pesando menos de 500 gramas ou com idade gestacional inferior a 22 semanas completas. Podendo ser classificado em espontâneo ou induzido, conforme seja a expulsão do ovo. [4]

Cerca de 50% dos abortamentos espontâneos derivam de anormalidades cromossômicas. Outras causas são as desordens anatômicas, as doenças endócrinas, mecanismos imunológicos, infecções, além de fatores ambientais e psicológicos. [4] Nesta última causa fica nossa pergunta: gestação programada/desejada diminui o risco?

Prematuridade é o termo empregado para neonatos entre 22 e 37 semanas sendo um dos grandes problemas de saúde pública, contribuindo com elevados números para a morbimortalidade infantil, principalmente em países em desenvolvimento.

Chen et al[5] identificaram o estresse social como um marcador de prematuridade, mas foram cuidadosos em referir que estudos prospectivos precisam ser melhor desenhados, para que uma relação direta possa ser encontrada. Neste ponto eles citam que a gestação planejada teria um impacto positivo na interrupção precoce da gestação sem causa objetiva detectada.

Uma das principais fontes de estresse em uma gestação é quando acontece o prolongamento da data esperada para o parto. Tanto a mulher como toda a sua família, entram quase que em pânico com o fato. Halseide[6] foi muito feliz ao escrever um editorial em revista especializada em enfermagem obstétrica com o título "15 days late: oh, the pressure". O documento relata com fidelidade todo este momento vivenciado por este coletivo, e não podemos esquecer que o obstetra também está envolvido com esta preocupação.

O conceito de gravidez prolongada, quando sua duração fosse acima de 42 semanas, que foi aceito pela FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) desde 1976[7], mudou substancialmente com a revisão sistemática publicada em 2001 na Biblioteca Cochrane, que textualmente afirma: "Muita coisa precisa ser aprendida sobre a melhor forma de manusear uma gestação com prolongamento". "No entanto parece claro que os riscos de resultados adversos aumentam com o passar dos dias, e os dados mostram que a mortalidade perinatal aumenta significativamente após a 41ª semana de gestação". [8]

Alguns são os fatores de risco para um prolongamento da gestação: idade materna, paridade, antecedentes de gestação prolongada e condições socioeconômicas desfavoráveis. Neste último grupo podemos enquadrar perfeitamente o planejamento/desejo de uma gestação naquele momento.

Estes fatores de risco estão relacionados com manutenção do bloqueio miometrial progesterônico, com a refratariedade da fibra miometrial à excitação elétrica, com a deficiência de substâncias estimuladoras da contratilidade uterina, com a dificuldade de feto em produzir cortisol, ou com um colo uterino com pouca resposta ao relaxamento do final da gestação. [7]

A preocupação com esta taxas de perimortalidade continuaram, e em 2009, Wennerholm et al[9] voltaram ao tema e com uma metanálise obtida de artigos entre 1980 e 2007, compararam a conduta expectante com a indução sistemática das gestações com 41 semanas. Os revisores escolheram 13 artigos que preenchiam os critérios propostos. Os resultados mostraram não haver diferença significativa entre os dois grupos - Risco relativo = 0.33 (0.10-1.09). No entanto também foi concluído que existia uma proteção quanto à aspiração de mecônio (Risco relativo = 0.43), e que no grupo de conduta expectante se realizava mais cesarianas (Risco relativo = 0,87).

Com a finalidade de ratificar ou não a revisão sistemática de 2001, Crowley[10] repetiu em 2015 a mesma metodologia. O objetivo foi avaliar se a intervenção trazia ou não benefícios para a gestação prolongada. Desta vez 36 artigos foram selecionados, pois obedeceram aos critérios rígidos de inclusão: randomização e certeza da idade gestacional confirmada pela ultrassonografia de primeiro trimestre.

Os resultados, com cerca de 21 000 sujeitos de pesquisa, ratificaram a proteção do feto com uma redução significativa de mortalidade perinatal (Odds Ratio = 0,20). Importante frisar que não aconteceu uma maior incidência de cesarianas, admitindo que a indução do parto foi efetiva nesta conduta.

Deixamos por último a pré-eclâmpsia e o diabete gestacional, pois hoje se admite o determinismo imunogenético para ambos. Fica muito difícil separar a imunologia de fatores emocionais preponderantes. Portanto o planejamento da gestação, talvez não tenha um efeito na gênese destas duas complicações obstétricas, mas certamente interferem nos agravos e desenrolar das gestações. Portanto estão incluídas neste trabalho não pela sua prevalência, mas pelas suas consequências, que ao fim das contas, são “quase” a mesma coisa. [11]

OBJETIVOS

O objetivo desse estudo é avaliar se existe uma correlação entre a gestação planejada e uma menor incidência de patologias obstétricas mais comuns.

METODOLOGIA

Esta pesquisa encontra-se em consonância com a Resolução n° 196/96 da Comissão Nacional de Saúde, em Ética em Pesquisa – CONEP, e foi um estudo do tipo estudo de casos, visto que este modelo de estudo é uma eficiente forma em se relacionar determinadas doenças a um fator de risco.

Esta linha de pesquisa apresentou dois momentos distintos com a finalidade de ratificar ou não um primeiro resultado, com o aumento da amostra. As duas etapas aconteceram na mesma maternidade no Hospital de Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, hospital universitário pertencente ao Centro Educacional Serra dos Órgãos, e cenário da Faculdade de Medicina do referido Centro.

A primeira etapa foi realizada entre 22 de setembro de 2014 a 19 de junho de 2015, e foi motivo de quatro trabalhos de conclusão de curso de Medicina. As pacientes internadas neste período responderam ao questionário abaixo apresentado. Cada um dos alunos ficou com um grupo de patologias obstétricas, o que facilitou muito o tamanho da amostra.

O questionário buscou algumas características epidemiológicas em seu início, e sob o ponto de vista emocional, as pacientes foram divididas em 3 grupos: planejada, não planejada mas aceita e não aceita.

Os entrevistadores foram devidamente treinados para que não ocorressem erros técnicos durante as entrevistas, tais como a indução nas respostas. Foram adotadas ainda como critério de exclusão, as entrevistas incompletas, ou fornecidas por entrevistadas não colaborativas.

Protocolo de pesquisa
Análise de patologias obstétricas e sua relação com o desejo de estar grávida
Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40

Número de gestações □ um □ 2 □ 3 □ > 3

Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □

Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 □ entre 6 e 8 □ >

Sua gravidez foi planejada Sim ( ) Não ( )

Se não, foi bem aceita Sim ( ) Não ( )

Se não, aconteceram manobras abortivas Sim ( ) Não ( )

Diabetes

Pré-eclâmpsia

Prolongamento da gestação

Prematuridade

Abortamento

Data da aplicação do questionário _____

Os resultados obtidos nas entrevistas foram tratados estatisticamente, mediante análises variáveis binárias foi utilizado o teste de *Qui Quadrado*, considerando-se o mínimo de significância menor que 0,05 ($p < 0,05$).

A segunda etapa foi realizada entre 02/02 a 16/12 de 2016, quando nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 587 pacientes (66,62% do total dos partos, qualquer que fosse a via, além dos abortamentos espontâneos).

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal estão descritas na **TABELA 1**, com predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em seu 2º filho. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

TABELA 1 – Informações epidemiológicas e local do pré-natal das 587 pacientes

Características	**Número absoluto**	**Percentual**
Estado civil		

Solteira	142	24,19
Casada	185	31,51
União estável	260	44,46
Idade materna		
< 18 anos	54	9,19
18 – 25	281	47,87
26 – 40	238	40,71
➢ 40 anos	14	2,38
Cor		
Branca	288	49,06
Não branca	299	50,93
Paridade		
Primigesta	197	33,56
Secundigesta	189	32,19
Tercigesta	106	18,05
➢ 3 gestações	95	16,18
Local do pré-natal		
Sistema Único de Saúde	315	53,66
Privado	97	16,52
UNIFESO	153	26,06

O questionário desta segunda etapa era diferente, pois junto com o tema em tela, foram colocadas outras pesquisas de outros alunos para aumentar o tamanho da amostra, que foi a principal razão de revisitarmos o tema. Pode ser visto abaixo.

Protocolo de pesquisa

Análise de alguns parâmetros obstétricos na enfermaria de Obstetrícia do HCT

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40

Número de gestações □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □

Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 entre 6 e 8 □ > 8

Toxoplasmose resultado do exame IgG _____ IgM _____

Recomendações preventivas? □ sim □ não

Explicação dos resultados □ sim □ não

Tratamento se necessário □ sim □ não

Questionário sobre depressão puerperal

B- Avaliação do estado emocional:

1- Você possui vontade de chorar, sem saber explicar o motivo? (avaliar labilidade emocional) [ ]sim [ ]não

2- Você notou alguma alteração em seu humor nas últimas 48h? (avaliar alteração de humor) [ ]sim [ ]não

3- Ultimamente você tem se irritado facilmente? (avaliar irritabilidade)

[ ]sim [ ]não

4- Você tem se achado agressiva com algum familiar? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

5- Você tem se achado agressiva com algum acompanhante? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

6- Você tem se achado agressiva com algum profissional de saúde? (avaliar agressividade) [ ]sim [ ]não

7- Você tem se achado agressiva com o seu bebê? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

8- Você está se sentindo arrogante? (avaliar elação) [ ]sim [ ]não

C- Avaliação dos fatores de risco:

1- Sua gravidez foi planejada? [ ]sim [ ]não

2- O pai de seu filho aceitou sua gravidez? [ ]sim [ ]não

3- Você e o pai de seu filho moram juntos? [ ]sim [ ]não

4- Sua família lhe deu suporte emocional durante a gravidez? [ ]sim [ ]não

5- Existiram muitas brigas, durante a gravidez, na sua residência? [ ]sim [ ]não

6- Você possui emprego? [ ]sim [ ]não

7- O pai de seu filho possui emprego? [ ]sim [ ]não

8- Você terminou o ensino fundamental? [ ]sim [ ]não

9- Você terminou o ensino médio? [ ]sim [ ]não

10 – Você possui ensino superior? [ ]sim [ ]não

11- Seu filho nasceu de parto prematuro? [ ]sim [ ]não

1ª Testagem do HIV _____semanas de gestação

Sua gravidez foi planejada Sim ( ) Não ( )

Se não, foi bem aceita Sim ( ) Não ( )

Se não, aconteceram manobras abortivas Sim ( ) Não ( )

Diabetes _____

Pré-eclâmpsia _____

Prolongamento da gestação _____

Prematuridade _____

Abortamento _____

Anticoncepção antes de gestação não desejada

Pílula _____

Preservativo _____

Tabela _____

DIU _____

Nada _____

Data da aplicação do questionário _____

RESULTADOS

Na primeira etapa foram entrevistadas 312 pacientes no período da pesquisa, e a **TABELA 2** apresenta algumas características desta população. Podemos notar a maioria

de primigestas, que um grande percentual realizou o pré-natal adequadamente, a maioria fora dos extremos de idade, não branca, e solteira.

TABELA 2 – Características das 312 pacientes entrevistadas na maternidade do HCT na primeira etapa da pesquisa que relacionou desejo de engravidar com patologias obstétricas.

Características da população estudada	Números absolutos e percentual
Paridade	
1 gestação	131 (41,9%)
2 – 3 gestações	126 (40,3%)
> 3 gestações	55 (17,6%)
Numero de consultas de pré-natal	
Até 3	32 (10,2 %)
Entre 4 e 8	178 (55,2%)
> 8	102 (31,6 %)
Idade	
< 18 anos	37 (11,8 %)
18-40 anos	270 (86,5 %)
> 40 anos	5 (1,0 %)
Etnia	
Branca	118 (37,8%)
Não branca	194 (62,1%)
Estado civil	
Casada e união estável	121 (38,1 %)
Solteira	191 (61,2 %)

A **TABELA 3** se presta para a verificação do planejamento ou não da gestação, inclusive o percentual de pacientes que não aceitou e tentou interromper a gestação. A maioria não planejou, mas quando descobriu aceitou bem. Somente 4 pacientes admitiram tentativas abortivas. Esta pergunta foi feita com a maior discrição possível, no sentido de respeitar a paciente e obter uma resposta que pudesse ser confiável.

TABELA 3 – Distribuição das 312 pacientes em relação ao planejamento ou não da gestação, na maternidade do HCT.

Planejamento	Número absoluto e percentual
Planejou a gestação	
Sim	141 (45,1%)
Não	171 (53,1%)
Não planejou, mas aceitou	
Sim	155 (90,6%)
Não	16 (9,3%)
Não aceitou e tentou interromper	
Sim	4 (25%)
Não	12 (75%)

A **TABELA 4** correlaciona o planejamento da gestação com o aparecimento das patologias obstétricas estudadas, com o respectivo cálculo do qui-quadrado para rejeitar ou aceitar a hipótese que o planejamento não condiciona esta complicação, diagnosticado em 10 pacientes. O resultado mostra que não existe relação entre planejar a gestação e o não aparecimento da pré-eclâmpsia.

TABELA 4 – Correlação entre o planejamento e o pré-eclâmpsia (n = 312)

	Não planejaram	Planejamento
Com pré-eclâmpsia	6	11
Sem pré-eclâmpsia	165	130

Teste exato de Fisher – p = 2,76 NS

As **TABELAS 5 e 6** correlacionam o planejamento da gestação com o abortamento e a prematuridade, com o respectivo cálculo do qui-quadrado para rejeitar ou aceitar a hipótese que o planejamento não condiciona esta complicação. O abortamento foi diagnosticado em 5 pacientes e a prematuridade em 27. O resultado mostra que não existe relação entre planejar a gestação e a ausência do abortamento, mas existe uma relação entre planejar e uma menor probabilidade de filhos prematuros.

TABELA 5 – Correlação entre o planejamento e o abortamento (n = 312)

	Não planejaram	Planejamento
Com abortamento	3	2
Sem abortamento	168	139
Teste exato de Fisher – p = 0,05	**NS**	

TABELA 6 – Correlação entre o planejamento e a prematuridade (n = 312)

	Não planejaram	Planejamento
Com prematuridade	13	14
Sem prematuridade	158	127
Teste exato de Fisher – p = 8,95	**P < 0.05**	

A **TABELA 7** correlaciona as pacientes que mesmo que não tenham planejaram a gestação, a aceitaram bem, com o prolongamento gestacional. O resultado mostra que esta aceitação aumentou a probabilidade de prolongamento.

TABELA 7 – Correlação entre o planejamento e o prolongamento da gestação acima de 41 semanas. (n = 312)

	Não planejaram	Planejamento
Com prolongamento	14	6
Sem prolongamento	157	135

Teste qui quadrado – p = 1,88 NS

Os resultados da segunda etapa foram entre 02 de fevereiro e 16 de dezembro de 2016, quando a maternidade realizou 446 partos vaginais e 435 cesarianas (taxa de 49,37%). Nesta etapa foram entrevistadas 587 gestantes. O termo de consentimento livre e esclarecido foi também lido e assinado pelas pacientes. Nota-se que nesta série não foi pesquisado o abortamento e acrescido o diabete gestacional.

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal estão descritas na **TABELA 8**, com predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em seu 2º filho. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

TABELA 8 – Informações epidemiológicas e local do pré-natal das 587 pacientes

Características	**Número absoluto**	**Percentual**
Estado civil		
Solteira	142	24,19

Casada	185	31,51
União estável	260	44,46
Idade materna		
< 18 anos	54	9,19
18 – 25	281	47,87
26 – 40	238	40,71
➢ 40 anos	14	2,38
Cor		
Branca	288	49,06
Não branca	299	50,93
Paridade		
Primigesta	197	33,56
Secundigesta	189	32,19
Tercigesta	106	18,05
➢ 3 gestações	95	16,18
Local do pré-natal		
Sistema Único de Saúde	315	53,66
Privado	97	16,52
UNIFESO	153	26,06

A **TABELA 9** distribui as pacientes entrevistadas quanto ao planejamento ou não da gestação, com predominância das não planejadas, mas somente 3 com manobras abortivas.

TABELA 9 – Distribuição das 587 pacientes em relação ao planejamento ou não da gestação, na maternidade do HCT.

Planejamento	Número absoluto e percentual
Planejou a gestação	
Sim	226 (38,50%)
Não	361 (61,49%)
Não planejou, mas aceitou	
Sim	320 (88,64%)
Não	41 (9,91%)
Não aceitou e tentou interromper	
Sim	3 (7,31%)
Não	38 (92,68%)

Os **GRÁFICOS 1 e 2** ilustram esta distribuição mostrada na **TABELA 9**

GRÁFICO 1 – Distribuição das gestações planejadas ou não

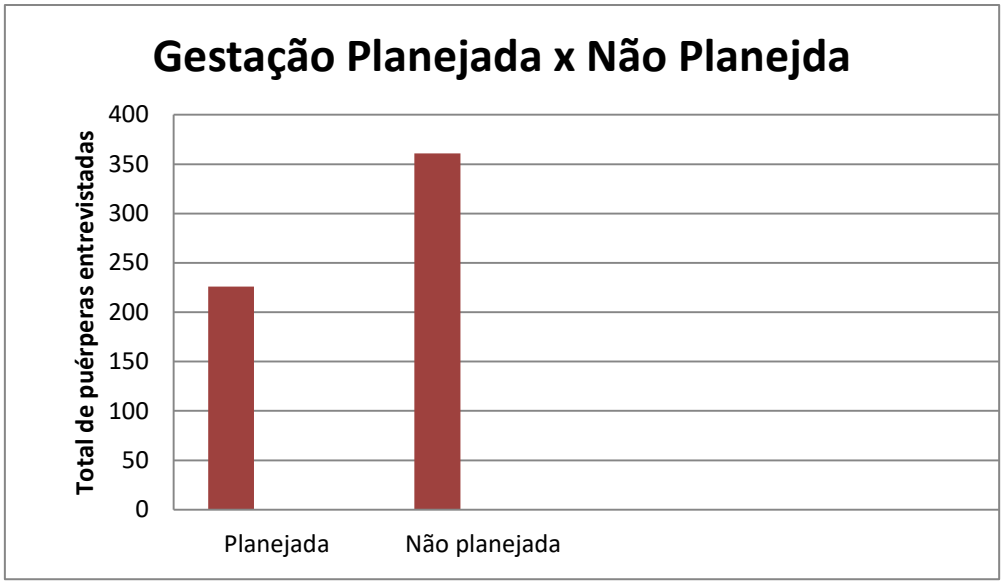
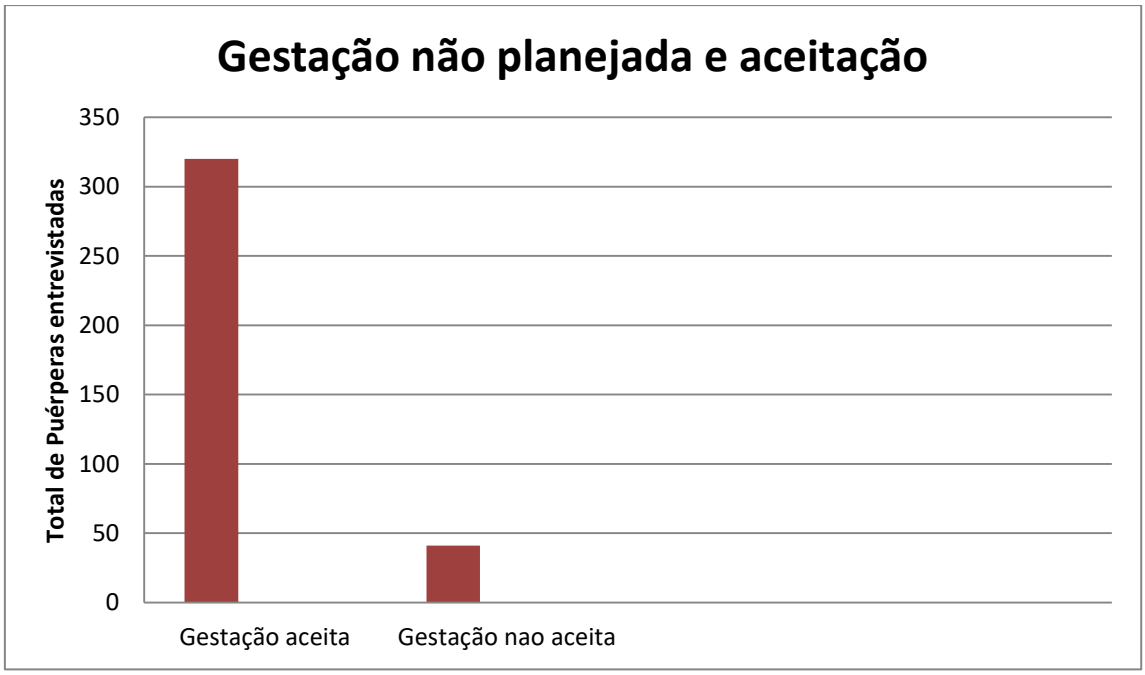


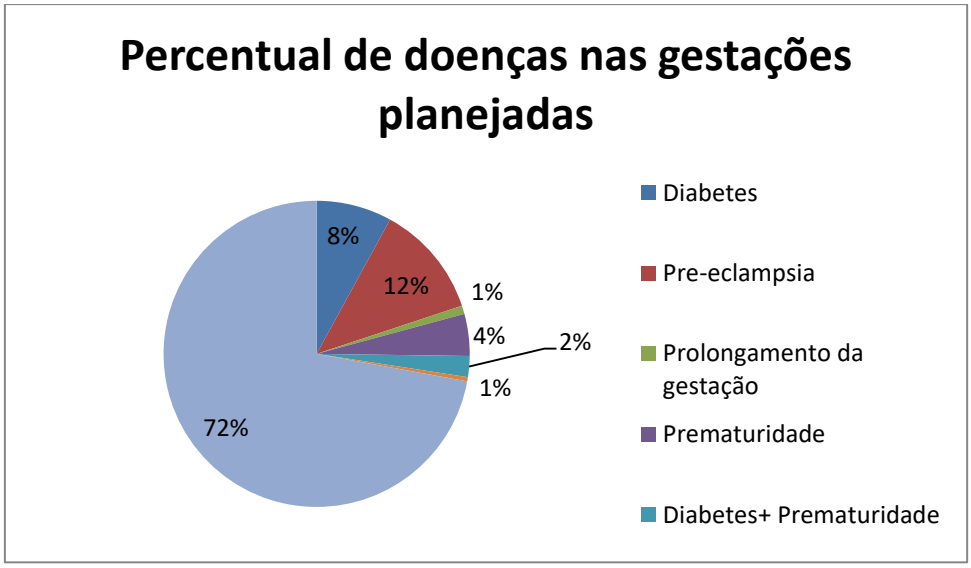
GRÁFICO 2 – Distribuição das gestações não planejadas e aceitas.



O **GRÁFICO 3** mostra a distribuição das patologias obstétricas nesta segunda amostra que foi coletada na maternidade. Nota-se que quando se planeja a gestação existe um percentual de 72% de não acontecer uma das patologias obstétricas estudadas. Mesmo planejando, em 20% das pacientes apareceram 27 casos de pré-eclâmpsia (12%), 18 de diabete (8%) e 10 de prematuridade (4,4%). Podemos observar que aconteceu um

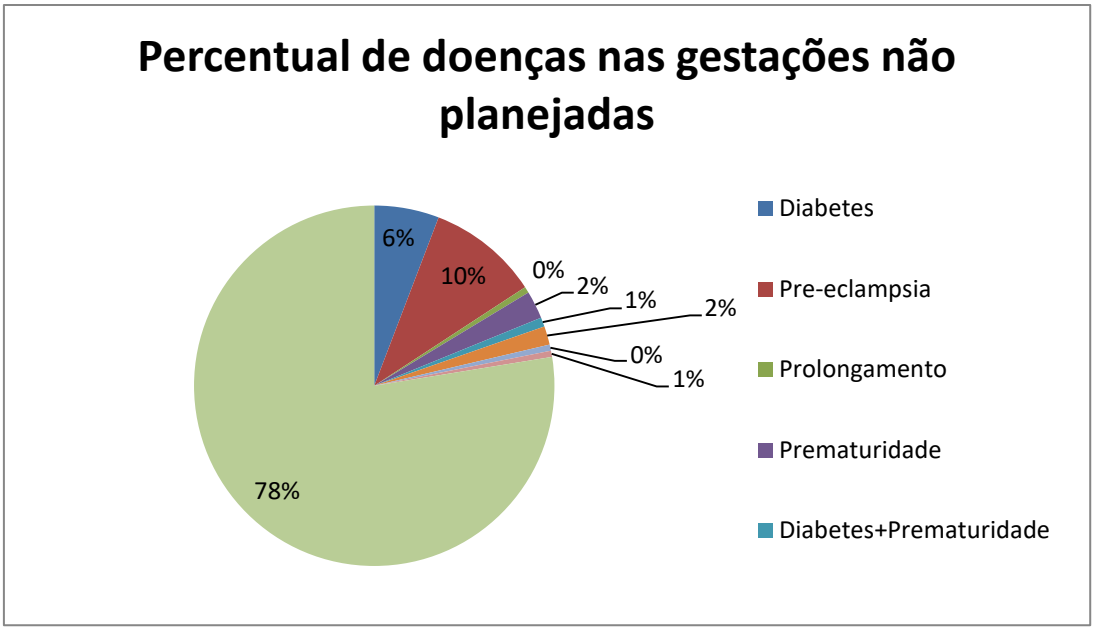
percentual de associação de prematuridade com diabete e um percentual de 1% do prolongamento gestacional (2 casos).

GRÁFICO 3 – Distribuição das patologias obstétricas entre as gestantes que planejaram a gestação



O **GRÁFICO 4** ilustra a distribuição das patologias obstétricas entre as pacientes que não planejaram a gestação mas a aceitaram sem muitos problemas emocionais e sociais. Neste grupo de 361 pacientes, aconteceram 36 de pré-eclâmpsia (10,0%), 21 de diabete (6,0%), 9 recém-natos prematuros (2,0%) e 2 prolongamentos. O percentual de pacientes que cursou sem nenhuma dessas complicações foi de 72,0%. As associações estão demonstradas em números pouco significativos.

GRÁFICO 4 – Distribuição das patologias estudadas pelas gestações não planejadas.



Entre as pacientes que não planejaram a gestação, não a aceitaram, e algumas inclusive com manobras abortivas voluntárias, foram observados 10 casos de pré-eclâmpsia (24,3%), 3 casos de diabete (7,3%), 3 casos de prematuridade (7,3%) e nenhum caso de prolongamento gestacional. A amostra é muito pequena para que possamos atribuir a estes dados uma conclusão

A **TABELA 10** finaliza este trabalho mostrando que o planejamento da gestação não teve interferência nas três patologias que foram estudadas nas duas etapas do trabalho. A prematuridade que havia se mostrado maior na primeira série, perdeu sua significância após o aumento da amostra. A pré-eclâmpsia e o prolongamento gestacional permaneceram sem diferença entre os dois grupos.

TABELA 10 - compara as gestações planejadas com as que não haviam sido motivo de prioridade para a paciente/casal nas duas séries de pacientes (n = 899), quanto à prevalência das patologias estudadas.

	Planejadas (n = 367)	Não planejadas (n = 532)
Pré-eclâmpsia	10,0%	9,2%

Prematuridade	6,5%	4,1%
Pós-maturidade	2,1%	3,0%

Avaliação estatística pelo teste t de Student para proporções.

Em relação ao abortamento só temos a primeira série, que permite relacionar, em nossa amostra uma diferença significativa entre as mulheres que planejaram a gestação (proteção) e as que assim não procederam. O diabete gestacional, que fez parte somente da segunda série, mostra-se indiferente entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

A primeira discussão que se faz necessária neste trabalho é o tamanho da amostra. Esta é uma tecla que nosso orientador sempre se bate, e aconteceu com a prematuridade em nosso trabalho. Quando praticamente triplicamos o número de pacientes, o efeito "planejar gestação x proteger de prematuridade" desapareceu.

Ao mesmo tempo as demais patologias que puderam ser avaliadas nas duas amostras, reafirmaram a hipótese "0", ou seja, não há diferenças.

Qual seria a influência da gestação programada e desejada sobre a pré-eclâmpsia? Yu et al[12] estudando cerca de 4100 gestantes no Boston Memorial Hospital em período de 10 anos, concluíram que a probabilidade do aparecimento da complicação hipertensiva era 20 vezes menor quando uma mulher hipertensa crônica tinha um estilo de vida controlado, e fazia um controle cardiológico prévio à gestação. Aqui não haveria efeito do planejamento.

No nordeste do Brasil, Azevedo et al[13] acompanharam pacientes durante o processo da pré-eclâmpsia, tentando identificar quais seriam as principais sensações que estas pacientes verbalizariam. As principais foram medo de morrer, medo de perder o filho, e principalmente, o medo por não conhecer a doença. Estas angústias contribuíram para o agravamento da pré-eclâmpsia. Podemos tirar uma conclusão, que estar preparada e planejar uma gestação, seria também informar previamente de todo o processo fisiológico e patológico inerente à gestação.

Um trabalho de grande importância realizado por Allen et al[14], teve como finalidade avaliar intervenções na dieta e do estilo de vida da mulher com o risco de pré-eclâmpsia. Nada mais

é que programar e planejar a gestação. Lançando mão da estratégia da revisão sistemática, os autores foram a todos os sistemas de busca, e selecionaram 18 trabalhos (8 712 mulheres) que preencheram os critérios de inclusão.

Entre eles, seis trabalhos focaram a dieta (2695 mulheres), 6 estudaram a dieta, a atividade física e o estilo de vida, enquanto os restantes estavam relacionados com suplementação com ácidos graxos essenciais. (4 579 mulheres). Em conjunto houve uma redução de 19% de pré-eclâmpsia (Risco relativo = 0,81 [0.69-0.94]) quando comparado com grupo controle. Os grupos só com atitudes dietéticas reduziram em 33%. Esta metanálise não se aplica ao nosso trabalho, pois nossa preocupação foi somente o planejamento, sem diferenças de subgrupos com características nutricionais.

Em nosso material, as características da população houve maior prevalência de solteiras, não brancas e primigestas. Em relação ao abortamento nosso material não mostrou nenhuma correlação nem de risco nem de proteção. Em relação à prematuridade os autores não analisaram este dado.

Borges et al[15] notificaram 33,3% de gestações planejadas. Os aspectos positivamente associados ao planejamento da gestação foram idade, idade do parceiro, coabitação com parceiro, não ser primigesta e ter vivenciado um abortamento anteriormente. Neste estudo pode haver alguma convergência com nossos resultados, pois as gestações não planejadas não foram fator de risco para abortamento.

No Canadá, Ballantyne et al[16] com mulheres estrangeiras e canadenses, ambos os grupos com recém-natos prematuros. O desfecho avaliado foi a depressão que acontecia na vigência da prematuridade, e entre outros fatores de risco, os autores encontraram a gestação não planejada, principalmente entre as não nativas, como um fator importante. Nosso material também relacionou a prematuridade com o não planejamento da gestação.

Wakeel et al[17], um estudo com 3353 gestantes, a prematuridade ficou claramente relacionada com o estresse materno, e este vinha de gestações não planejadas, mesmo que, na maioria das vezes, bem aceitas pelo casal.

Um estudo sueco realizado por Grunewald et al[18] descreveu a preocupação do país com o fator emocional no momento do início da gestação. Na medida em que o abortamento é permitido nos países nórdicos, não existe a "gestação não aceita". Mas a avaliação psicológica da mulher

é levada em consideração, e os autores acreditam que um preparo não adequado, pode condicionar uma série de complicações obstétricas, entre elas a gestação prolongada. Corroborando esta ideia é o nome do projeto "*Safe delivery care"*

Entre nós Dourado & Pelloso[19] na cidade de São Paulo, realizaram uma pesquisa qualitativa de caráter exploratório descritivo através entrevista semiestruturada com 12 gestantes utilizando a mesma classificação utilizada em nosso trabalho. A primeira conclusão que as autoras chegaram foi que existia uma enorme carência de educação para a saúde. Além disso, problemas aconteceram com estas gestações, mas nenhuma delas caminhou para o prolongamento.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram não haver correlação entre a gestação planejada e bem aceita com o aparecimento da pré-eclâmpsia e do prolongamento gestacional.

Na primeira etapa do trabalho, o não planejamento da gestação não ficou relacionado com aumento da incidência de abortamento, mas com relação significativa com a prematuridade. Quando aumentamos a amostra este efeito acabou.

O diabete gestacional não se mostrou diferente nos dois grupos na segunda etapa do trabalho.

Como conclusão final, ficou a impressão que sempre que aumentamos a amostra podemos ter uma surpresa, pois neste momento estaremos afastando o efeito de fatos que aconteceram ao acaso, ficando perto do maior exemplo da lei das probabilidades: jogar uma moeda para o alto. Quanto mais vezes jogarmos maior a chance de dar 50/50%.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Coelho EA. Ocorrência de gravidez não planejada em áreas de cobertura do Programa de Saúde da Família – Salvador (BA). Salvador: 2011. 93 p. [Relatório Técnico de projeto financiado pelo CNPQ].
2. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature. Stud Fam Plann. 2008; 39:18-38.
3. Langer A. El embarazo no deseado: impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Pública 2002; 11:192-203.
4. Almeida MVL. Prematuridade. Pag. 219-230. IN: Chaves Netto H, Sá RAM. Obstetrícia Básica. 2ª Ed. Atheneu. Rio de Janeiro, 2007.
5. Chen MJ, Grobman WA, Gollan ET al. Am J Obstet Gynecol.2011;205(5):402-34.
6. Halseide N. 15 days late: oh, the pressure. Midwifery Today Int Midwife.2013;107:62-3.
7. Giordano MV, Vasconcellos MJA, Melca LAV. Gravidez Prolongada. IN: Obstetrícia Básica. Chaves Netto H, Sá RAM. 2009.2ª Ed.Atheneu, Rio de Janeiro
8. James C., Georgi SS., Gaunekar N., Seshadri L. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and antepartum foetal monitoring.Natl Med J India. 2001 Sep-Oct;14(5):270-3.
9. Wennerholm UB, Hagberg H, Brorsson B, Bergh C. Induction of labor versus expectant management for pos-date pregnancy: is there sufficient evidence for a change in clinical practice? Acta Obstet Gynecol Scand.2009;88(1):6-17.
10. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery ato r beyond term. Cochrane Database of Systematic Review, Issue 5, CD000170.
11. Vasconcellos MJA. Pré-eclampsia: IN Chaves Netto & Sá. 3ed. Brasil.2015.
12. Yu Y, Zhang S, Wang G ET al. The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. Am J Obstet Ginecol.2013;209(5):438.e1-438.e12.
13. Azevedo DV, Araujo ACPF, Costa ICC et al. Percepções e sentimentos de gestantes e puérperas sobre pré-eclâmpsia. Ver Saúde Publica.2009;11(3):347-58.

14. Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P et al. Effect of diet-and lifestyle-based metabolic risk-modifyng interventions on preeclampsia: a meta-analysis. Acta Obstet Ginecol Scand.2014;93(10):973-85.
15. Borges ALV, Cavaljieri FB, Hoga LAK et al. Planejamento da gravidez: prevalência e aspectos associados. Ver Esc Enferm USP.2011;45(2):1679-84.
16. Ballantyne M, Benzies KM, Trule B. Depressive symptoms among ommigrant and Canadian born mothers of preterm infants at neonatal intensive care discharge: a cross sectional study. BMC Pregnancy Childbirth.2013:13:S11.
17. Wakeel F, SWisk LE, Gee R et al. The balance between stress and personal capital during pregnancy and the relationship with adverse obstetric outcomes: findings from the 2001 Los Angeles Mommy Baby study. 2013;16(8):435-51.
18. Grunewald C, Hakansson S, Högberg U et al. Swedish maternity care is secured in a nationwide project. Lakartidningen.2012;109(19):956-9.
19. Dourado VG, Pelloso SM. Gravidez de alto risco: o desejo e a programação de uma gestação. Acta Paul Enferm.2007;20(1):69-74.

ANEXO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa Seu desejo de engravidar e o aparecimento de doenças na gravidez. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de 5 alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis, sendo desenvolvido no Hospital de Clínicas.

A gestação tem vários acontecimentos que podem atrapalhar o parto ou interferir na saúde de seu filho. Por isso importante saber várias coisas que aconteceram no momento inicial da gestação. Algumas informações poderão ser úteis para os pediatras neste filho, ou para os obstetras em futuras gestações.

Portanto seria melhor que todas as crianças nascessem bem. Planejar uma gestação ou aceita-la mesmo que não seja o momento certo, tem influencia sobre algumas doenças que podem acontecer na gravidez? É isso que queremos saber. O interesse desta pesquisa é tentar saber se você teve algum destes fatores, e relacionar com o seu filho e o seu futuro.

Você foi selecionada porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua saída não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário com uma só pergunta: sua gravidez foi planejada ou aconteceu sem você e seu companheiro desejarem naquele momento? Os benefícios relacionados com a sua participação farão com que atitudes sejam feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos com saúde. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Ou seja: tudo que você responder só chegará ao conhecimento dos médicos e estudantes envolvidos na pesquisa. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando escondendo seu nome.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço ido pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, que é o setor do Hospital que toma conta das pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador
Endereço e telefone institucional do
Pesquisador Principal e do CEP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Sujeito da pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Os Novos Anticoagulantes Orais na Prevenção do Acidente Vascular Encefálico e Outros Eventos Tromboembólicos em Pacientes com Fibrilação Atrial Não-Valvar: uma Revisão da Literatura.

New Oral Anticoagulants in Prevention of Ischemic Stroke and Systemic Embolism in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: a Systematic Review

ISMAEL P.B JÚNIOR

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – ano de 2017.

Orientador: Professor Mário Castro Alvarez Perez

Teresópolis – Rio de Janeiro

2017

Resumo

Objetivo: Fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, tendo sua prevalência aumentada com o envelhecimento populacional. A estase sanguínea, causada pela perda da contração atrial sincrônica, pode gerar a formação de trombos intracardíacos e, consequentemente, complicações embólicas como o acidente vascular encefálico (AVE) e outras oclusões arteriais agudas. Para prevenção de sua ocorrência, faz-se uso dos anticoagulantes. Essa revisão objetiva comparar os novos anticoagulantes orais (NOACs) com a varfarina, apresentando resultados e avaliando a eficácia e segurança da anticoagulação oral crônica na prevenção do AVE e eventos tromboembólicos.

Métodos: Foram pesquisados, nas plataformas SciELO, PubMed e no periódico The New England Journal of Medicine, ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos ou abertos, intervencionistas ou não, sendo selecionados os seis principais estudos, cujos resultados foram reproduzidos.

Resultados: Em análise, todos NOACs foram não inferiores à varfarina em relação à prevenção de AVE's e êmbolos sistêmicos, sendo que dabigatran 150mg, apixaban (independentemente da dose) e edoxaban 60mg foram ainda superiores. Os NOACs apresentaram menores taxas de incidência de sangramentos intracranianos, sendo que apixaban demonstrou-se ainda superior em relação a qualquer tipo de sangramento, especialmente nas menores taxas de sangramento do trato gastrointestinal, diferente dos demais.

Conclusões: Os NOACs demonstraram ser pelo menos não inferiores à varfarina na prevenção do binômio AVE/embolia sistêmica. Contudo, o alto custo desses fármacos e ausência de antídotos específicos (exceto o dabigatran), requer maiores estudos para melhor definir o perfil dos pacientes que mais se beneficiam com seu uso.

Descritores: Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Anticoagulantes; Embolia sistêmica.

Abstract

Aim: Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia, having its prevalence an increment with population ageing. The blood stasis caused by the loss of synchronic atrial contraction, may cause embolic complications such as stroke and other acute arterial obstructions. In prevention, anticoagulants are often used. The purpose of this review is to compare the new oral anticoagulants (NOACs) with warfarin, comparing results of studies and showing an overview of anticoagulation in the prevention of stroke and thromboembolic events.

Methods: Clinical trials were searched in SciELO, PubMed, and in the database of The New England Journal of Medicine. Selected articles were randomized, double blind or open studies, interventionist or not. The top six trials were chosen and their results discussed in our review.

Results: All NOACs were not inferior to warfarin regarding to their capacity to prevent stroke and systemic embolism. Dabigatran 150mg, apixaban (regardless of dose) and edoxaban 60mg were even higher. Regarding bleeding rates, NOACs presented lower incidence of intracranial bleeding, and apixaban was still superior to any kind of bleeding, especially in lower bleeding rates of gastrointestinal tract, different from others.

Conclusions: NOACs have been demonstrated to be at least not inferior to warfarin in prevention of the endpoints ischemic stroke and systemic embolism. However, due to their higher cost and since the NOACs don't have specific antidotes (except dabigatran), further studies are needed to define the exact profile of patients who would benefit most from its use.

Medical Subject Heading: Atrial fibrillation; Stroke; Anticoagulants; Systemic embolism.

A) Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum. Nela, ocorre uma completa desorganização da atividade elétrica atrial, fazendo com que os miócitos atriais percam sua capacidade de contração sincrônica, não sendo gerada sístole atrial. (1)

Sua prevalência na população é estimada entre 0,4% e 1%, e aumenta com a idade, chegando a 8% entre os pacientes acima de 80 anos. Estima-se que, no Brasil, existem em torno de 1,5 milhões de pacientes com FA e que a distribuição etária desses casos se correlacione com a pirâmide etária populacional (2), comportando-se como um fator de risco independente de morbimortalidade cardiovascular, em grande parte dependente de um aumento no risco da ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca, bem como de mortalidade global. (1)

Essa arritmia é a principal causa emboligênica de trombos de origem cardíaca; entre 20 e 25% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE's) isquêmicos devem-se a êmbolos provenientes do coração. Diante desse fato, com o intuito de abranger mais amplamente os pacientes portadores de FA e prever a incidência de morbimortalidade relacionada à ocorrência de eventos tromboembólicos, criou-se, em 2001, o escore $CHADS_2$, que permite prever o risco da ocorrência de eventos tromboembólicos com base na presença dos seguintes critérios clínicos: insuficiência Cardíaca (C do acrônimo); Hipertensão arterial sistêmica (H); idade acima de 75 anos (A, do inglês *age*); diabetes *mellitus* (D); e histórico de AVE ou de ataque isquêmico transitório (S, do inglês *stroke*); à presença de cada um dos 4 primeiros critérios listados é atribuído 1 ponto, sendo atribuídos 2 pontos à presença do último critério (daí a ideia de S_2).

De posse da avaliação de risco oferecida pela análise do escore $CHADS_2$, pode o médico prever a probabilidade da ocorrência de AVE isquêmico e, assim, julgar a necessidade de instituir alguma intervenção farmacológica preventiva. Nesse sentido, a instituição de anticoagulação plena dos pacientes com FA é indicada quando o paciente alcança 2 ou mais pontos no escore, sendo que os pacientes com escores 0 ou 1 apresentam baixo risco, sendo então dispensados da realização dessa modalidade terapêutica. (3)

A escolha do anticoagulante específico que deverá ser administrado em determinado paciente é um aspecto muito importante na terapia da fibrilação atrial, uma vez que cada paciente possui características próprias, tendo diferentes predisposições à ocorrência de sangramento, o mais temido efeito colateral da anticoagulação. Nesse intuito, o objetivo dessa revisão é apresentar os resultados dos principais estudos multicêntricos internacionais sobre os novos

anticoagulantes orais (NOACs), comparando seus resultados em relação às suas eficácias relativas na prevenção de eventos tromboembólicos em geral e, particularmente, de AVEs, bem como suas taxas de sangramento e de eventos adversos em geral. Em particular, os perfis farmacodinâmicos de tais fármacos são comparados com os da varfarina, o mais tradicional anticoagulante disponível no mercado.

B) Métodos

O método utilizado foi a revisão sistemática da literatura. Como os novos anticoagulantes orais são recentes, sendo o primeiro aprovado em 2009, foram pesquisados ensaios clínicos controlados, randomizados, cegos ou abertos, em pacientes com fibrilação atrial, que comparavam o uso dos NOACs com os antagonistas da vitamina K, no período de 2009 a 2016. Os idiomas selecionados foram português e inglês, e a busca foi feita nas bases Pubmed, SciELO e no periódico *The New England Journal of Medicine*. A estratégia de busca incluiu as palavras-chave definidas pelo autor: “atrial fibrillation”, “thromboembolism”, “dabigatran”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban”, “stroke”, “fibrilação atrial” e “acidente vascular encefálico”, além de combinações entre as palavras “fibrilação atrial e acidente vascular encefálico”, “fibrilação atrial e dabigatran”, “fibrilação atrial e rivaroxaban”, “fibrilação atrial e apixaban” e “fibrilação atrial e edoxaban”.

C) Revisão da Literatura

O uso de anticoagulantes orais tem sido recomendado como estratégia terapêutica voltada à prevenção de eventos tromboembólicos arteriais, principalmente de acidentes cerebrovasculares, em pacientes portadores de FA. Historicamente, a varfarina tem sido o fármaco de 1ª linha. Entretanto, nos últimos anos, objetivando melhorar a eficácia e segurança dessa modalidade terapêutica, novos anticoagulantes orais foram acrescentados ao arsenal terapêutico disponível. Ao longo dos próximos tópicos, os fármacos atualmente disponíveis são discutidos, destacando-se suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como os ensaios clínicos e demais estudos que têm sido realizados para avaliar a sua aplicabilidade clínica no contexto da FA.

1. Varfarina

É o protótipo de todos os anticoagulantes disponíveis para uso entérico. Trata-se de um antagonista da vitamina K, a qual é utilizada como substrato principal para a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X no fígado. (4) Com essa inibição, ocorre a produção e secreção hepáticas de proteínas descarboxiladas, que apresentam somente 10-40% de sua atividade normal. (5-8) Sendo assim, ocorre uma diminuição de 30-50% da quantidade total dos fatores vitamina K dependentes (os fatores anteriormente listados), daí advindo seu efeito terapêutico. (6)

Dada a variabilidade do padrão de resposta anticoagulante ao uso da varfarina, que sofre repercussões dependentes do padrão dietético (oferta de vitamina K), interações medicamentosas, comorbidades e outras características genéticas inerentes ao paciente, a eficácia e segurança terapêutica dependem da realização periódica de exames que avaliem a intensidade do tratamento oferecido, permitindo ajustes posológicos conforme o padrão de anticoagulação alcançado. Para tal fim, em geral, recorre-se à dosagem do tempo de protrombina, sendo considerado padrão de aferição a dosagem do INR.

Para os portadores de fibrilação atrial, o alvo terapêutico a ser atingido com o uso da varfarina é um INR entre 2,0 e 3,0. O INR (*International Normalized Ratio*) é definido como um índice do tempo de protrombina (TP), conseguido através da divisão desse tempo (TP) pelo tempo de tromboplastina controle, corrigido pelo Índice de Sensibilidade Internacional (ISI).

Diversos fatores influenciam na eficácia do controle do tratamento com varfarina através da dosagem do INR, como, a presença de diarreia, desidratação, déficit de vitamina K, febre e uso de fármacos que interferem com a ação dessa droga. Entre esses fármacos, estão o metronidazol, fibratos, cimetidina, heparina e amiodarona, agentes que potencializam o efeito anticoagulante da varfarina, podendo acarretar eventos hemorrágicos; de outra forma, existem outros agentes, como barbitúricos, corticoides, colestiramina e rifampicina, que diminuem seu efeito.

Além disso, o controle da ingestão de alimentos que contém vitamina K, como espinafre e outras hortaliças ricas na substância, até peixes e cereais que, apesar de conterem uma pequena quantidade da mesma, interferem muito no controle terapêutico, é um desafio a ser seguido por muitos pacientes. (9) Em razão dessa dificuldade em se manter os pacientes tratados com varfarina no alvo terapêutico – o que representa problemas potenciais envolvendo a diminuição de eficácia e/ou de segurança do uso do fármaco –, devido às inúmeras interações existentes, pesquisadores começaram a desenvolver novos anticoagulantes orais associados com menores taxas de eventos hemorrágicos e que não necessitam de um controle rígido, como o realizado através do INR, com o propósito de substituir a varfarina.

Nesse sentido, os novos anticoagulantes orais (NOACs), denominados por alguns autores como não antagonistas da vitamina K, vêm sendo usados como alternativa nos pacientes que sofreram algum evento hemorrágico com o uso da varfarina e naqueles que revelaram intolerância a algum componente do fármaco, sendo ainda considerado o seu uso nos pacientes que revelam interesse na sua administração. Entre tais agentes, temos os inibidores do fator X ativado (os "xabans" – rivaroxaban, apixaban e edoxaban) e os inibidores diretos da trombina (dabigatran).

2. Dabigatran

É um bloqueador reversível do sítio ativo da trombina, impedindo sua atividade pró-coagulante. Possui meia-vida de 12 a 14 horas, e 80-85% de sua excreção se dão por via renal. (10)

O estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), foi um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, que analisou 18.113 pacientes com FA e um escore $CHADS_2$ médio de 2,1, entre dezembro de 2005 até março de 2009. Os pacientes elegíveis deveriam ter FA documentada ao eletrocardiograma ou ter FA nos 6 meses antes do início do estudo e pelo menos 1 dos seguintes achados: AVE prévio ou ataque isquêmico transitório (AIT); fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 40%; classe funcional II ou maior de insuficiência cardíaca pela New York Heart Association (NYHA); sinais de falência cardíaca pelo menos 6 meses antes do estudo e idade de pelo menos 75 anos ou idade entre 65 e 74 anos associada à diabetes mellitus; hipertensão arterial sistêmica ou doença coronariana.

Pacientes excluídos tinham presença de doença orovalvar grave; AVE nos últimos 14 dias ou AVE grave nos últimos 6 meses antes do estudo; uma condição que aumentasse o risco de hemorragia; *clearance* de creatinina menor do que 30ml/min; doença hepática ativa ou gravidez.

Randomizou-se os pacientes para receberem duas doses de dabigatran (110mg ou 150mg, ambas duas vezes ao dia), ou doses ajustadas de varfarina, este último, não-cego, afim de se atingir um INR alvo entre 2,0 e 3,0, com um tempo na faixa terapêutica (TTR) médio de 64%. (11) TTR é definido como a percentagem de pacientes que conseguem se manter na faixa terapêutica ideal quando do uso da varfarina, ou seja, mantendo um INR entre 2,0 e 3,0. O valor ideal do TTR médio para um estudo é maior do que 70%. (12)

O uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS) até uma dose menor do que 100mg por dia ou o uso de outro agente antiplaquetário foi permitido.

Em relação à prevenção de AVE e embolia sistêmica, ambas as doses de dabigatrana foram superiores à varfarina, sendo registrados 182, 134 e 199 casos com as doses de 110 mg, 150 mg e varfarina, respectivamente.

Quanto às taxas de sangramento maior (definido como uma redução no nível de hemoglobina de pelo menos 20g/L; transfusão de pelo menos 2 unidades de concentrado de hemácias ou sangramento sintomático em uma área de grande importância ou em um órgão), e ao sangramento que põe em risco a vida do paciente (definido como um sangramento fatal; sangramento intracraniano sintomático; sangramento com uma redução no nível de hemoglobina de pelo menos 50g/L ou que requer transfusão de pelo menos 4 unidades de sangue ou drogas inotrópicas ou ainda que necessitem de cirurgia), a varfarina apresentou um maior número de eventos, demonstrando a superioridade de ambas as doses de dabigatran em relação à proteção quanto aos sangramentos que podem implicar em morte ou graves sequelas aos pacientes.

Em contrapartida, houve um importante aumento em relação à ocorrência de sangramento do trato gastrointestinal com a dose de 150 mg de dabigatran em relação à varfarina, não o sendo observado com a dose de 110mg.

Houve mais casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) com o uso de dabigatrana, independente da dose, do que com a varfarina, enquanto as mortes por qualquer causa foram maiores no grupo usando varfarina.

O evento adverso mais frequente e que foi mais observado nos usuários de dabigatran do que com a varfarina, foi a dispepsia, e ambas drogas foram similares em relação à hepatotoxicidade (definida como elevações de alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase maiores do que três vezes o limite superior da normalidade).

Em suma, ambas as doses de dabigatran foram não inferiores à varfarina em relação à prevenção de AVE isquêmico ou embolia sistêmica, sendo que a dose de 150 mg foi ainda superior nesses quesitos, enquanto que a dose de 110 mg foi superior em relação à prevenção de sangramento maior. As taxas de AVE hemorrágico também foram inferiores com ambas as doses de dabigatran, e houve um aumento de sangramento do trato gastrointestinal apenas com a dose de 150 mg de dabigatran, evidenciando que seu perfil de segurança é dependente da dose. (11)

3. Rivaroxaban

Rivaroxaban é um fármaco que se liga de forma reversível ao sítio de atividade do fator X ativado (Xa), afetando sua atividade livre e aquela ligada às plaquetas. Possui meia-vida de 5 a 9 horas, e 33% de sua excreção ocorre por via renal. (10)

O estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, ROCKET AF (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), analisou 14.264 pacientes em 45 países, incluindo pacientes com FA não valvar evidenciada ao eletrocardiograma e que tinham risco moderado a alto para ter um AVE. Um alto risco era definido como história de AVE, AIT ou embolia sistêmica, ou pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: falência cardíaca ou uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 35% ou menor, hipertensão arterial, 75 anos ou mais, ou a presença de diabetes mellitus (ou seja, um escore $CHADS_2 \geq 2$). De dezembro de 2006 até maio de 2010, os pacientes randomizados receberam doses fixas de rivaroxaban, 20 mg por dia ou 15 mg por dia, caso o *clearance* de creatinina fosse entre 30 e 49 ml/min, ou doses ajustadas de varfarina, a fim de atingirem um INR entre 2,0 e 3,0.

Em análise, rivaroxaban apresentou menores taxas de AVE ou embolia sistêmica (188 eventos, 1,7% por ano) quando comparado com a varfarina (240 eventos, 2,2% por ano), IAM (101 eventos com rivaroxaban, 0,9% contra 126 eventos com varfarina, 1,1%) e 208 mortes com rivaroxaban, 1,9% por ano, contra 250 com varfarina, 2,2% por ano.

As taxas de sangramento maior foram similares em ambos os grupos (3,6% para rivaroxaban e 3,4% para varfarina), mas sangramentos que provocaram queda da hemoglobina de 2g/dL ou mais, ou nos quais houve necessidade de transfusões, foram mais comuns nos pacientes usando rivaroxaban, enquanto que sangramentos fatais e/ou localizados em locais anatômicos críticos, como o sangramento intracraniano, foram mais comuns com a varfarina.

Assim como com o uso de dabigatran, demonstrado no estudo RE-LY, o sangramento do trato gastrointestinal com o uso de rivaroxaban, apresentou um aumento das taxas, em comparação com a varfarina (3,2% e 2,2%, respectivamente). (13)

Um novo estudo, observacional, não-intervencionista, denominado XANTUS (*Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with nonvalvular Atrial Fibrillation*), analisou 10.984 pacientes com FA não valvar tratados com rivaroxaban na prevenção de AVE, entre junho de 2012 e dezembro de 2013. Os pacientes usavam rivaroxaban 20 mg uma vez ao dia ou 15 mg uma vez ao dia, caso o *clearance* de creatinina fosse entre 15 e 49 ml/min. O estudo teve seguimento por 1 ano e os pacientes tinham uma média de escore $CHADS_2$ de 2,0.

Em comparação com o estudo ROCKET AF, a incidência de sangramento maior no estudo XANTUS foi menor (2,1 eventos por 100 pacientes/ano contra 3,6 eventos por 100 pacientes/ano), assim como o número de eventos de sangramento do trato gastrointestinal (0,9 eventos por 100 pacientes/ano contra 2,0 eventos por 100 pacientes/ano). Já em relação às incidências de sangramento fatal, sangramentos em órgãos críticos e hemorragia intracraniana, ambos os estudos apresentaram valores similares. (14)

Em conclusão, rivaroxaban foi não inferior à varfarina para a prevenção de AVE ou embolia sistêmica, não apresentando diferença significativa quanto às taxas de sangramentos maior e os clinicamente relevantes não maiores. Embora aumentasse a incidência de sangramentos do trato gastrointestinal, apresentou menores índices de sangramento intracerebral e sangramentos fatais em comparação à varfarina.

4. Apixaban

Apixaban também inibe a atividade do fator Xa livre e ligado às plaquetas, de forma reversível e seletiva, bloqueando a atividade da protrombinase. (15) Possui meia-vida de 8 a 15 horas, e 25% de sua excreção se dão por via renal. (16)

ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que analisou 18.201 pacientes entre dezembro de 2006 e abril de 2010. Os pacientes incluídos tinham FA ou flutter atrial ou dois eventos ou mais de FA ou flutter evidenciados ao eletrocardiograma em pelo menos duas semanas, isoladas, nos últimos 12 meses que antecediam o início do estudo. Além disso, precisavam ter um dos seguintes fatores de risco para AVE: AVE prévio, idade $\geq$ 75 anos; AIT; embolia sistêmica; insuficiência cardíaca com sintomas nos últimos três meses ou uma fração de ejeção $\leq$ 40%; diabetes mellitus ou hipertensão arterial precisando de tratamento farmacológico. Os critérios de exclusão eram: FA causada por um mecanismo reversível; estenose mitral moderada ou grave; prótese metálica que já exija o uso de anticoagulante ou outra causa que necessite de anticoagulação; AVE nos últimos sete dias; alguma condição que precise fazer uso de AAS em dose superior à 165 mg/dia ou que necessite de associação de AAS com clopidogrel; e um valor da creatinina sérica maior do que 2,5 mg/dL ou um *clearance* de creatinina < 25ml/min.

Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receberem apixaban 5 mg duas vezes ao dia ou varfarina, em doses ajustadas para se atingir um INR entre 2,0 e 3,0. Em pacientes que

tinham dois ou mais dos seguintes critérios: idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 kg ou nível de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL, as doses de apixaban foram reduzidas de 5 mg duas vezes ao dia para 2,5 mg duas vezes ao dia.

A média do escore $CHADS_2$ nos pacientes em questão foi 2,1, e a média do tempo em que os pacientes fazendo uso de varfarina se mantiveram na faixa terapêutica ideal (TTR), foi de 62,2%.

Apixaban, avaliado no estudo ARISTOTLE, apresentou menores taxas de AVE e/ou embolia sistêmica (212 casos, 1,27% ao ano) quando comparado à varfarina (265 casos, 1,60% ao ano), demonstrando também superioridade em proteger quanto aos níveis de AVE hemorrágico (49% menor), sangramento maior (327 casos, 2,13% *vs.* 462 casos, 3,09%), hemorragia intracraniana (0,33% ao ano *vs.* 0,80% ao ano), qualquer sangramento (18,1% ao ano *vs.* 25,8% ao ano), transformação hemorrágica do AVE isquêmico (12 casos *vs.* 20 casos) e morte por qualquer causa (3,52% ao ano *vs.* 3,94% ao ano). As taxas de IAM e eventos adversos/anormalidades em relação à função hepática foram similares entre as duas medicações. (17)

Um estudo chamado AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Tratment trial*), comparou apixaban 5 mg duas vezes ao dia com AAS 81-324 mg/dia, em 5.599 pacientes com FA e fatores de risco para AVE, em que o uso de antagonistas da vitamina K havia sido abandonado ou era inapropriado para os pacientes.

Como resultado, apixaban reduziu em 55% os eventos de AVE ou embolia sistêmica, demonstrando sua superioridade em relação ao AAS, o que fez com que o estudo fosse interrompido precocemente. Em relação às taxas de sangramento maior ou intracraniano, não houve diferença significativa entre os dois grupos, e a taxa de descontinuação do tratamento com apixaban foi menor. (18)

5. Edoxaban

É um inibidor direto da atividade do fator Xa e, em decorrência, da atividade do complexo protrombinase (fator Xa + fator Va + fosfolipídios + cálcio). Com a inibição do fator Xa, ocorre redução na formação de trombina, prolongando o tempo de coagulação e reduzindo a chance de geração de trombos (efeitos compartilhados pelos demais agentes dessa classe). Possui meia-vida de 6 a 11 horas, sendo que 35% de sua excreção ocorre por via renal.

O estudo ENGAGE AF-TIMI 48 (*The Effective Anticoagulation with Fator Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que envolveu 21.105 pacientes com FA não valvar entre novembro de 2008 e novembro de 2010. Nele, foram comparados a eficácia de duas doses distintas de edoxaban (60 mg, denominado esquema de alta dosagem, e 30 mg, denominado esquema de baixa dosagem) com a varfarina, em doses ajustadas para atingir um INR entre 2,0 e 3,0.

Os critérios para inclusão dos pacientes no trabalho foram: ter pelo menos 21 anos e ter FA documentada ao eletrocardiograma nos últimos 12 meses que antecedem o estudo; $CHADS_2 \geq 2$ e um planejamento de anticoagulação durante o estudo. Já os critérios de exclusão foram FA devido a uma causa reversível; *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min; um alto risco de sangramento; estenose mitral moderada a grave; síndrome coronariana aguda ou revascularização miocárdica; dupla antiagregação plaquetária; outra indicação para usar anticoagulantes; AVE nos últimos 30 dias antes do início do estudo e a não aderência aos termos do estudo.

O tempo mediano do seguimento dos pacientes no estudo em questão foi de 2,8 anos, com uma mediana de TTR de 68,4%.

Os resultados do estudo evidenciaram que em relação aos eventos de AVE isquêmico e embolia sistêmica, ambas as doses de edoxaban foram não inferiores, 253 pacientes, 1,61% ao ano com o esquema de baixa dosagem, 182 pacientes, 1,18% ao ano com o esquema de alta dosagem, em comparação com a varfarina, 232 pacientes, 1,50% ao ano. Em relação aos eventos de AVE hemorrágicos, ambas as doses foram superiores à varfarina (0,16%, 0,26% e 0,47% para 30 mg, 60 mg e varfarina, respectivamente).

Houve também proteção quanto às taxas de sangramentos maior, intracraniano, com risco de vida e menor, em relação à varfarina, sendo similares quanto às taxas de morte por qualquer causa, IAM e eventos adversos/elevação de enzimas hepáticas.

Quanto às taxas de sangramento do trato gastrointestinal, edoxaban demonstrou diferenças quanto aos esquemas de dose empregado, sendo o esquema de baixa dosagem superior à varfarina (0,82% *vs.* 1,23%) e o esquema de alta dosagem, não inferior (1,51% *vs.* 1,23%). (19)

D) Discussão

A fibrilação atrial, sendo a arritmia sustentada mais comum, e que implica em redução da qualidade de vida por poder gerar consequências graves, como o acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos, é um caso de grande importância para a saúde pública.

Desde quando foram criados, há mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K passaram a ser o tratamento de escolha na anticoagulação dos pacientes com fibrilação atrial, e a partir de então, estudos foram desenvolvidos para tentarem descobrir novas drogas que fossem mais seguras quanto aos riscos de sangramento (a complicação mais temida), à não necessidade constante de monitorização do INR pela varfarina, que gera gastos, desde que mantivessem a mesma segurança na prevenção de AVE e fenômenos tromboembólicos.

O escore $CHADS_{2,}$ empregado em todos os estudos citados, foi durante muito tempo, o principal definidor para o início da anticoagulação na FA. Porém, era um escore que somente identificava pacientes sob alto risco de desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos cardiogênicos, falhando na identificação de pacientes de médio risco que poderiam se beneficiar com a anticoagulação. Dessa forma, criou-se o escore CHA_2DS_2-VASc, mais amplo, que buscou aumentar ainda mais a sensibilidade do escore preexistente na identificação de pacientes sob risco de sofrerem AVE's.

Nesse novo modelo, foram adicionados mais 2 fatores de risco, sexo feminino (Sc do acrônimo – Sc, do inglês *Sex category*) e diagnóstico prévio de doença vascular (V do acrônimo), seja infarto do miocárdio, doença arterial periférica ou placa aórtica, além de ter acrescentado um novo estrato de faixa etária (o 2º A do acrônimo); dentro dessa ótica de 2 extratos de faixa etária, os pacientes com idades entre 65 e 74 anos recebem 1 ponto no escore, ao passo que aqueles com 75 ou mais anos passam a receber 2 pontos. Embora o novo escore aumente a sensibilidade na detecção de um risco aumentado para a ocorrência de AVE nos pacientes com FA, a conduta em relação à pontuação obtida continua a mesma, isto é: pacientes com nenhum ponto no escore não necessitam de anticoagulação; caso o escore seja igual a 1 ponto, como o risco de eventos embólicos é baixo, a anticoagulação é opcional, devendo-se tomar a decisão de anticoagular ou não o paciente com base na avaliação do seu risco de sangramento e a sua escolha pessoal; os pacientes com escores maiores ou iguais a 2 pontos devem ser anticoagulados.

Um outro fator importante a ser abordado é o risco aumentado de eventos hemorrágicos quando do uso dos anticoagulantes orais, tornando necessário avaliar, quando da prescrição de anticoagulantes, não apenas o risco da ocorrência de tromboembolismo sistêmico, como também de hemorragias. O escore HAS-BLED é o mais empregado para esse fim, sendo

consideradas variáveis relacionadas a um maior risco de eventos hemorrágicos as seguintes: Hipertensão arterial sistêmica não controlada, com níveis de pressão sistólica acima de 160 mmHg (H do acrônimo); função renal ou hepática Alterada (A do acrônimo); história de AVE (do inglês, *Stroke* – S do acrônimo); história de sangramento (do inglês, *Bleeding* – B do acrônimo); Labilidade da taxa de Razão Normalizada Internacional (RNI ou INR – L do acrônimo); idade acima de 65 anos (idoso, do inglês, *Elderly* – E do acrônimo); uso de fármacos antiplaquetários/anti-inflamatórios ou consumo de álcool (do inglês *Drugs* – D do acrônimo). Uma pontuação maior do que 3 no escore HAS-BLED indica risco significativo de eventos hemorrágicos em razão do uso de anticoagulantes. É importante destacar que a obtenção de uma pontuação acima do nível de corte nesse escore – isto é, a existência de um risco significativo de sangramento – não contraindica o início da anticoagulação plena, servindo somente como alerta para a necessidade de serem tomados cuidados especiais para que se tenha um tratamento mais seguro. (3)

A partir desses princípios, visando a reduzir o número de eventos adversos, as interações medicamentosas e alimentares, além dos gastos com os exames laboratoriais para certificarem que o paciente em uso da varfarina está dentro do alvo terapêutico, surgiram os novos NOACs. Porém, a varfarina, apesar de apresentar alguns inconvenientes, apresenta como vantagens ser o único anticoagulante oral com uso permitido e com eficácia comprovada nos pacientes com fibrilação atrial valvar e nos com insuficiência renal; ser o pioneiro dos anticoagulantes, tendo mais estudos realizados e mais bem conhecida sua relação benefício/eventos adversos; baixo custo; possibilidade de melhora clínica com o uso de vitamina K ou hemoderivados, caso aconteça algum evento hemorrágico importante e inesperado; e a percepção do médico em manter o paciente no alvo terapêutico pela monitorização do INR, mesmo que isso implique em gastos. (20) Já em relação aos NOACs, eles apresentam pouca interação medicamentosa/alimentar, possuem menores taxas de AVE hemorrágico, meia-vida curta, o que facilita a reversão do efeito, caso aconteça algum evento hemorrágico, e a não necessidade de monitorização laboratorial, somente da função renal. (20, 21)

Apesar dos NOACs serem uma grande inovação no ramo da FA não valvar, uma de suas grandes limitações é a ausência de antídotos específicos para a reversão dos quadros hemorrágicos, o que ainda representa uma barreira na aceitação de alguns médicos. Estudos recentes discutiram uma nova terapia à base de anticorpo monoclonal para a reversão de acidentes hemorrágicos desencadeados pelo uso de dabigatran. Esse “antídoto”, conhecido

como idarucizumab, infelizmente não tem atividade compartilhada contra os inibidores do fator X ativado ou outros anticoagulantes. (16)

O alto custo dos NOACs é também um importante fator limitante ao seu uso, principalmente no Brasil, onde a varfarina é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Essa revisão sistemática apresentou como limitações à sua validade, as questões dos estudos envolverem números diferentes de pacientes, com critérios distintos de inclusão e exclusão dos mesmos, além de não haver estudos que comparassem os novos anticoagulantes entre si, dificultando o estabelecimento de qualquer conclusão acerca da possível superioridade de um agente sobre outro, tanto em termos de eficácia, como de segurança. Desse modo, a presente revisão foi conduzida com base somente na reprodução dos resultados dos estudos que comparavam os NOACs com a varfarina.

E) Conclusão

Todos os grandes estudos sobre os NOACs evidenciam não inferioridade em relação à varfarina quanto à prevenção de AVE isquêmico e embolia sistêmica, sendo que dabigatran, apixaban e edoxaban foram superiores em relação à prevenção de eventos hemorrágicos, enquanto rivaroxaban teve suas taxas similares à varfarina. De todos os novos anticoagulantes, apixaban foi o único que apresentou menores taxas de sangramento do trato gastrointestinal em relação à varfarina, independentemente da dose empregada, demonstrando um perfil de segurança superior ao antagonista da vitamina K. Embora haja essa diferença entre os NOACs, não existe uma base firmada de que um NOAC seja superior aos demais.

Apesar dos novos anticoagulantes orais não precisarem de controle periódico do nível de anticoagulação, isso não significa que não se deva acompanhar frequentemente o paciente em que sua administração seja instituída, uma vez que todos os anticoagulantes possuem como eventos adversos, os fenômenos hemorrágicos.

Contudo, mais estudos são necessários a fim de se adequar melhor os pacientes ao uso desses novos anticoagulantes, conhecendo melhor seus perfis farmacodinâmicos, além de serem desenvolvidos antídotos específicos, para que seu uso seja considerado ainda mais seguro e, em consequência, melhor aceito, tanto pelos médicos, como pelos pacientes.

Agradecimentos

Agradeço a todos os coparticipantes desse trabalho, como o orientador, e aos meus familiares, principalmente aos meus pais e minhas irmãs, que sempre me incentivaram na vida acadêmica.

Referências

1. Zimerman 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. Machado VM, Pereira MR, Ilda EK. Perfil clínico dos pacientes portadores de fibrilação atrial atendidos em um hospital do sul de Santa Catarina. Revista AMRIGS. 2015;39(3):192-7.

3. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Jan 21] ; 106(4 Suppl 2): 1-22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016003100001&lng=en. http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160055

4. Zivelin A, Rao LVM, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. J. Clin. Invest. 1993.;*92*(5),2131-40.

5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Hemostasia e trombose. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 7a ed. Rio de Janeiro: Churchill Linvingstone; 2012. p. 300-1.

6. Weitz JI. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: Brunton, L.L. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 11a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006. p. 860-6.

7. Batlouni M. Anticoalugantes orais. In: Batlouni M, Ramires JAF, editores. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 351-62.

8. O'Reilly RA. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katzung BG, editor. Farmacologia básica e clínica. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 86-93.

9. Campanili TCGF, Ayoub AC. Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2008;10(4):1066-71. Available from: http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a19.htm

10. Majerus PW, Tollefsen DM. Coagulação sanguínea e anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: Brunton, L.L. Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. p. 1329-37.

11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(19):1877.

12. Massaro AR, Lip GYH. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):576-89.

13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.

14. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, van Eickels M, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:425-34.

15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(9):799-808.

16. Garcia DA, Crowther M, Leung LLK, Moreira ME, Tirnauer JS. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Critical Care. 2016;20(1):1-24.

17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.

18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-17.

19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.

20. Scanavacca M, Darrieux F. Factors in Deciding between Novel and Traditional Oral Anticoagulants to Prevent Embolism in Atrial Fibrillation Patients. Arq. Bras. Cardiol. 2016;106(1):1-3. doi:10.5935/abc.20160010.

21. Fernandes ALC, Andrade AMS, Cruz CMS, Oliveira EM. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. Rev Soc Bras Clin Med. 2015 abr-jun;13(2):98-106.

Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO

ATUALIZAÇÃO SOBRE A CRISE DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NAS PNEUMONIAS BACTERIANAS

UPDATE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CRISIS ON BACTERIAL PNEUMONIA

Iuri Ferreira Freitas

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Flávio Morgado

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: a emergência global de resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae* tornou-se uma preocupação clínica grave desde os anos de 1980. Durante as duas últimas décadas, as taxas de resistência à penicilina, a outros beta-lactâmicos e aos agentes não-beta-lactâmicos têm aumentado rapidamente em todo o mundo. **Objetivos**: conhecer os principais mecanismos de resistência à antimicrobianos, particularmente ao *S. pneumoniae*, justificando o atual aumento na incidência global de *S. pneumoniae* fármaco-resistentes. **Métodos**: para o estudo foi realizado um levantamento da literatura científica indexada nas Bases de dados: SCIELO, LILACS, PubMed, Medline e Bireme. **Conclusões**: O principal mecanismo de resistência à penicilina pelo *S. pneumoniae* ocorre devido a modificações nas proteínas de ligação à penicilina (PLPs). Secundariamente, outros mecanismos incluem alterações na permeabilidade celular, que impedem a concentração adequada da droga e produção de enzimas capazes de inativar o antibiótico. A rápida emergência de bactérias resistentes ameaça os extraordinários benefícios para a saúde que foram alcançados com os antibióticos. Esta crise é global, refletindo o uso excessivo mundial dessas drogas ao longo do tempo.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*; Farmacorresistência bacteriana; Pneumonia/epidemiologia

Abstract

Introduction: The global emergence of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae has become a serious clinical concern since the 1980. Over the last two decades, rates of resistance to penicillin, other beta-lactams and non-beta-lactams have increased rapidly worldwide. **Aims**: To know the main mechanisms of antimicrobial resistance, particularly to S. pneumoniae, justifying the current increase in the global incidence of drug-resistant S. pneumoniae. **Methods**: a survey of the scientific literature indexed in the Databases: SCIELO, LILACS, PubMed, Medline and Bireme was carried out for the study. **Conclusions**: The main mechanism of resistance to penicillin by *S. pneumoniae* occurs due to modifications in penicillin binding proteins (PLPs). Secondarily, other mechanisms include alterations in cellular permeability, which prevent the proper concentration of the drug and the production of enzymes capable of inactivating the antibiotic. The rapid emergence of resistant bacteria threatens the extraordinary health benefits that have been achieved with antibiotics. This crisis is global, reflecting the worldwide excessive use of these drugs over time.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; Bacterial drug resistance; Pneumonia / epidemiology

1. INTRODUÇÃO

A morbidade e mortalidade global por pneumonia pneumocócica, o tipo mais comum de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), permanecem impactantes. Estudos multicêntricos indicam que as taxas de mortalidade entre os pacientes tratados em ambiente ambulatorial é cerca de 6,4% enquanto que pacientes tratados em unidades de terapia intensiva a taxa é superior a 37% [1].

O desenvolvimento de resistência a múltiplas drogas entre cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* se tornou mais um desafio no tratamento de algumas síndromes infecciosas causadas por este organismo. Vários programas de vigilância epidemiológica que se estendem por numerosos países indicam que a proporção de *S. pneumoniae* fármaco-resistentes continuam a aumentar em todo o mundo. Em 2 estudos multinacionais recentes, a prevalência de resistência à penicilina entre *S. pneumoniae* variou de 18,2% para 22,1% [2].

A emergência global de resistência antimicrobiana em *Streptococcus pneumoniae* tornou-se uma preocupação clínica grave desde os anos de 1980. Durante as duas últimas décadas, as taxas de resistência à penicilina, a outros beta-lactâmicos e aos agentes não-beta-lactâmicos têm aumentado rapidamente em todo o mundo [3].

Cepas de *S. pneumoniae* com alto nível de resistência à penicilina e a outros agentes antimicrobianos surgiram nos Estados Unidos no início dos anos 1990 [4]. Falhas do tratamento devido à resistência aos medicamentos foram inicialmente relatadas em pacientes com meningite e otite média. A relação entre resistência a fármacos e falhas de tratamento entre pacientes com pneumonia pneumocócica até então era menos evidente [5].

Entre 1995 e 1998, os *S. pneumoniae* isolados que foram resistentes à penicilina tornaram-se cada vez mais resistentes a outros agentes. Em 1995, 1 em cada 11 pneumococos isolados (9%) era resistente a pelo menos três classes de fármacos diferentes. Em 1998, esse índice havia aumentado para quase 1 em 7 (14%) [6]. Embora, em 1998 65% dos pneumococos isolados permanecessem sensíveis a todos os fármacos testados, o problema das infecções devido a cepas de *S. pneumoniae* multidroga-resistentes tendia a piorar. Como mais de um terço dos *S. pneumoniae* isolados são resistentes a pelo menos um agente antimicrobiano, os pneumococos resistentes aos medicamentos tornaram-se um problema clínico substancial [7].

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Este trabalho tem como objetivo conhecer os principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento das pneumonias bacterianas, com foco naquelas provocadas pelo agente *Streptococcus pneumoniae*.

2.1 Objetivo secundário

Apresentar possíveis justificativas para o aumento na incidência global de resistência bacteriana.

3. métodos

Foi realizado um levantamento da literatura científica nacional e internacional indexada nas Bases de dados: SCIELO, LILACS, PubMed, Medline e Bireme. Os descritores utilizados abrangem três nacionalidades, incluindo língua portuguesa (*Streptococcus pneumoniae*; Farmacorresistência bacteriana; Pneumonia/epidemiologia.), inglesa (*Streptococcus pneumoniae*; Drug resistance, bacterial; Pneumonia/epidemiology.) e espanhola (*Streptococcus pneumoniae*; Farmacorresistencia bacteriana; Neumonía/epidemiología.).

4. DISCUSSÃO

4.1 Conceitos

Os antibióticos são fármacos utilizados para tratar e prevenir infecções bacterianas. A resistência ocorre quando as bactérias se alteram em resposta à utilização dessas drogas [8].

Em geral, a resistência antimicrobiana pode ser definida como a capacidade de um microorganismo de resistir ao inibidor do crescimento ou à atividade lítica de um agente antimicrobiano para além da susceptibilidade normal das espécies bacterianas específicas. Os antimicrobianos compreendem qualquer substância que tenha um efeito inibidor do crescimento ou efeito lítico num ambiente clínico a fim de reduzir cargas bacterianas em materiais e superfícies. Eles incluem os antibióticos, os quais são utilizados para tratar infecções bacterianas em humanos e animais, bem como biocidas químicos, que são utilizados para a desinfecção do ambiente de processamento de alimentos. Dessa forma

um microrganismo pode adquirir resistência a um antimicrobiano ao qual anteriormente era sensível, o que significa que o antimicrobiano não será mais capaz de destruir ou inibir o crescimento do microorganismo ao mesmo nível que antes [2,8].

Algumas bactérias são naturalmente resistentes a certos tipos de antibióticos, a exemplo do que ocorre com o germe *Pseudomonas aeruginosa* que nunca é susceptível a ampicilina. No entanto, as bactérias também podem se tornar resistentes por duas formas: mutação genética ou aquisição de resistência de outra bactéria [1].

As mutações, raras mudanças espontâneas do material genético da bactéria, ocorrem em cerca de um em um milhão a um em dez milhões de células. Diferentes mutações genéticas produzem diferentes tipos de resistência. Algumas mutações permitem que as bactérias produzam substâncias químicas potentes (enzimas) que inativam antibióticos, enquanto outras mutações eliminam o alvo celular que o antibiótico ataca. Existem ainda outros que produzem mecanismos de bombeamento que exportam o antibiótico de volta para o meio extracelular de modo que nunca atinja seu alvo [9].

As bactérias podem adquirir genes de resistência a antibióticos de outras bactérias de várias maneiras. Submetendo-se a um processo de acoplamento simples, denominado "conjugação", as bactérias podem transferir material genético, incluindo genes que codificam a resistência aos antibióticos (encontrado em plasmídeos) a partir de uma bactéria para outra. Os vírus são outro mecanismo para a passagem de traços de resistência entre as bactérias. As características de resistência de uma bactéria são empacotadas em uma determinada porção do vírus. O vírus então injeta os traços de resistência em qualquer outra nova bactéria que ataca [10].

Qualquer bactéria que adquira genes de resistência, seja por mutação espontânea ou troca genética com outras bactérias, tem a capacidade de resistir a um ou mais antibióticos. Pelo fato das bactérias poderem coletar traços de resistência múltipla ao longo do tempo, podem tornar-se resistentes a muitas classes diferentes dos antibióticos [9].

4.2 Mecanismos de ação

Diferentes antibióticos têm diferentes modos de ação, devido à natureza da sua estrutura e grau de afinidade para determinados locais alvo dentro das células bacterianas. Dentre os mecanismos de ação podemos citar:

i. **Inibição da síntese da parede celular:** Enquanto as células de seres humanos e animais não têm paredes celulares, esta estrutura é crítica para a vida e

sobrevivência de espécies bacterianas. Um fármaco que alveja paredes celulares pode, por conseguinte, matar ou inibir seletivamente organismos bacterianos. Exemplos: penicilinas, cefalosporinas, bacitracina e vancomicina [3].

ii. **Inibição da função da membrana celular:** As membranas celulares são barreiras importantes que segregam e regulam o fluxo intra e extracelular de substâncias. Uma ruptura ou dano a esta estrutura pode resultar em fugas de solutos essenciais para a sobrevivência da célula. Uma vez que esta estrutura é encontrada em células eucarióticas e procarióticas, a ação desta classe de antibióticos é frequentemente pouco seletiva e pode muitas vezes ser tóxica para utilização sistêmica no hospedeiro mamífero. A maior parte do uso clínico é, portanto, limitada a aplicações tópicas. Exemplos: polimixina B e colistina [3].

iii. **Inibição da síntese protéica:** Enzimas e estruturas celulares são principalmente compostas por proteínas. A síntese proteica é um processo essencial necessário para a multiplicação e sobrevivência de todas as células bacterianas. Vários tipos de agentes antibacterianos direcionam a síntese de proteínas bacterianas por ligação às subunidades 30S ou 50S dos ribossomas intracelulares. Esta atividade resulta então na ruptura do metabolismo celular normal da bactéria e, consequentemente, conduz à morte do organismo ou à inibição do seu crescimento e multiplicação. Exemplos: Aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas, cloranfenicol, tetraciclinas [3,4].

iv. **Inibição da síntese de ácidos nucleicos:** DNA e RNA são chaves para a replicação de todas as formas vivas, incluindo bactérias. Alguns antibióticos trabalham ligando-se a componentes envolvidos no processo de síntese de DNA ou RNA, o que provoca interferência dos processos celulares normais que acabarão por comprometer a multiplicação bacteriana e a sobrevivência. Exemplos: quinolonas, metronidazol e rifampicina [4,5].

v. **Inibição de outros processos metabólicos:** Outros antibióticos atuam sobre processos celulares essenciais para a sobrevivência dos agentes patogénicos bacterianos. Por exemplo, tanto as sulfonamidas como o trimetoprim interrompem a via do ácido fólico, que é um passo essencial para que as bactérias sintetizem precursores primordiais para a síntese de DNA. As sulfonamidas ligam-se à di-hidropteroato sintase, inibem a dihidrofolato-redutase de trimetoprim; Ambas as enzimas são essenciais para a produção de

ácido fólico, uma vitamina sintetizada por bactérias, mas não por seres humanos [3].

4.3 As penicilinas: mecanismo de ação e resistência

As penicilinas, juntamente com as cefalosporinas, são os principais antibióticos β-lactâmicos. Em 1928, ao estudar as variantes do estafilococo, Alexander Fleming observou que um molde contaminando uma de suas culturas causou a lise de bactérias. Devido o molde pertencer ao gênero Penicillium, Fleming nomeou a substância antibacteriana penicilina. Mais de uma década depois, em 1941, penicilina purificada tinha sido produzida em quantidade suficiente para realizar ensaios terapêuticos em vários pacientes doentes com infecção por estafilococos e estreptococos e os resultados foram excepcionais. Desde então, muitos outros agentes antimicrobianos foram desenvolvidos, no entanto as penicilinas ainda são um dos grupos de antibióticos mais importantes da atualidade 10.

A estrutura básica das penicilinas é constituída por um anel de tiazolidina ligado a um β anel P-lactâmico, ao qual está ligada uma cadeia lateral de acilo. A primeira penicilina introduzida, a penicilina G, é atualmente a única penicilina natural utilizada clinicamente. Verificou-se que o primeiro derivado semi-sintético, a penicilina V, é mais estável do que a penicilina G após administração oral. No entanto, ambos os fármacos têm atividade limitada contra bactérias Gram-negativas e são facilmente hidrolisados por enzimas de hidrólise produzidas por bactérias, as β-lactamases [11].

Posteriormente, outras modificações e substituições da cadeia lateral acilo conduziram à produção de outras penicilinas semi-sintéticas com propriedades antimicrobianas aumentadas. Tais propriedades incluíam atividade contra bactérias Gram-negativas, bem como Gram-positivas com um espectro estreito de atividade dirigida contra bactérias específicas, maior estabilidade em ácidos orais e estomacais e maior absorção, resultando em dosagens mais baixas necessárias para estabelecer níveis terapêuticos [9,11].

As penicilinas assim como outros antibióticos β-lactâmicos são drogas bactericidas. Elas destroem bactérias susceptíveis pela inibição da síntese da parede celular bacteriana composta por peptidoglicano. O peptidoglicano proporciona à célula uma estabilidade rígida devido à sua estrutura altamente reticulada e a sua síntese é realizada em 3 fases. A primeira e segunda etapas, ocorrem no citoplasma. Inicialmente, existe uma ligação amino-açúcar seguida pela adição de aminoácidos específicos (L-

alanina, ácido D-glutâmico, L-lisina, seguido por um dipéptido, D-alanil-D-alanina), numa ordem prescrita para formar difosfato de uridina (UDP) - acetilmuramil-pentapéptido. O estágio final ocorre fora da célula para completar a ligação cruzada, quando novas subunidades são adicionadas ao peptidoglicano em crescimento. O resíduo de glicina terminal da ponte de pentaglicina está ligado ao quarto resíduo do pentapéptido (D-alanina), libertando o quinto resíduo (também D-alanina). As penicilinas e cefalosporinas interferem com este último passo na síntese de peptidoglicano agindo como um análogo da porção D-alanina-D-alanina e da porção N-acetil-muramica [12].

A conformação da penicilina é muito semelhante à da D-alanina-D-alanina, de modo que as enzimas envolvidas na reação de transpeptidação reagem com o núcleo β-lactamico, inativando a reação da transpeptidase e resultando na formação de novas cadeias peptidoglicanas que não são reticuladas e sem resistência à tração. Pontos fracos se desenvolvem na parede celular em crescimento, o que resulta em ruptura celular devido à lise osmótica. Além disso, há mais alvos para as ações das penicilinas, que são coletivamente denominadas proteínas de ligação à penicilina (PBP), estruturas que todas as bactérias possuem [7,12.]

A resistência à penicilina pode ocorrer devido a 3 mecanismos principais:

i. Impossibilitar que o fármaco atinja o seu objetivo: diminuição da permeabilidade da célula bacteriana ao antibiótico;
ii. Alteração do alvo: alterações das proteínas de ligação à penicilina;
iii. Inativação do antibiótico: produção bacteriana de enzimas inativadoras, referidas como β-lactamases.

A diminuição da permeabilidade da célula bacteriana ao antibiótico só é observado em organismos Gram-negativos devido às diferenças encontradas na estrutura e composição da sua parede celular. Em bactérias Gram-positivas, como é o caso do *Streptococcus pneumoniae*, o polímero peptidoglicano está muito próximo da superfície celular, permitindo que o antibiótico penetre facilmente na célula [3,12].

As bactérias Gram-negativas apresentam uma membrana externa constituída por lipopolissacarídeo, que atua como uma barreira para compostos hidrofóbicos em geral e para compostos hidrofílicos que excedem um determinado peso molecular. A membrana externa atua como uma estrutura impenetrável para alguns antibióticos. Contudo, alguns antibióticos hidrofílicos difundem através de canais aquosos na membrana externa formada por proteínas chamadas porinas. Esta é a principal razão para a diferença na

susceptibilidade de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas a antibióticos hidrofóbicos tais como certas penicilinas [10].

As penicilinas de espectro amplificado, a exemplo da ampicilina e amoxicilina, difundem-se por meio dos poros de bactérias Gram-negativas mais rápido que a penicilina G. O número e tamanho dos poros na membrana externa são variáveis entre diferentes bactérias Gram-negativas. Por exemplo, pensa-se que *Haemophilus influenzae* é muito mais susceptível a antibióticos β-lactâmicos do que *Escherichia coli* devido à presença de canais de poros maiores. Mutações específicas de genes que codificam as proteínas de porina podem prejudicar a entrada de penicilinas hidrofóbicas na célula e resultar em um aumento da concentração inibitória mínima do antibiótico para o organismo [11].

Quanto as alterações das proteínas de ligação, os microorganismos podem ser intrinsecamente resistentes à penicilina devido à diferença estrutural nas PBPs que são os alvos deste fármaco. É também possível que uma cepa sensível adquira resistência deste tipo alterando a afinidade PBP com antibióticos β-lactâmicos, como observado em estafilococos resistentes à meticilina e em cepas gonocócicas resistentes à penicilina. Também foi relatado que o alto nível de resistência de *Streptococcus pneumoniae* aos *antibióticos* β-lactâmicos é mediado por sucessivas alterações nos PBPs essenciais [13].

O terceiro mecanismo citado consiste na hidrólise do anel β-lactâmico mediada por β-lactamase, resultando na inativação do antibiótico. Estas enzimas são frequentemente referidas como penicilinases ou cefalosporinases, dependendo do fármaco em que atuam. No entanto, algumas enzimas demonstram atividade contra ambas as classes de antibióticos [4,5].

Em geral, as bactérias Gram-positivas produzem uma grande quantidade de β-lactamase, que é secretada no meio extracelular. Portanto, numa população bacteriana mista, tal como a microbiota da cavidade oral, a produção de β-lactamase por poucas bactérias Gram-positivas pode proteger outras bactérias que normalmente seriam susceptíveis [7,9].

Em bactérias Gram-negativas, as β-lactamases são encontradas em quantidades relativamente pequenas e estão localizadas no espaço periplásmico, entre as membranas internas e externas das células. Uma vez que as enzimas da síntese da parede celular estão na membrana da superfície externa, estas β-lactamases estão estrategicamente localizadas para a máxima proteção do germe. Por conseguinte, a produção de uma quantidade relativamente pequena de β-lactamase que é retida dentro da membrana externa de bactérias Gram-negativas é muitas vezes suficiente para manter a concentração interna

do antibiótico abaixo dos níveis inibitórios. As β-lactamases podem ser cromossômicas ou codificadas com plasmídeos, podendo ainda ser constitutivas ou indutíveis [1,6].

4.4 Causas do aumento da resistência antimicrobiana

4.4.1 Uso Excessivo

Já em 1945, Alexander Fleming deu o alarme sobre o uso excessivo de antibióticos quando advertiu que o "público vai exigir [a droga e] ... então começará uma era ... de abusos." O uso excessivo de antibióticos conduz claramente a evolução de resistência. Estudos recentes têm mostrado uma relação direta entre o uso de antibióticos e a emergência e disseminação de bactérias resistentes [14].

Em bactérias, os genes podem ser herdados ou adquiridos, neste caso através de elementos genéticos móveis, como plasmídeos. Essa transferência horizontal de genes (HGT) pode permitir que a resistência aos antibióticos seja transferida entre diferentes espécies de bactérias. A resistência também pode ocorrer espontaneamente por mutação[13].

Os antibióticos removem as bactérias sensíveis às drogas, deixando as resistentes para se reproduzir como resultado da seleção natural. Apesar das advertências sobre o uso excessivo, os antibióticos são sobre-prescritos em todo o mundo.[11,12.]

Nos Estados Unidos, o grande número de antibióticos prescritos indica que é necessário implementar medidas que reduzam o uso desses medicamentos. Uma análise da base de dados IMS Health Midas, que estima o consumo de antibióticos com base no volume de prescrições em ambiente hospitalar, indicou que, em 2010, 22 unidades padrão (unidade equivalente a uma dose, ou seja, um comprimido, cápsula ou ampola) de antibióticos foram prescritos por pessoa nos EUA. O número de prescrições de antibióticos varia por estado, com o uso mais excessivo na região dos Grandes Lagos até a costa do Golfo, enquanto a Costa Oeste detém do menor uso. Em alguns estados, a quantidade de antibióticos prescritos por ano excede a população, totalizando mais de um tratamento por pessoa ao ano [14].

Em muitos outros países, os antibióticos não são regulados e são disponíveis sem necessidade de receita médica. Essa falta de regulamentação resulta em antibióticos que são facilmente acessíveis, abundantes e baratos, o que promove o uso excessivo. A capacidade de comprar esses produtos online também os tornou acessíveis em países onde os antibióticos não são regulamentados[15].

4.4.2 Prescrição Inapropriada

Os antibióticos incorretamente prescritos também contribuem para a promoção de bactérias resistentes. Estudos têm demonstrado que a indicação do tratamento, a escolha do agente ou a duração da antibioticoterapia está incorreta em 30% a 50% dos casos. Um estudo norte-americano relatou que um patógeno foi definido em apenas 7,6% dos 17.435 pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Em comparação, os investigadores do Instituto Karolinska, na Suécia foram capazes de identificar o patógeno provável em 89% dos pacientes com PAC por meio do uso de técnicas de diagnóstico molecular (reação em cadeia da polimerase [PCR] e PCR semi-quantitativo). Além disso, 30% a 60% dos antibióticos prescritos em unidades de terapia intensiva (UTI) foram usados de forma desnecessária ou inadequada[15].

Os antibióticos incorretamente prescritos têm um benefício terapêutico questionável e expõem os pacientes a possíveis complicações da terapia. As doses subterapêuticas podem promover o desenvolvimento de resistência aos antibióticos, apoiando alterações genéticas, tais como alterações na expressão gênica, HGT e mutagênese. As alterações na expressão genética induzida por antibióticos podem aumentar a virulência, enquanto que a mutagênese aumentada e a HGT promovem a resistência e propagação de antibióticos. Os baixos níveis de antibióticos, tem contribuído, para a diversificação de cepas em organismos, tais como *Streptococcus pneumoniae*[16.]

4.4.3 Efeitos indesejáveis de concentrações de antibióticos sub-inibitórios

Baixas concentrações de certos antibióticos, incluindo quinolonas e β-lactâmicos, têm sido relatadas como combustível para a mutagênese e para aumentar o risco de emergência de resistência. Estes antibióticos induzem diretamente a expressão de DNA polimerases propensas a erros ou aumentam a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) que induzem a resposta SOS, por exemplo, em *P. aeruginosa*, que geralmente cursa com pneumonia grave [8,9].

Esses fenômenos também têm sido associados à hipermutação transitória, o que aumenta a probabilidade dessas bactérias se tornarem resistentes na presença de um agente antimicrobiano. Inversamente, a inativação *in vitro* do gene recA , que é necessário para a indução da resposta aos agentes infecciosos, reduz a mutagenicidade e neutraliza o efeito das concentrações antimicrobianas subletais. Além disso, as concentrações sub-inibitórias de ciprofloxacina estimulam a recombinação genética em *E. coli* , que podem

facilitar a incorporação de genes após a transferência horizontal e, assim, favorece o surgimento de bactérias resistentes [2,16].

Pode-se especular que os mutantes resistentes aos antibióticos podem apresentar um ganho de adequação na presença de concentrações de antibióticos subletais. As concentrações de antibióticos sub-inibitórios também podem contribuir de forma importante para o surgimento de resistência através da duplicação de genes, de acordo com o modelo de amplificação de duplicação de genes [15].

Concentrações sub-inibitórias que promovem resistência também podem ser relevantes na microbiota fecal, particularmente para fluoroquinolonas, que são parcialmente excretadas através do trato biliar. Isto foi observado em voluntários humanos tratados oralmente com ciprofloxacina. As bactérias resistentes à ciprofloxacina emergiram principalmente quando as concentrações locais do antibiótico eram menores do que a concentração inibitória mínima[17].

Estas observações têm consequências práticas para o tratamento antimicrobiano. Devem ser assegurados regimes de dose que evitem concentrações sub-inibitórias, particularmente durante a primeira parte do tratamento. Isto pode justificar uma dose elevada no caso dos antimicrobianos para os quais a distribuição no local da infecção pode ser diminuída pela ligação às proteínas do soro ou pelas características físico-químicas do composto [18.]

5. CONCLUSÕES

A rápida emergência de bactérias resistentes ameaça os benefícios para a saúde que foram alcançados com os antibióticos. Esta crise é global, refletindo o uso inapropriado mundial dessas drogas. As infecções resistentes aos antibióticos representam um fardo considerável para a saúde, para o sistema de saúde e a população brasileira e mundial. São necessários esforços coordenados para implementar novas políticas, renovar os esforços de pesquisa e prosseguir os passos para gerir essa crise mundial de resistência antimicrobiana.

É evidente que os antibióticos são dotados de atividades multifacetadas e a célula modula o seu papel. As resistências naturais e adquiridas evoluem rapidamente através de diversos mecanismos, ganhando destaque a alteração do receptor da droga, que tem papel fundamental na resistência as penicilinas.

Embora seja óbvio que a disseminação de genes que conferem resistência tenha sido facilitada após a introdução de antibióticos na prática clínica, ainda temos que obter

provas suficientes para concluir que a intervenção humana é o único fator que contribui para a propagação da resistência. Até que, a menos que possamos gerar a quantidade necessária de informações para preencher a lacuna de conhecimento neste aspecto, não podemos imaginar conceber medidas que efetivamente travem o progresso da crise.

Apesar do aumento global da resistência antimicrobiana ao pneumococo na pneumonia bacteriana, no Brasil, o germe ainda pode ser tratado com penicilina. Pois mesmo as cepas de resistência intermediária ainda respondem muito bem a esse tipo de beta-lactâmico. No entanto, nas infecções sistêmicas e nos germes de elevada resistência as bactérias não mais são sensíveis a penicilina[19].

Em suma, os seres humanos deverão ter cada vez mais cuidado no uso dos antibióticos: seja na precaução para não usar de forma indiscriminada; no uso indevido da posologia; na escolha da classe correta dos antibióticos. Assim terão as ferramentas para otimizar o tratamento médico. Tal abordagem oferece a promessa de maior eficácia e diminuição dos danos colaterais sob a forma de efeitos adversos relacionados à droga e resistência.

Em última análise, o sucesso a longo prazo pode depender de uma reconceituação completa do nosso relacionamento com os antibióticos, de modo que o objetivo final é diminuir as causas de resistência e aperfeiçoar os fármacos para defender da mutações bacterianas.

REFERÊNCIAS

1. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003. 362:1991-2001.
2. Jacobs MR, et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52.2. 2003 Aug: 229-246.
3. Adam D. 2002. Global antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. J. Antimicrob Chemother. 2002. 50 (Topic T1):1-5.
4. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 1994. 271:1831-1835
5. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992 Aug. 11(8):662-666.
6. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-

Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J. 1999 Jan.18(4):1-9.

7. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med. 2000 May. 160(10):1399-1408.
8. Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. J Infect Dev Ctries. 2014 Feb. 8(2):129–136.
9. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. Virulence. 2013 Feb. 4(2):185–191.
10. Wright GD. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. Can J Microbiol. 2014 Mar. 60(3):147–154.
11. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol. 2013 Mar. 4:47.
12. Adam M, Murali B, Glenn NO, Potter SS. Epigenetic inheritance based evolution of antibiotic resistance in bacteria. *BMC Evol. Biol.* 2008 Feb. 10.1186/1471-2148-8-52.
13. Allen HK, Donato J, Wang HH, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Microbiol. 2010 April.* 8: 251–259.
14. Allen HK, Looft T, Bayles DO, et al. Antibiotic in feed induce prophages in swine fecal microbiomes. *MBio* 2. 2011 Nov. 2 (6) e00260-11.
15. Allen HK, Moe LA, Rodbumrer J, et al. Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan soil. *ISME J*. 2009 Feb. 3 (2):243–251.
16. Amábile-Cuevas CF. New antibiotics and new resistance. *Am. Sci.* 2003 Apr. 91: 138–149
17. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ. Microbiol. 2009 Aug. 11(12):* 2970–2988.
18. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, et al. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin. Infect. Dis.* 55 (Suppl. 2): 162–169.
19. Tavares W. Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 3ª ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2014.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Fatores preditores de perda ponderal em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no município de Teresópolis

Predictors of weight loss in patients submitted to bariatric surgery in the city of Teresópolis

Jackson A. Torres

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Mário Castro Alvarez Perez

Coorientador: Profa.Dra. Erika Cesar de Oliveira Naliato

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Objetivos: Esse trabalho visa identificar os fatores preditores de perda ponderal pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no município de Teresópolis/RJ.

Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo de 145 pacientes de uma clínica particular, submetidos as técnicas de sleeve gástrico ou bypass gástrico.

Resultados: Na análise multivariada, dois fatores apresentaram relevância significativa como preditores de perda, o peso pré-bariátrica - preditor positivo -e o tabagismo - preditor negativo. Os preditores de perda ponderal são peso pré-bariátrica e tabagismo (r^2 = 67,09%, p<0,0001). E os preditores de diminuição do IMC são tempo pós-bariátrica e peso pré-bariátrica (r^2 = 50,78%, p<0,0009).

Conclusão: Nosso trabalho identificou dois fatores preditores com relevância muito significativa, o peso pré-operatório, contribuindo positivamente, e o tabagismo, negativamente, no sucesso pós-operatório a curto e longo prazo. Nossos resultados confirmam dados de literatura obtidos em outras populações de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Descritores: Obesidade Mórbida; Sleeve Gastrectomia, Bypass Gástrico; Cirurgia Bariátrica; Preditores.

Abstract

Objectives: This study aims to identify the predictive factors of postoperative weight loss in patients submitted to bariatric surgery in the city of Teresópolis / RJ.

Methods: This is a prospective study of 145 patients in a private clinic undergoing gastric sleeve or gastric bypass techniques.

Results: In the multivariate analysis, two factors presented significant relevance as predictors of loss, weight - a positive predictor - and smoking - a negative predictor. Predictors of weight loss were pre-bariatric weight and smoking (r^2 = 67,09%, p<0,0001). And the predictors of BMI were time elapsed since surgery and pre-bariatric weight (r^2 = 50,78%, p<0,0009).

Conclusion: Our study identified two predictors with very significant relevance, weight loss in the preoperative period, positively contributing and smoking, negatively in the postoperative success in the short and long term. Our results are in accordance with

published data obtained from studies with other populations submitted to bariatric surgery.

Keywords: Morbid Obesity; Sleeve Gastrectomy, Gastric Bypass; Bariatric surgery; Predictors

!. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma alteração crônica do estado de saúde, de condição complexa, etiologia multifatorial, pois envolve fatores genéticos, comportamentais, psicológicos, sociais, metabólicos e endócrinos; universal, por afetar todas as classes sociais, etnias, religiões e idades. É caracterizada pelo aumento de tecido adiposo no organismo, principalmente do acúmulo de gordura visceral, resultante de um desequilíbrio entre o consumo alimentar e o gasto energético[1]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera essa enfermidade como o maior problema de saúde pública da atualidade, acometendo tanto países desenvolvidos quanto países em desenvolvimento, sendo considerada uma pandemia[2]. Devido ao aumento acentuado da sua prevalência, os custos relacionados a doença estão atingindo cifras bilionárias; somado a isso, ainda se observa uma tendência a um aumento desproporcional de obesos mórbidos em relação aos obesos, principalmente devido, ao aumento da ingesta de *fast-foods* e comidas industrializadas associado a alguns distúrbios emocionais[3].

Estimativas afirmam que aproximadamente 1,4 bilhão de adultos do mundo inteiro estão com excesso de peso, desses, meio milhão são obesos, chegando em 700 milhões, em 2015. Segundo dados americanos, nas últimas décadas houve uma duplicação da população adulta com obesidade e uma quadruplicação do número de pessoas com obesidade extrema. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelou, em 2010, um excesso de peso na população adulta masculina de 50,1% e na feminina de 48%[4]. Nota-se ainda, uma tendência a um elevado crescimento da obesidade na população de crianças e adolescentes, com mais de um milhão de adolescentes norte-americanos apresentando uma obesidade grau II. Estes dados também foram registrados no Brasil, com taxas anuais de aumento de prevalência nas crianças e adolescentes, havendo uma triplicação do excesso de peso na população pediátrica nos últimos 20 anos[3].

A obesidade está relacionada a altas taxas de morbimortalidade, ficando a mesma, principalmente a obesidade grave, na lista das dez principais doenças que mais matam na atualidade. É o fator de risco mais importante para múltiplas comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), dislipidemia e aterosclerose, sendo essas três ultimas enfermidades fatores de risco para morbimortalidade por doenças cardiovasculares[1]. Além, de outras comorbidades, como, esteatose hepática, cirrose hepática, artropatias,

colecistopatias, neoplasias e Síndrome da Apneia do Sono, condições estas, que interferem diretamente reduzindo a qualidade de vida e a autoestima destes indivíduos. A mais importante das comorbidades, com certeza, é a Síndrome Metabólica (SM), que acomete aproximadamente cem por cento dos obesos mórbidos, é caracterizada por um estado de resistência insulínica em conjunto com um excesso de gordura visceral[2].

Os princípios para o tratamento da obesidade são a prática de atividades físicas regulares, orientações dietéticas e o tratamento farmacológico, além do tratamento psicológico e do apoio familiar. Contudo, naqueles casos de obesidade grave, o tratamento convencional não apresenta resultados satisfatórios a longo prazo e 95% dos pacientes recuperem ou ultrapassem o seu peso inicial em até dois anos, fazendo com que surgisse o interesse por um tratamento mais efetivo e a longo prazo[5].

A OMS classifica a obesidade em diversos graus, para permitir uma melhor correlação dos riscos com a qual os indivíduos obesos estão propensos. Logo, utiliza-se de um índice para classifica-los, o Índice de Massa Corporal (IMC), que é resultado da razão entre o peso do paciente expresso em quilogramas e o quadrado da altura expressa em metros. O indivíduo com IMC menor que 18,5 kg/m² está abaixo do peso, entre 18,5-24,9 kg/m² é considerado eutrófico, entre 25-29 kg/m² está com sobrepeso, entre 30-34,9 kg/m² apresenta obesidade grau I ou leve, no número de 35-39,9 kg/m² tem obesidade grau II ou moderada, maior ou igual a 40 kg/m² indica obesidade grau III ou mórbida, acima de 50 kg/m² denota superobeso e maior ou igual a 60 kg/m² é caracterizado como super-superobeso[5].

Perante essa pandemia de obesidade e as baixas taxas de sucessos nas terapias convencionais, houve uma popularização das cirurgias bariátricas, como forma de tratamento. Diante disto, o Ministério da Saúde, instituiu a Portaria 196/2000, admite que é muito difícil perder peso ao se seguir o estilo de vida moderno e afirma que a obesidade é um dos maiores fatores preocupantes para a saúde pública do Brasil e do mundo, havendo cada vez mais uma necessidade de intervenção cirúrgica[3].

O Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou recentemente uma nova resolução de número 2.131/15, onde especifica que os pacientes com IMC maior que 35 kg/m² e que apresentarem disfunção erétil, asma grave não controlada, hérnias discais, depressão ou uma das comorbidades clássicas, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, apneia do

sono, dislipidemia, osteoartrites, doença coronariana, entre outras, terão indicação de realizar cirurgia. A nova resolução estabelece 21 doenças que estão associadas à obesidade e podem levar a indicação de tratamento cirúrgico. Indivíduos com IMC acima 40 kg/m² continuam com indicação da cirurgia. Houve também uma alteração na idade mínima, os jovens entre 16-18 anos têm indicação, desde que haja um pediatra na equipe multiprofissional e que tenha havido a consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos[6].

A perda de peso resultante da cirurgia bariátrica ocorre principalmente por dois fatores: a má absorção (ou disabsorção) e a restrição alimentar. Assim, as cirurgias podem ser classificadas como restritivas, disabsortivas e mistas. A resolução 2.131/15 aprovou as seguintes técnicas: gastrectomia vertical, banda gástrica ajustável, cirurgia de Fobi-Capella ou derivação gastrojejunal em Y de Roux, cirurgia de Scopinaro ou de "switch duodenal", afirmando que quaisquer outras propostas cirúrgicas são consideradas experimentais[6]. A técnica de Fobi-Capella ainda continua sendo o procedimento mais realizado no Brasil e, no Mundo, ela é o padrão-ouro das cirurgias bariátricas, acarretando uma queda de 40 a 45% do peso inicial, ao passo que a banda gástrica ajustável tem perda de 20 a 30% e a cirurgia de Scopinaro de 40 a 50%[7].

Atualmente a cirurgia bariátrica é considerada o melhor método e o mais eficaz para o tratamento da obesidade mórbida, pois permite um maior controle do peso a longo prazo. Mesmo havendo esses benefícios, cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam um reganho ponderal no decorrer do acompanhamento a longo prazo[4]. A maneira como ocorre a interação dos diversos fatores com o processo de emagrecimento é que define os resultados da operação a curto e longo período. Porém, há muitas limitações em predizer quais indivíduos estão mais propensos ao reganho ponderal no pós-operatório e quais condutas devem ser adotadas. Os prováveis preditores vão, desde modificações comportamentais, como hábitos alimentares inadequados, redução da atividade física, adaptações hormonais até transtornos compulsivos alimentares e redução do bem-estar[4].

Portanto, é interessante reconhecer quais são os preditores de perda de peso após uma cirurgia bariátrica. Alguns estudos acreditam que a perda ponderal no pré-operatório melhora os resultados no perioperatório, assim, encorajando a perda antes da cirurgia. Contudo, há controversas dos benefícios no pós-operatório em médio e longo prazo.

Outros trabalhos acreditam que o tipo cirurgia é o fator primordial para uma perda efetiva[8].

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo identificar os fatores preditores de perda ponderal pós-operatória em um grupo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no município de Teresópolis/RJ.

3. MÉTODOS

O presente trabalho foi um estudo prospectivo de 145 pacientes submetidas a cirurgia bariátrica pelas técnicas gastrectomia vertical laparoscópica (ou *sleeve* gástrico) ou *bypass* gástrico em Y de Roux até o ano de 2016.

Os pacientes foram avaliados em dois momentos: (1) pré-operatório e (2) última consulta realizada no pós-operatório (pós-bariátrica). Foram coletadas informações sobre idade, gênero, raça, registro de tabagismo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e uso de medicação para tratar essas comorbidades, além de exames laboratoriais, com valores de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicemia de jejum. Também foram colhidos dados sobre o tipo de técnica cirúrgica realizada e tempo transcorrido desde a cirurgia bariátrica.

Para o cálculo do IMC, utilizou-se o valor do peso em quilogramas dividido pelo valor da altura em metros quadrados. A variação de IMC foi calculada ao se subtrair o IMC encontrado na última consulta pós-bariátrica do IMC pré-operatório.

A variação (perda) de peso foi obtida ao se subtrair o peso encontrado na última consulta pós-bariátrica daquele presente na consulta pré-operatória.

Todos os pacientes foram avaliados e acompanhados no pré- e pós-operatório por uma equipe multidisciplinar, composta por um cirurgião bariátrico, uma endocrinologista, uma nutricionista e uma psicóloga.

Os pacientes foram esclarecidos em relação aos objetivos do trabalho e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto de pesquisa está em consonância com o estabelecido na Resolução 466 (dezembro/2012) e suas complementares. Sua realização foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Serra dos Órgãos (Plataforma Brasil CAAE: 54519916.9.0000.5247).

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão para as variáveis contínuas e como porcentagens/frequências para as variáveis categóricas. A análise de regressão múltipla foi utilizada para avaliar a possível influência da combinação das diversas variáveis estudadas na perda de peso pós-bariátrica. O nível de significância empregado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas através dos programas GraphPad Instat versão 3.05 para Win 95/NT (GraphPad Software, San Diego, California,USA) e *Epi Info™ versão 7.2.0.1 (Centers for Disease Control and Prevention, USA).*

4. DESENVOLVIMENTO

A obesidade é uma condição complexa e multifatorial, que atinge as esferas biológicas, sociais e psicossociais. É entendida como uma pandemia, pois se encontra em todas as regiões do planeta, afeta pessoas de todas as idades e não respeita grupos socioeconômicos. A obesidade mórbida pode ser definida como uma situação em que um indivíduo apresente 45,3 kg a mais do que seu peso corporal ideal, ou que tenha duas vezes o peso corporal ideal ou um IMC de 40 kg/m^2, sendo este último critério, o mais utilizado atualmente e aceito internacionalmente[9].

Segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2006, cerca de um terço da população adulta da América do Norte é obesa; havendo um aumento de obesos mórbidos com IMC maior ou igual a 40 kg/m^2, de 2,9% em 1994 para 5,9% em 2006. Os pacientes que são submetidos a cirurgia bariátrica, nos Estados Unidos, apresentam média de IMC extremamente maior do que no continente europeu[10].

A obesidade em adolescentes vem se tornando um problema mundial, com incidência de 35% para os adolescentes americanos e 20% na maioria dos países europeus; desses 35% de adolescentes obesos, nota-se que eles estão 40% acima do seu peso ideal. Na população

americana, dois em cada três são obesos, enquanto, no Brasil, um em cada três brasileiros já possuem critérios para obesidade, principalmente nas regiões sul e sudeste do país[9].

A obesidade é a causa de morte de 300.000 pessoas por ano nos Estados Unidos, ultrapassando os casos de mortes por câncer de mama e de cólon, que chegam a 90.000 por ano. Ela só perde para o tabagismo como principal causa de morte evitável e está em primeiro lugar na lista de fatores evitáveis responsáveis por altos custos para o sistema de saúde, alcançando cifras de 61 bilhões de dólares anuais. Quando comparamos dois homens com mesma idade, sendo um com obesidade mórbida e o outro não, verificamos que aquele com obesidade mórbida apresenta uma redução de 22% na sua expectativa de vida, ou seja, mais ou menos uma perda de 12 anos de vida[9].

A fisiopatologia da obesidade grave é mal compreendida, podendo ser resultado da interação de genes, com estilo de vida, com fatores ambientais e com distúrbios emocionais. É evidente, que há uma clara predisposição familiar. A suspeita é muito grande e crescente de que haja, genes específicos envolvidos na resistência à insulina, ao aumento da massa gorda, e que estão associados à obesidade, como o FTO (massa gorda e obesidade relacionada ou "*Fat Mass and Obesity-Related*") e o MC4R (receptor de melanocortina 4 ou "*Melanocortin 4 Receptor*"). Alguns estudos afirmam que há um gene FTO variante, no cromossomo 16, que predispõe a DM2, por efeito de ganho de massa corporal em indivíduos com obesidade comum[9].

A influência dos fatores ambientais, é ratificada pela facilidade das pessoas em conseguir alimentos industrializados, baratos, de alta densidade e hipercalóricos, somada à inatividade física, resultante da posse cada vez maior de meios de transportes, como carros e motocicletas, que favorecem o sedentarismo[9].

Uma das explicações para esta explosão epidêmica de obesidade, de 1980 a 2010, talvez seja, a presença do gene econômico, responsável pela sobrevivência da espécie humana, em períodos de privação extrema calórica, permitindo uma absorção mais eficiente e o uso das calorias ingeridas. Portanto, foi o responsável por uma seleção natural, visto que, estes indivíduos também possuíam uma vantagem relacionada à fertilidade. Diante da sociedade moderna, esse gene tornou-se uma desvantagem na sobrevida dos humanos, que comem hambúrguer repleto de gordura, em um *fast-food* e bebem refrigerante rico em frutose, sem gastar quase nada de calorias, pois não saem do carro. O Gene econômico

nos desfavorece, porque se soma ao aumento da ingestão calórica que ultrapassa as nossas necessidades metabólicas[9].

O eixo neuroendócrino apresenta importância fundamental sobre o nosso apetite, saciedade e ingestão energética, através dos peptídeos, das aferências vagais ao cérebro e dos hormônios. A grelina é um hormônio orexígeno, ou seja, que induz o apetite, produzido por células oxínticas, presente em grande quantidade na porção proximal do estômago, principalmente em fundo e corpo gástrico. Ela está relacionada ao apetite e à saciedade. Antes das refeições ocorre uma elevação e após, uma redução expressiva da mesma. Seus níveis elevados favorecem o aumento da ingestão alimentar pela fome, e contribuem na redução do metabolismo e catabolismo das gorduras. É interessante, notar que pessoas que estão em dietas hipocalóricas, desenvolvem níveis aumentados de grelina, sugerindo um possível mecanismo para a falha da maioria das dietas após seis meses[9].

Fisiologicamente, no período pós-prandial, os níveis de grelina estão diminuídos, causando uma queda na sensação de fome. Nos pacientes obesos, a redução da grelina pós-prandial não é tão significativa, o que justifica o apetite exacerbado nestes indivíduos. Os pacientes que realizam o *by-pass* gástrico têm níveis suprimidos de grelina pós-operatória e consequentemente, uma redução do apetite, que resulta em uma queda da ingestão de calorias, levando a uma perda maciça de peso entre 12 a 18 meses pós-bariátrica. O mesmo fenômeno, ocorre com a gastrectomia em manga laparoscópica ou "*sleeve gastrectomy*", onde há a excisão do fundo e parte do corpo gástrico[9].

A leptina tem um efeito antagônico ao da grelina. Portanto, é considerada um hormônio anorexígeno, que é produzido nos adipócitos sempre que eles estiverem cheios de lipídios, ou seja, no período pós-prandial. Ela atua no hipotálamo impedindo a liberação do neuropepitídeo Y, que é o maior estimulante central do apetite, que, por sua vez, inibe o apetite e promove a saciedade, quando estimula também a secreção de alfa-MSH. Atualmente, sabe-se que os indivíduos obesos não apresentam deficiência ou resistência central a leptina, na verdade possuem níveis elevados dela. Assim, existe uma relação direta entre o peso do indivíduo e os níveis de leptina, assim, quanto maior o peso, maiores serão níveis deste hormônio. Ele é usado como marcador da obesidade[11].

O GLP-1 (*Glugagon like Peptide I*) e PYY (Peptídeo YY) são anorexígenos, com sua produção nas células L neuroendócrinas, localizadas no íleo na sua mucosa intestinal. Têm o início da sua produção com a chegada do alimento e estão aumentados no período pós-prandial causando a redução da ingestão alimentar. Em pacientes obesos, principalmente naqueles com DM2, esta resposta ao GLP-1 e ao PYY encontra-se diminuída[11].

A obesidade mórbida está associada a inúmeros problemas clínicos, como DM, esteatose hepática, distúrbios cardiovasculares, além de aumentar a incidência de neoplasias, como cânceres colorretais, de mama, de estômago, de próstata e de endométrio. Outro problema frequente são as artrites e as doenças articulares degenerativas, que estão presentes em pelo menos 50% dos pacientes com obesidade grave. A incidência de apneia obstrutiva do sono é extremamente alta[9].

É muito comum encontrar a obesidade associada à síndrome metabólica (SM), caracterizada por resistência à insulina, com presença de HAS, dislipidemia, alteração da glicemia, além da obesidade corporal central, em mulheres com circunferência abdominal maior que 88cm e nos homens, maior que 102 cm. Nessa síndrome, o fígado não consegue captar a insulina, contribuindo para o quadro de hiperinsulinemia sistêmica com a resistência tecidual a insulina. Estas pessoas apresentam um alto risco de morte cardiovascular precoce[9].

Os problemas sociais discriminatórios também são bem evidentes em indivíduos gravemente obesos. Isso favorece uma incidência alta de depressão nessa população, devido a discriminação nos empregos, baixa autoestima, histórico de abuso sexual ou físico, entre outros[12].

4.1 – Classificação pelo índice de massa corporal (IMC)

O IMC é um dos critérios mais importantes para a seleção da cirurgia bariátrica. Trata-se de uma relação do peso em quilogramas com a altura em metros ao quadrado. Segundo o consenso bariátrico brasileiro do ano de 2006, está dividido em sete categorias[13]. (**Tabela 1**)

Tabela 1: Classificação do peso de acordo com o IMC

IMC (kg/m^2)	Categoria
<18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Peso normal
25 a 29,9	Pré-obesidade (sobrepeso)
30 a 34,9	Obesidade leve ou grau I
35 a 39,9	Obesidade moderada ou grau II
40 a 49,9	Obesidade severa (mórbida) ou grau III
50 ou mais	Superobesidade

Vários estudos demonstram que apenas a terapia clínica para os obesos mórbidos, com dieta, uso de medicação e atividade física, tem apresentado uma taxa de sucesso limitada ou insatisfatória, a curto prazo, e praticamente inexistente a longo prazo. A probabilidade de um paciente gravemente obeso perder peso suficiente apenas com a dieta e permanecer com um IMC menor que 35 kg/m^2 é inferior a 3%. Mesmo com grandes esforços de profissionais de várias áreas para incentivar a perda de peso por atividade física, dieta e mudança estilo vida, o único método realmente eficaz neste grupo de pacientes é a cirurgia bariátrica. Um estudo com adultos obesos, comparou dois grupos, segundo o tipo de tratamento: um cirúrgico e outro clínico, onde o cirúrgico obteve uma perda ponderal de 21,6% e o clínico, uma perda de 5,5%[14].

No Brasil, a terapia farmacológica está basicamente concentrada em dois medicamentos. A Sibutramina, que tem a ação farmacológica de bloquear a captação de serotonina e da norepinefrina nos receptores pré-sinápticos, o que potencializa no sistema nervoso central e seu efeito anorético. Enquanto que o Orlistat diminui a absorção de até 30% dos lipídios da dieta, por inibição da lipase pancreática. Com a utilização desses medicamentos, de um ou ambos, pode haver uma perda ponderal máxima de 10%, porém, com recuperação do peso em 12 a 18 meses. Entretanto, em obesos mórbidos, essas drogas não apresentaram alta efetividade[9].

O estudo de obesidade sueco ou "*Swedish Obesity Study* (SOS)" foi a pesquisa que comprovou o efeito da cirurgia bariátrica na morbidade e mortalidade, pois houve uma diminuição muito significativa a longo prazo, de peso e de comorbidades, apresentando cura de algumas delas, com consequente redução da mortalidade desses pacientes[15]. Esse estudo conseguiu acompanhar 98,2% das pessoas que realizaram a cirurgia bariátrica e as comparou a um grupo controle de apresentava idade, sexo e IMC semelhante, submetido a tratamento clínico[15].

4.2 – Considerações pré-operatórias

A indicação da cirurgia bariátrica está baseada no IMC, nas comorbidades, no tempo de doença e na idade do indivíduo[6].

O paciente deve ter falhado ao realizar o tratamento clínico, por pelo menos dois anos. O paciente precisa apresentar estabilidade psiquiátrica, sem uso de álcool ou drogas ilícitos, deve estar motivado para a realização dos procedimentos solicitados e para a cirurgia e ser capaz de entender a proposta da cirurgia, bem como suas consequências, na alteração do comportamento alimentar e do estilo de vida. Ele tem que ter a percepção de que somente a operação não garante bons resultados e que ele corre o risco de voltar a engordar. É fundamental, portanto, uma avaliação psicológica adequada no pré-operatório e deve ser descartada a possibilidade de distúrbio endócrino como causa da obesidade, ou seja, uma obesidade secundária[6].

Em relação a idade, a faixa etária ideal é dos 18 aos 65 anos. Porém é possível a cirurgia entre 16 e 18 anos, quando realmente há indicação e com a autorização dos pais ou responsáveis legais. É recomendada após o principal período de crescimento que é da metade para a final da adolescência, pois já houve a consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos e ainda, há um aumento da maturidade do adolescente. Um pediatra deve fazer parte da equipe multidisciplinar[9].

4.3 – Técnicas cirúrgicas

A primeira cirurgia bariátrica que obteve sucesso como tratamento, teve sua origem em 1954 com Kremen e Linear, que realizaram uma derivação jejuno-ileal, cujo mecanismo responsável pela perda ponderal foi o de disabsorção. Contudo, a técnica foi abandonada por levar a significativos índices de esteatorréia, com deficiência de nutrientes e, em alguns casos, contribuindo para falência hepática e até mesmo a morte[5].

Em 1980, Edward Mason, criou uma técnica restrita, onde há uma diminuição do reservatório gástrico, assim o paciente apresenta uma saciedade precoce, come menos e perde peso. Esse tipo de cirurgia parecia promissora, mas a longa prazo demostrou maus resultados, porque os pacientes voltavam a engordar[5].

Assim, os cirurgiões desenvolveram uma técnica que tivesse uma menor disabsorção com uma redução do volume gástrico, assim surgiu a gastroplastia com derivação intestinal. Existem novas técnicas mais eficazes, menos invasivas e de baixa morbidade[5].

Hoje em dia as bariátricas laparoscópicas ou videolaparoscópicas são os procedimentos mais utilizados dos que a via aberta, porque reduzem o risco de infecção das feridas operatórias, de hérnias incisionais, de complicações pulmonares ou tromboembolismo e de mortalidade, além de diminuir o período de internação hospitalar do paciente. Os indivíduos conseguem perder peso após a cirurgia bariátrica, devido a dois fatores: pela restrição de alimento profundo e duradoura, causada pela modificação no eixo intestino-cérebro, e pela má absorção ou disabsorção do alimento[9].

Podemos dividir as cirurgias bariátricas de acordo com o seu mecanismo de ação: (1) a exclusivamente restritiva, que visa reduzir o reservatório gástrico, (2) a predominantemente restritiva com alguns componentes disbsortivos, (3) a mista, onde se induz a má absorção e se reduz a capacidade gástrica e (4) a predominantemente disarbsortiva com pouquíssimos componentes restritivos, ou cirurgia disarbsortiva ou ainda mal-absortiva, na qual há uma diminuição da absorção de calorias, com a exclusão das porções do intestino delgado[9]. (**Tabela 2**)

Tabela 2: Tipos de cirurgias bariátricas e mecanismos de ação.

Restritivo
Gastroplastia vertical com banda (GVB)
Colocação de banda gástrica ajustável laparoscópica (BGA)
Gastrectomia vertical laparoscópica (GVL)
Amplamente Restritiva/Má absorção discreta
Derivação ou bypass gástrico em Y de Roux (BGYR)
Má absorção intensa/ Discretamente restritiva
Derivação biliopancreática (DBP)
Exclusão duodenal ou switch duodenal (SD)

4.3.1 – Cirurgias restritivas

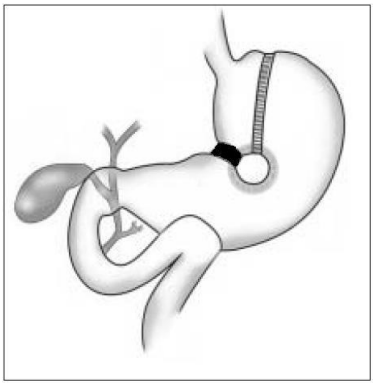
Tem por finalidade fazer com que o paciente coma menos, através de uma redução da capacidade de armazenamento do estômago, pois, quando o indivíduo ingere o alimento, esse órgão se distende rapidamente, e assim, enviam-se impulsos ao hipotálamo causando uma saciedade precoce[5].

A grande falha da técnica é que a pessoa pode ingerir líquidos com uma grande quantidade de calorias, que não distenderão tanto o estomago, não levando à saciedade precoce – o que pode resultar em um reganho ponderal. Apesar deste problema, essa cirurgia pode levar a uma perda de peso de 50 a 60%[5].

4.3.1.1 – Gastroplastia vertical com banda (GVB) ou gastroplastia tipo Mason

Essa técnica foi abandonada e é citada para fins históricos. Não é mais usada por resultar em uma pequena perda de peso a longo prazo, provocar estenose tardia na porção distal do estômago e favorecer o consumo de uma dieta líquida hipercalórica, contribuindo para a recuperação ponderal. Confeccionava-se uma bolsa ou um tubo gástrico vertical com uma saída ao longo da pequena curvatura do estômago, com um volume de aproximadamente 30 mL, ou seja, de volume muito pequeno e ao final da bolsa instalava-se um anel para retardar o esvaziamento, proporcionando a distensão da bolsa pelo alimento e provocando saciedade. Possui uma vantagem sobre o *bypass* gástrico, por levar menor tempo cirúrgico, ser mais fácil e ter menor morbidade, porém, tem a desvantagem de induzir a uma menor perda de peso e levar um reganho ponderal[5]. (**Figura 1**)

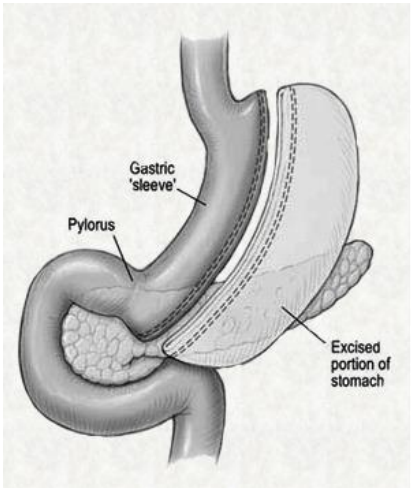
Figura 1: Gastroplastia vertical com banda.



4.3.1.2 – Gastrectomia em manga laparoscópica ("*Sleeve Gastrectomy*") ou Gastrectomia vertical laparoscópica

Esta técnica, na verdade, surgiu como o primeiro estágio, do *switch* duodenal, que nada mais é do que uma cirurgia disabsortiva. Era utilizada em super-superobesos, em duas etapas, inicialmente o paciente tinha uma redução de peso substancial com a "*sleeve* gastrectomy" e, no segundo estágio, produzia-se uma derivação biliopancreática, que caracteriza a parte disabsortiva do *switch* duodenal. Todavia, os cirurgiões observaram que os pacientes que permaneciam por um tempo maior no primeiro estágio, obtinham uma grande perda ponderal, aproximando-se das porcentagens de perda da BGYR laparoscópica e concluíram que poderiam usar essa técnica em pessoas com um grau menor de obesidade, como os obesos mórbidos. Depois de muitos estudos e aperfeiçoamento do procedimento, verificaram que a cirurgia poderia ser realizada isoladamente, averiguaram que a redução de peso ocorreu pela redução do tamanho da bolsa gástrica e da sua extensão até o antro. Atualmente, confecciona-se um tubo gástrico vertical, com exclusão da grande curvatura e do fundo gástrico, a ressecção deixa cerca de 4 a 6 cm de piloro intacto e vai até o ângulo de His, que fica entre o fundo gástrico e a porção terminal do esôfago. O estômago fica com um volume de 150 a 200 mL[9]. (**Figura 2**)

Figura 2: Gastrectomia vertical laparoscópica.



Vários estudos têm demonstrado que a gastrectomia vertical laparoscópica é uma cirurgia promissora. Um estudo randomizado do ano de 2008, comparou um grupo que realizou a gastrectomia em manga laparoscópica com outro grupo que fez um *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR), e analisaram os níveis de grelina e peptídeo YY. Constataram que, na

técnica de *sleeve*, houve uma redução mais evidente dos níveis de grelina, que é produzida pelas células oxínticas do fundo gástrico, assim o paciente tem menos fome. Isso levaria a uma perda ponderal maior do que a do *bypass* gástrico em Y de Roux[16]. Outro estudo, também randomizado, comparou a gastrectomia vertical laparoscópica com a cirurgia de banda gástrica ajustável (BGA) e chegou à conclusão que a primeira técnica levou a uma perda de peso muito superior à BGA laparoscópica. Os indivíduos que fizeram o *sleeve* conseguiram controlar seu apetite, mesmo depois de três anos de cirurgia, provavelmente pela redução das células oxínticas, com a retirada do fundo gástrico[17].

As principais vantagens desse procedimento cirúrgico são o fato de ser uma técnica simples, que evita o *dumping* porque preserva o piloro, reduz os níveis de grelina pela retirada do fundo gástrico, não necessita de ajustes frequentes, como na BGA, diminui a incidência de hérnias internas, comum no BGYR laparoscópico, não tem componente disabsortivo, e o que chama mais atenção é a possibilidade de conversão para um BGYR laparoscópico ou modificação para um *switch* duodenal (SD), caso a gastrectomia vertical laparoscópica seja malsucedida. Outra vantagem é que pode ser realizada em todos os tipos de pacientes obesos. A principal desvantagem desse tipo de cirurgia é a ocorrência da deiscência que acomete praticamente toda a linha gástrica de grampos. Como as vantagens são muito superiores às desvantagens, hoje em dia, há uma tendência da maioria dos cirurgiões recomendarem essa técnica como primeira escolha para o tratamento de obesidade mórbida[9].

4.3.2 – Cirurgias mistas

Nesta categoria de cirurgia ocorre a combinação de um componente restritivo, com o desenvolvimento de uma bolsa gástrica com um orifício de saída com um diâmetro muito pequeno, de 12 a 15 mm. O nome da técnica é estabelecido de acordo com o que se utiliza para a confecção do anel: se utilizado um anel de silicone ou silastic, será a técnica de Fobi-Capella e se o anel for feito pela anastomose gastrojejunal com a própria sutura, será a técnica de Wittgrove. O componente disabsortivo é adquirido de acordo com o comprimento das alças do *bypass*, onde a alça biliopancreática é medida há 50 cm do ângulo de Treitz, enquanto que a alça alimentar deve medir entre 120 a 150 cm de comprimento. Nas cirurgias restritivas a perda de peso pode chegar de 70 a 80%[5].

4.3.2.1 – *Bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) ou gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux

É uma técnica principalmente restritiva e com componente disabsortivo. Devido a sua eficaz redução do peso e a um grau aceitável de complicações, ainda é considerado um procedimento padrão-ouro e continua sendo uma das técnicas mais utilizadas no Brasil e no mundo para tratar a obesidade. É restritiva, porque cria uma bolsa gástrica de volume muito reduzido, de 20 a 30 mL, e tem características disabsortivas pelo fato de a alça de jejuno no Y de Roux, ser de no mínimo 75 cm de comprimento, sendo anastomosada no neoestômago. Além, dos componentes citados anteriormente, para a cirurgia ser considerada um BGYR, é essencial que a bolsa gástrica possua a cárdia do estômago para evitar a dilatação e diminuir a produção de ácido. Ela deve ser separada do estômago distal e devem ser realizadas as anastomoses êntero-êntero para que não ocorram estenoses ou obstruções[9].

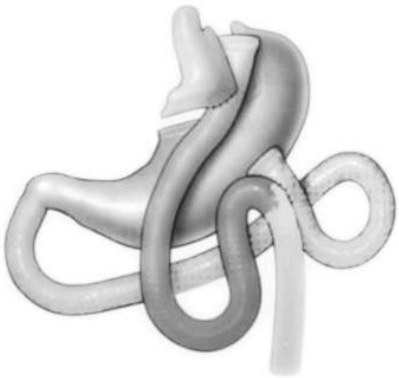
A técnica de Fobi-Capella consiste em um neoestômago de 20 mL a partir do estômago proximal e sem a ressecção do estômago restante. Neste procedimento, coloca-se um anel de silicone ou silastic sobre o reservatório gástrico, com intuito de tornar a técnica ainda mais restritiva. Enquanto que na cirurgia de Wittgrove, através da sutura, estreita-se ainda mais a entrada do alimento no novo reservatório gástrico[9].

O componente disabsortivo decorre do comprimento das alças do *bypass*, onde ocorre uma secção do jejuno proximal, aproximadamente de 40 a 50 cm do ângulo de Treitz, que define a transição entre o duodeno e o jejuno. O jejuno é anastomosado com o novo reservatório gástrico e o jejuno proximal, em conjunto com o duodeno e estômago remanescente farão parte do braço esquerdo do Y de Roux. A confecção do componente deste braço, dependerá do grau de obesidade do paciente, aqueles com IMC de 40kg/m2, terão um braço de 80 a 120 cm e os indivíduos com IMC de 50 kg/m2, será feito um braço de 150cm[9].

Para os pacientes com obesidade mórbida associada a DM2, essa é a cirurgia ideal, pois, segundo alguns estudos, é a cirurgia que cura o diabetes. Apresenta uma perda de peso de 41,5 a 43,5 kg, e permite o controle pressórico dos hipertensos e da glicemia dos diabéticos. Durante um período de doze a dezoito meses, os pacientes demonstraram uma

perda ponderal significativa mais uma grande redução do apetite, com níveis de grelina suprimidos no pós-operatório[5]. (**Figura 3**)

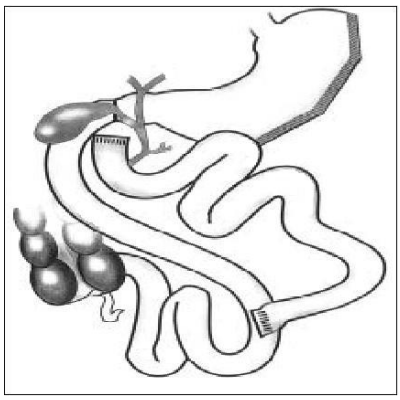
Figura 3: Bypass gástrico em Y de Roux.



4.3.3 – Cirurgias Disabsortivas

A técnica com componente muito disabsortivo e moderadamente restritivo tem como objetivo fazer com que o suco biliopancreático só encontre o alimento na alça comum, e assim ocorra a digestão e absorção. Entretanto, como o canal comum está muito próximo da válvula ileocecal, o tempo de atuação das enzimas no alimento é muito curto, o que resulta em uma síndrome disabsortiva proposital. O nome da técnica decorre do comprimento deste canal comum; se medir 50 cm, é denominada de cirurgia de Scopinaro e se medir entre 80 e 100 cm é um *switch* duodenal (SD). Devido a essa síndrome disabsortiva, a perda ponderal é muito intensa, chegando próximo de 90% e as complicações nutricionais são muito comuns[5,9]. (**Figura 4**)

Figura 4: Derivação biliopancreática ou Cirurgia de Scopinaro.



5. RESULTADOS

Foram avaliados 145 pacientes, submetidos ao tratamento cirúrgico. Houve um predomínio do sexo feminino (86,21%; n = 125) (**Figura 5**). A idade média foi de 37,7 ± 9,8 anos, sendo a mínima de 17,3 anos e a máxima de 69,9 anos (**Figura 6**). Das 88 pessoas que informaram raça, 92,05% eram brancas, 4,55% negras e 3,40% pardas (**Figura 7**).

Figura 5: Percentual de pacientes por sexo que realizaram a cirurgia bariátrica.

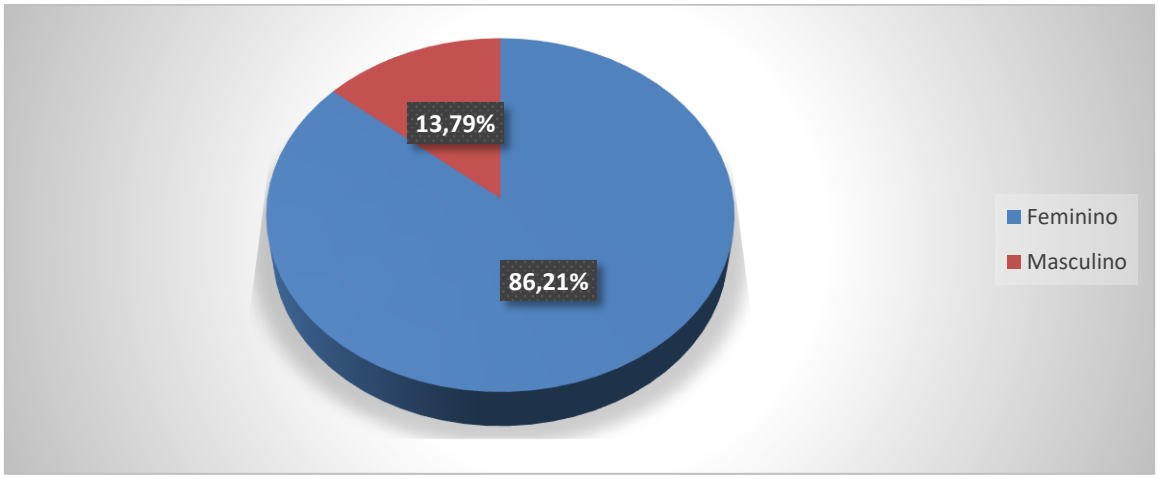


Figura 6: Idade quando da cirurgia bariátrica.

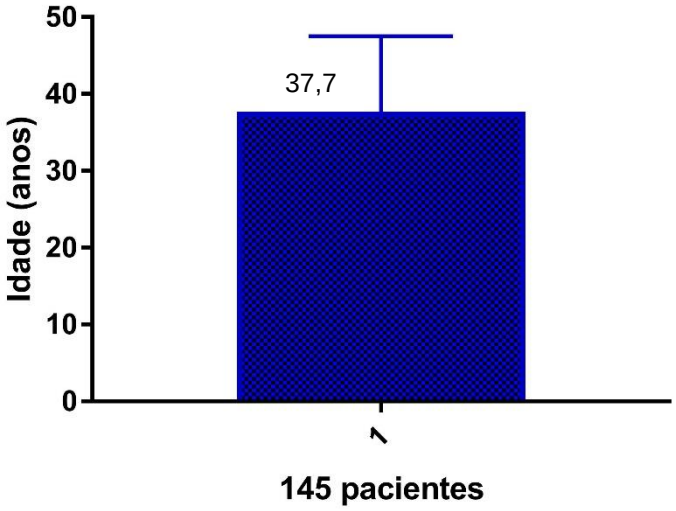
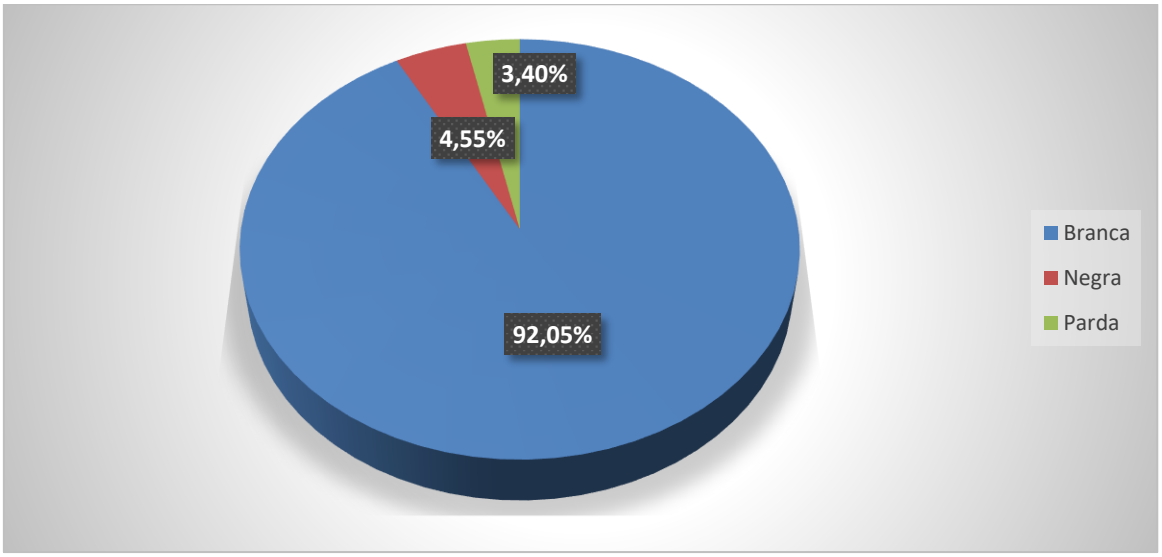
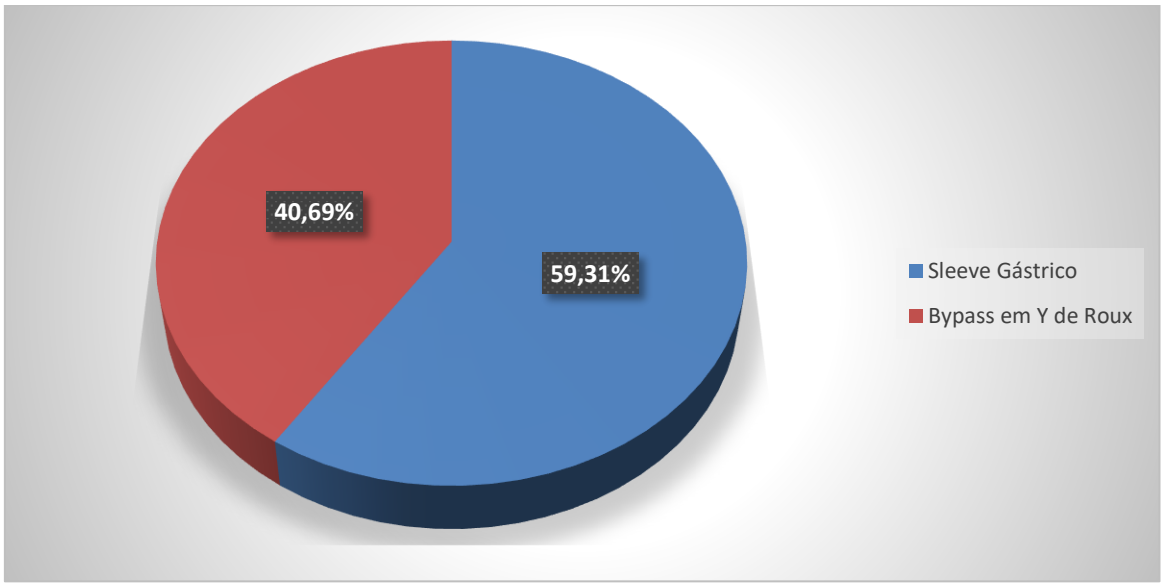


Figura 7: Percentual de pacientes por raça que realizaram a cirurgia bariátrica



A técnica cirúrgica mais utilizada foi o *Sleeve* Gástrico ou Gastrectomia Vertical em 59,31% dos pacientes, enquanto em 40,69% foi realizada a técnica do *Bypass* Gástrico ou Gastroplastia a Forbi-Capella em Y de Roux (**Figura 8**).

Figura 8: Porcentagem da técnica cirúrgica realizada.



O tempo médio decorrido pós-bariátrica foi de 1,3 ± 1,7 anos. No presente estudo, foram incluídos desde pacientes com 2 semanas até 9,4 anos de cirurgia (**Figura 9**). A média de perda de peso, durante esse tempo, foi de 30,1 ± 15,3 kg, com perda mínima de 0,5 kg e máxima de 99,0 kg (**Figura 10**). E a variação do IMC, no mesmo período, foi de 11,26 ± 5,47 kg/m², mínimo de 0,5 kg/m² e máximo de 30,22 kg/m² (**Figura 11**).

Figura 9: Tempo pós-bariátrica.

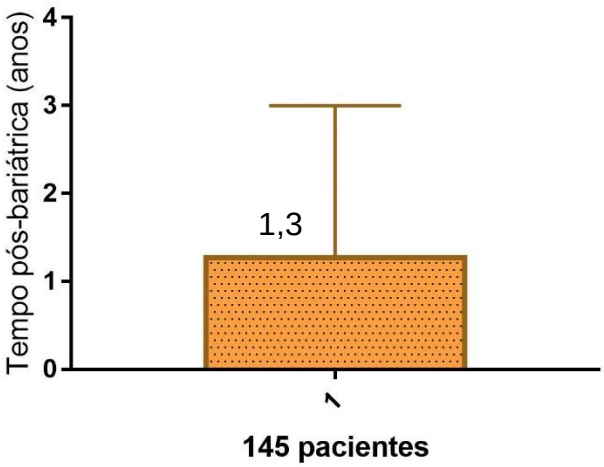


Figura 10: Perda de peso pós-bariátrica.

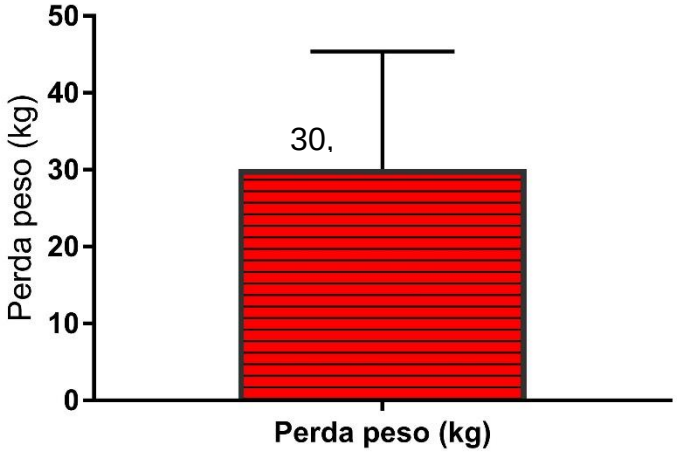
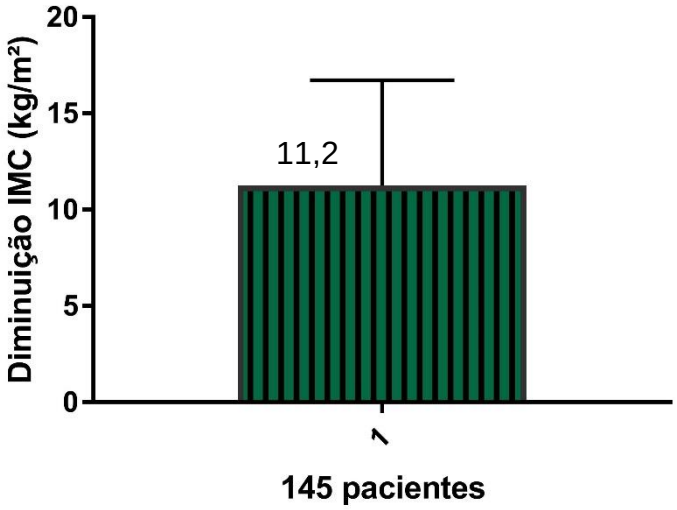


Figura 11: Variação do IMC pós-bariátrica



Na análise multivariada, dois fatores apresentaram relevância significativa como preditores de perda, o peso pré-bariátrica - preditor positivo -e o tabagismo - preditor negativo. Os preditores de perda ponderal são peso pré-bariátrica e tabagismo (r^2 = 67,09%, p<0,0001). E os preditores de diminuição do IMC são tempo pós-bariátrica e peso pré-bariátrica (r^2 = 50,78%, p<0,0009 – **Tabela 3**).

Tabela 3: Preditores de perda ponderal.

Variável	Preditor(es)	r^2	p
Peso	Peso pré-operatório Tabagismo	67,09%	<0,0001
IMC	Tempo pós-bariátrica Peso pré-operatório	50,78%	<0,0009

6. DISCUSSÃO

A prevalência da obesidade mórbida continua aumentando rapidamente no mundo, tornando-se um grande problema de saúde pública, uma pandemia. A cirurgia bariátrica é uma importante opção terapêutica para pacientes com obesidade, existindo diferentes técnicas cirúrgicas na atualidade.

A mais frequente técnica empregada é a gastroplastia redutora com reconstrução em Y de Roux que correspondeu à técnica realizada em 40,69% dos pacientes que participaram de nosso estudo. Alguns autores consideram essa modalidade como padrão-ouro, sendo a mais utilizada em todo mundo. O tratamento cirúrgico da obesidade é considerado efetivo, no entanto, observa-se dificuldade de manutenção da perda ponderal, além de altas taxas de reganho ponderal pós-cirúrgico, o que traz consequências psicossociais, médicas e ainda econômicas não só para o paciente, mas também para a sociedade[18]. Apesar dos poucos relatos na literatura sobre a cura da obesidade mórbida e controle das comorbidades utilizando a técnica do SG[18], no presente estudo, essa técnica foi a mais utilizada (59,31%) pela vantagem potencial de apresentar menos complicações, tratando-se de uma técnica bastante promissora.

A prevalência de mulheres em nosso estudo foi de 86,21%, comparadas aos dos homens que foi de 13,79%. Na pesquisa de Barzin et al.[19], 73,4% das mulheres utilizaram a técnica do sleeve gástrico e 92,9% realizaram o bypass gástrico em Y de Roux, provando que independentemente do tipo de cirurgia, o sexo feminino é o que mais se trata das doenças crônicas. Esse predomínio também, pode ser entendido pela maior motivação

das mulheres obesas do que os homens obesos em perder peso, talvez em consequência das pressões a respeito da estética[1].

Resultados da pesquisa de Parri et al.[8], evidenciou que em um estudo com 118 pacientes, acompanhados durante 4 anos, a idade dos pacientes submetidos a CB foi de 46,3 ± 8,8 anos; uma média um pouco superior à encontrada no presente estudo (37,7 ± 9,8 anos), demonstrando, apesar da diferença numérica, que os pacientes buscam a CB ainda numa idade produtiva do ponto de vista laboral, procurando melhorar sua qualidade de vida e reverter as complicações impostas pelo sobrepeso.

Muitos estudos demonstram diferenças étnicas significativas na variação da perda de peso e remissão de comorbidades após a cirurgia metabólica. No presente estudo, das 88 pessoas que informaram raça, a maioria era branca (92,05%). O estudo de Coleman[20] demonstrou que o tipo de procedimento pode ter impacto na perda de peso e diferenças étnicas. Este mesmo artigo fez um acompanhamento de 3 anos e relatou que os indivíduos de raça branca que utilizaram a técnica BGYR tiveram maior perda de peso e redução de comorbidades do que os outros grupos. Em relação à técnica SG, não houve essa diferença entre os grupos étnicos[21].

A meta para se considerar a CB bem-sucedida é de uma perda de aproximadamente 50% do peso pré-bariátrica, após 2 anos de cirurgia. Uma vez que nem todos os pacientes avaliados em nossa amostra tinham 2 anos de pós-operatório, não pudemos utilizar esse critério de avaliação para elaboração desse trabalho de conclusão de curso. Optamos por apresentar os dados como as variações das variáveis peso e IMC - delta de peso e delta de IMC. Na meta-análise de 136 estudos, englobando 22.000 procedimentos cirúrgicos bariátricos, mostrou-se uma porcentagem de perda de peso de 61,6% (IC 95%, 56,7 a 266,5) para a técnica de BGYR e *sleeve* gástrico, com 50-55%, sendo esta última técnica um intermediário entre o BGYR e a banda gástrica ajustável em relação a perda ponderal[22]. Nesse artigo cita-se a porcentagem de reganho ponderal de 5% para o *sleeve* gástrico e de 2% para o *bypass* gástrico em Y de Roux[22]. No estudo de Vidal[23], comparou-se a perda de peso decorrente dessas técnicas cirúrgicas; essa perda foi semelhante, havendo uma diferença significativa apenas nos 3 primeiros meses com o BGYR e *sleeve* gástrico, respectivamente, 45% versus 48% (p = 0,034).

Nosso trabalho apresentou uma variação de IMC de 11,26 ± 5,47 kg/m^2, embora uma pesquisa tenha evidenciado uma diferença significativa do IMC entre BGYR e SG nos 3 e 6 meses de pós-operatório, houve o desaparecimento desta diferença após um ano.

Os dados obtidos em nossa amostra discordam dos de Parri et al.[8] que não encontraram correlação entre o hábito de fumar e com a perda de peso pós-CB.

Em seu estudo, Cummings e Cohen[24] utilizam a cirurgia bariátrica como tratamento para diabetes mellitus tipo 2, comparando pacientes que apresentam IMC menor e maior que 35 kg/m^2. Esses autores concluíram que a eficácia e segurança da cirurgia para a melhora da DM2 nos dois grupos são semelhantes, mas verificaram que os indivíduos com IMC mais baixo perdem menos peso depois da cirurgia do que os pacientes mais obesos. Este dado condiz com os resultados do nosso trabalho, pois os nossos pacientes que tiveram maior peso antes de operar foram justamente os que apresentaram maior perda ponderal no pós-operatório.

7. CONCLUSÃO

A cirurgia bariátrica, através da indução de uma perda ponderal significativa em indivíduos obesos, diminui a resistência à insulina e os fatores de risco cardiovasculares, portanto, sendo uma terapia efetiva e a longo prazo para os pacientes com síndrome metabólica e obesidade.

Nossa amostra acompanhou a tendência de outros estudos, tanto nacionais quanto internacionais, no tocante a predominância do sexo feminino e um aumento progressivo na opção do cirurgião pela técnica de *sleeve* gástrico.

Nossa amostra também corroborou dados da literatura no tocante ao encontro do peso pré-operatório como preditores do sucesso da CB.

Como ainda existe controvérsia sobre este tema, novos estudos devem ser conduzidos para que possamos identificar definitivamente estes fatores, e modificar aqueles que pudermos fazê-lo, antes da cirurgia.

AGRADECIMENTOS

"É preciso três meses para aprender a fazer uma cirurgia, três anos para saber quando é preciso fazê-la e 30 anos para saber quando não se deve fazer uma operação."

Henry Marsh

Primeiramente a Deus, por confiar em mim, me fazer vosso instrumento e estar sempre me ajudando a nunca desistir de meus objetivos. Sem ele eu nada seria e nada teria sido realizado durante todos os meus anos de estudo e dedicação em minha vida pessoal e profissional, conhecendo pessoas que iriam somar comigo e me fornecendo grandes oportunidades que me proporcionaram uma melhor formação acadêmica e como ser humano.

Aos meus pais, Alberto Alves Torres e Maria Quitéria Alves Torres, por terem me instruído no caminho da sabedoria, respeito e humildade para que eu pudesse seguir na certeza de uma vida com uma educação a ser respeitada e seguida. Minha mãe um exemplo de força e motivação. Meu pai um exemplo de companheirismo, amizade e humildade. Ambos me deram todo o suporte na qual precisei durante toda a minha vida.

A minha irmã Jacqueline e ao meu irmãozinho Juninho, por entenderem que minha ausência foi para um bem maior e para a realização de um sonho.

A minha coorientadora, professora e principalmente amiga, Professora Erika Cesar de Oliveira Naliato, pela amizade, paciência, confiança, apoio e orientação não apenas para o meu TCC, mas desde quando entrei na faculdade. E ao meu orientador Professor Dr. Mário Castro Alvarez Perez, por ser muito mais do que um professor, ser um amigão e quase que um pai para todos aqueles que buscam conhecimento, visto que é o cara mais inteligente que conheço, realmente é uma enciclopédia viva da medicina. Gostaria também de agradecer à equipe multidisciplinar, composta pelo Dr. Mauro S. Pimentel, a nutricionista Bruna M. Crivano e a psicóloga Lia Pellini, cuja ajuda foi fundamental para realizar a coleta de dados para este trabalho.

A minha grande amiga e namorada Juliana Tavares, por toda dedicação, atenção e paciência dada a mim sempre me aconselhando aos caminhos da sabedoria e vitória. Por estar presente em todos os meus momentos sejam bons ou ruins e por me fazer ver a vida

de uma forma diferente, em não perder a fé e lutar. Demonstra ser um exemplo de pessoa e profissionalismo na qual aprendo e juntos somamos um com o outro.
Aos meus poucos e verdadeiros amigos, Wagner Wildey, Bruno Baiocchi, Gabriela Fidelis, Lara Hermógenes, por me darem diversos exemplos de companheirismo e amizade. Por serem compreensíveis e tão presentes em meu cotidiano e por juntos ajudarmos uns aos outros e nos aconselharmos ao caminho do certo para que juntos possamos lembrar de todos momentos difíceis que vivenciamos e possamos lembrar com muita satisfação e vitória.
Enfim, muito obrigada a todos, serei eternamente grato a cada um e espero poder contribuir por tudo isso um dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prevedello CF, Colpo E, Mayer ET, et al. Análise do impacto da cirurgia bariátrica em uma população do centro do estado do Rio Grande do Sul utilizando o método BAROS. Arq Gastroenterol. 2009; 46(3):199-203.

2. Ali J, Ayoub S, Alonso A, et al. Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a síndrome metabólica. ABCD Arq Bras Cir Dig Artig Orig. 2011; 24(2):140–3.

3. Rocha FA, Cattai GBP, Nardo CCS, et al. Tratamento da obesidade: possibilidades atuais do procedimento cirúrgico e do convencional. Rev da Ed Fis. 2009; 20(1):131–43.

4. Garroni LF, Bacellar ACB, Lima DCG, et al. Taxas de reganho ponderal em pacientes bariátricos acompanhados na Policlínica Piquet Carneiro. Rev HUPE. 2014;13 (1):94-100.

5. Trindade EM. Avaliação de preditores de perda de peso e sucesso da gastroplastia com redivação intestinal para o tratameto da obesidade mórbida em um hospital universitário pelo sistema único de saúde. Rio Grande do Sul. Tese [Doutorado em Ciências Cirúrgicas] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.

6. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 2.131/2015. Altera o anexo da Resolução CFM nº 1.942/10, publicada no D.O.U. de 12 de fevereiro de 2010, Seção I, p. 72. Diário Oficial da União (D.O.U.) em 13 jan. 2016, Seção I, p. 66. Retificação publicada no D.O.U. 29 jan. 2016, Seção I, p. 287.
7. Campos FM, Goulart BR, Costa LCM. Avaliação da perda ponderal após realização da cirurgia bariátrica e metabólica. Ver Saúde Multidisciplinar FAMP. 2013;1(1):1-14.
8. Parri A, Benaiges D, Schroder H, et al. Preoperative predictors of weight loss at 4 years following bariatric surgery. Nutr Clin Pr. 2015; 30(3):420–4.
9. Richards WO. Obesidade Mórbida. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 358-88.
10. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA. 2006; 295:1549-55.
11. Andriani AC, Neves TT. A gastroplastia em manga (sleeve gastrectomy) e o diabetes mellitus. ABCD Arq Bras Cir Dig Artig Orig. 2008; 21(3):133–5.
12. Teixeira F, Maia A. Factores preditores do insucesso na gastrobandoplastia: uma revisão da literatura. Psicol saúde doenças. 2011; 12(2):212–23.
13. SBCB, CBC, CBCD, SOBRACIL, ABESO, SBEM. Consenso brasileiro multissocietário em cirurgia da obesidade – 2006.
14. O'Brien PE, Dixon JB, Lourie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic ajustable gastric banding or na intensive medical program: A randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144:625-33.
15. Sjostrom L, Norbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007;357:741-52.
16. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. Ann Surg. 2008; 247:401-7.

17. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. Obes Surg. 2006;16:1450-6.

18. Fobi MAL, Lee H, Felahy B et al. Choosing operation for weight control, and the transectes banded gastric bypass. Obes Surg. 2005;15(1):114-21.

19. Barzin M, Khalaj A, Motamedi MA et al. Safety and effectiveness of sleeve gastrectomy versus gastric bypass: one-year results of Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016; 9(1):62-9.

19.1.1.1 20. Coleman KJ, Huang Y-C, Hendee F et al. Three-year weight outcomes from a bariatric surgery registry in a large integrated healthcare system. Surg Obes Relat Dis. 2014; 10(3):396-403.

21. Morton JM. Ethnic considerations for metabolic surgery. Diabetes Care. 2016; 39:949-53.

22. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and a remission of diabetes. Diabetes Care. 2016; 39(6):902-11.

23. Vidal P, Ramón JM, Goday A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a definitive surgical procedure for morbid obesity. Mid-term results. Obes Surg. 2013; 23(3):292-9.

24. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m2. Diabetes Care. 2016; 39:924-33.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

PERFIL DOS ÓBITOS POR NEOPLASIA NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS / RJ - PERÍODO DE 2011 A 2013

PROFILE OF DEATHS DUE TO NEOPLASIA IN THE CITY OF TERESÓPOLIS/RJ – PERIOD FROM 2011 TO 2013

Jéssica O. Carvalho

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO- no ano de 2017

Orientador: Prof. Mário C.A. Peres
Co-orientadora: Profª Drª Erika C. O. Naliato

Teresópolis-RJ

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar os óbitos por neoplasias no munícipio de Teresópolis nos anos de 2011 a 2013 comparando-os com a perspectiva nacional.

MÉTODOS: Estudo seccional com análise de dados catalogados a partir dos atestados de óbito cujo câncer era a causa base, no período de 2011 a 2013 no Data-Sus colhidos utilizando-se ferramenta TABNET.

RESULTADOS: Foram avaliados dados de 616 pacientes de ambos os sexos sendo identificadas os tipos mais comuns de neoplasia, prevalecendo em ordem decrescente as de: traqueia, brônquios e pulmões (n = 25/10,8%); cólon, reto e ânus (n = 24/10,4%) e estômago (n = 17/7,3%). A maioria dos óbitos ocorreu em indivíduos da raça branca. Houve mais mortes no sexo masculino (n = 315/51,1%) do que no feminino (n = 301/48,9%), a maioria das mortes ocorreram acima dos 70 anos, tendo a prevalência das neoplasias se equiparado a dados nacionais.

CONCLUSÃO: A mortalidade por neoplasia no munícipio de Teresópolis representa um grande problema de saúde pública. Programas educacionais e de rastreio mais elaborados são necessários para que haja uma melhoria dos dados aqui apresentados e consequentemente da expectativa de vida dessa população.

DESCRITORES: Mortalidade, neoplasia, óbitos.

ABSTRACT

OBJETIVE: To evaluate deaths due to neoplasia in the city of Teresópolis from 2011 to 2013 comparing results with the national profile.

METHODS: Sectional study with the analysis of Data-Sus death certificate cataloged data in which cancer was the basic cause in the period from 2011 to 2013, using the TABNET tool.

RESULTS: Data from 616 patients from both genders were evaluated, being identified the most common neoplasia sites, by decreasing order: trachea, bronchi, lungs (n = 25/10,8%); colon, rectum and anus (n = 24/10,4%),and stomach (n = 17/7,3%). Most deaths occurred in white subjects. There were more deaths in the males (n = 315/51,1%)

than in the females (n = 301/48,9%). Most deaths occurred in subjects above 70 years old, with the prevalence of the different types of neoplasia being like the national data.

CONCLUSÃO: Mortality due to neoplasia in the city of Teresópolis represents an important public health issue. More elaborated educational and screening programs are need to improve the currently obtained data and consequently the life expectancy of the population.

DESCRITORES: Mortality, neoplasia, death

1-INTRODUÇÃO

No mundo globalizado houve uma inversão do perfil epidemiológico observado há décadas atrás. Estudos apontam que as doenças infecto-parasitárias eram responsáveis, em 1930, por 45% das mortes no país e permaneceram nessa posição até 1960, quando o aumento dos programas de prevenção, onde se enquadram a vacinação e o desenvolvimento econômico, com melhoria da qualidade nutricional e do acesso à saúde, promoveu a diminuição da morbimortalidade por esses tipos de doenças.[1,2,3,4,5,6.]

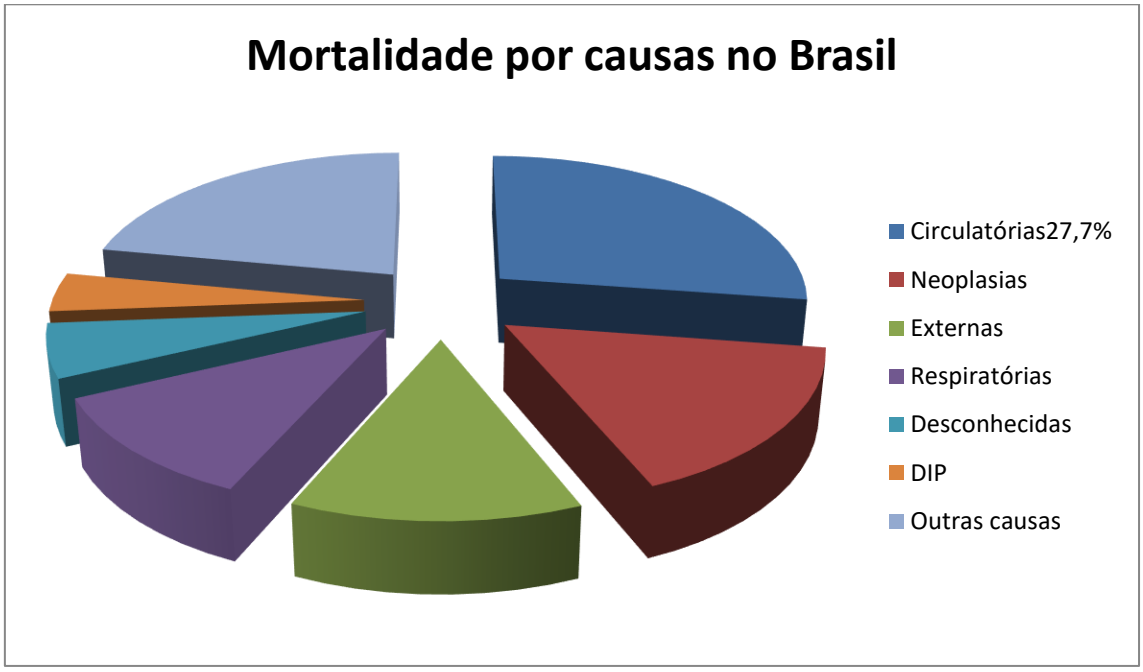
Hoje, observa-se uma inversão dos padrões observados em meados do século XX, com uma diminuição da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias, que já no final do século, mais precisamente em 1999, eram responsáveis por aproximadamente 6% das mortes no país.[1,2,3,4,5,6.]

A tripla carga de doenças é responsável pela maioria das mortes na atualidade, sua incidência aumentou concomitantemente com o desenvolvimento urbano com a exposição a fatores como: poluição, aumento do consumo de alimentos industrializados e da ingesta de sal, a mudança de hábitos de vida, aumento do sedentarismo e hábitos sociais como o tabagismo. Esse novo perfil epidemiológico é um reflexo também do aumento da expectativa de vida, com uma população alcançando idades maiores do que as alcançadas no século XX e desenvolvendo doenças inerentes a esse envelhecimento.[1,2,3,4,5,6.]

Essa tripla carga de doenças diz respeito, em primeiro lugar, às doenças crônicas degenerativas, como as circulatórias e as neoplásicas, que representam a primeira e a segunda maiores causas de óbito no Brasil respectivamente, seguida das causas externas onde se enquadram as agressões/homicídios e acidentes, como os automobilísticos. E, em terceiro lugar encontram-se as causas infecto parasitárias (DIP) – **Figura 1**. Essas são, na atualidade, um problema de saúde pública, aumentando a morbidade e mortalidade populacional, justificando a melhoria de programas de vigilância epidemiológica e do rastreio populacional numa tentativa de prevenir um conjunto de doenças com evolução desfavorável e mutilação.[1,2,3,4,5,6,7,8.]

Neoplasias malignas representam mais de 100 doenças, cujo fator *sine qua non* é a replicação desordenada de células, gerando um crescimento de forma maligna com invasão de tecidos ao redor e desestruturação da arquitetura dos mesmos, podendo chegar a qualquer parte do organismo através das metástases (fragmentos desses tumores) que se espalham pela corrente sanguínea ou linfática.[9,10,11,12,13.]

Figura 1: Mortalidade por causas no Brasil.[2.]



Suas manifestações clínicas podem ser mínimas e até mesmo ausentes ou podem mimetizar outras doenças menos agressivas e mais comuns, ambas as apresentações prejudicam um diagnóstico precoce e, consequentemente, um tratamento adequado, aumentando a taxa de mortalidade por estas doenças. O que pode causar danos irreparáveis, já que muitas vezes essas doenças podem atingir os provedores das famílias, gerando necessidades, por exemplo, nutricionais. Isso pode fazer com que as crianças assumam o papel de chefes de família no lugar dos pais doentes, deixem os estudos de lado e parem de viver o que era esperado para sua faixa etária. O que gera um ciclo vicioso de subdesenvolvimento, gerando um obstáculo para o crescimento e desenvolvimento socioeconômico dos países subdesenvolvidos.[8,9,10,11,12,14.]

Essa doença acontece através de várias fases, que geralmente tem um fator ambiental aliado a um fator genético como gatilho. O fato de essa doença ter evolução lenta e fatores de risco potencialmente identificáveis e mutáveis, como a relação do tabagismo, como o câncer de pulmão e da helicobacter pylori com o câncer gástrico, torna a prevenção e identificação precoce uma conduta obrigatória, justificando a necessidade da avaliação do perfil das mortalidades por essas doenças na sociedade inserida, com a implantação de medidas que

possam evitar e/ou identificar precocemente essas neoplasias, com base no perfil epidemiológico regional dessas potenciais comorbidades, permitindo uma transferência de recursos para modificação desses dados, com maiores investimentos em exames de rastreio e no tratamento quando essa doença já tiver se instalado, ou na interrupção do fator desencadeante através da identificação de populações em risco.[7,8,9,10,11,12,13,14,15,16.]

Estimativas da OMS e da Agência internacional para pesquisa do Câncer (IARC) identificaram 1,41 milhões de casos novos e 8,2 milhões de mortes no ano de 2012, com uma expectativa de 13,2 milhões de mortes para 2030.[14,17,18,19.]

2- OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é a análise de dados colhidos através do Data-Sus, sobre óbitos por neoplasias no munícipio de Teresópolis-RJ, para identificar o problema de saúde pública que essa doença crônica e não contagiosa causa ao munícipio.

Ao se disponibilizarem esses resultados, tem-se por objetivo secundário permitir-se a identificação de possíveis meios e políticas para prevenção das neoplasias, com reconhecimento de fatores de risco potencialmente evitáveis, diminuindo assim a mortalidade e melhorando a expectativa de vida dos pacientes. Temos como objetivo também chamar a atenção para a necessidade de um programa de dados mais atualizado, que indique com mais precisão a situação dessas doenças e o incentivo aos estudos.

3- MÉTODOS

O número de casos de óbitos por neoplasias em Teresópolis foi estimado através de um estudo seccional com análise de dados catalogados a partir dos atestados de óbitos cujo câncer era a causa base, no período de 2011 a 2013, no Data-Sus colhidos utilizando-se a ferramenta TABNET, disponibilizada no próprio *website* do Data-Sus.[7]

O Data- Sus é um banco de dados que surgiu em 1991 com o objetivo de sistematizar os dados epidemiológicos e facilitar o acesso aos dados nacionais e estudos, com melhoria no planejamento e atuações do SUS.[7]

Os dados obtidos no Data-sus e utilizados para análise epidemiológica foram: ano do óbito, sexo, faixa etária, estado civil, cor/raça e escolaridade e os tipos de neoplasias. O local

de residência (área urbana ou rural) não foi abrangido pelos dados, impossibilitando a análise da incidência maior ou não de câncer na região rural, dado importante nos relatos históricos.[7]

Esses dados foram comparados à literatura nacional, internacional e a dados locais do próprio município de Teresópolis referentes ao período de 2006-2010, para uma melhor análise da evolução dessas neoplasias. Foram também confrontados a dados disponibilizados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em análise de estatísticas publicadas por essa instituição até o ano de 2014. Para uma comparação com estatísticas globais, foram utilizados dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) através de publicações pelo Globocan 2012 e do INCA.

Devido a essas fontes e numa tentativa de atender os requisitos para uma padronização global, os tumores aqui discutidos seguiram a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição, período entre 2005 e 2011, que foi convertido para a tradução em português pertencente à Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima edição (CID-10).

Conforme já citado, as neoplasias englobam mais de 100 doenças; devido a este fato, ficamos impossibilitados de relatar todos seus tipos, optando, então, por selecionar as neoplasias mais frequentemente implicadas no processo de óbito e, portanto, que figuram mais na prática diária e nos estudos epidemiológicos, sendo de fato mais relevantes ao aumentar a morbimortalidade e merecedoras de medidas preventivas e terapêuticas mais eficazes. Essas neoplasias são encontradas através das suas classificações no CID-10:

- Todas as neoplasias (C00 a C97).
- Lábio, cavidade oral faringe (C00-C10).
- Esôfago (C15).
- Estômago (C16).
- Cólon, reto e ânus (C18-C21).
- Fígado e vias biliares intra-hepáticas (D376; D015).
- Pâncreas (C254- C257).
- Laringe (C32).
- Traqueia, Brônquios e pulmões (C33-C34).
- Próstata (C61).
- Bexiga (C67).

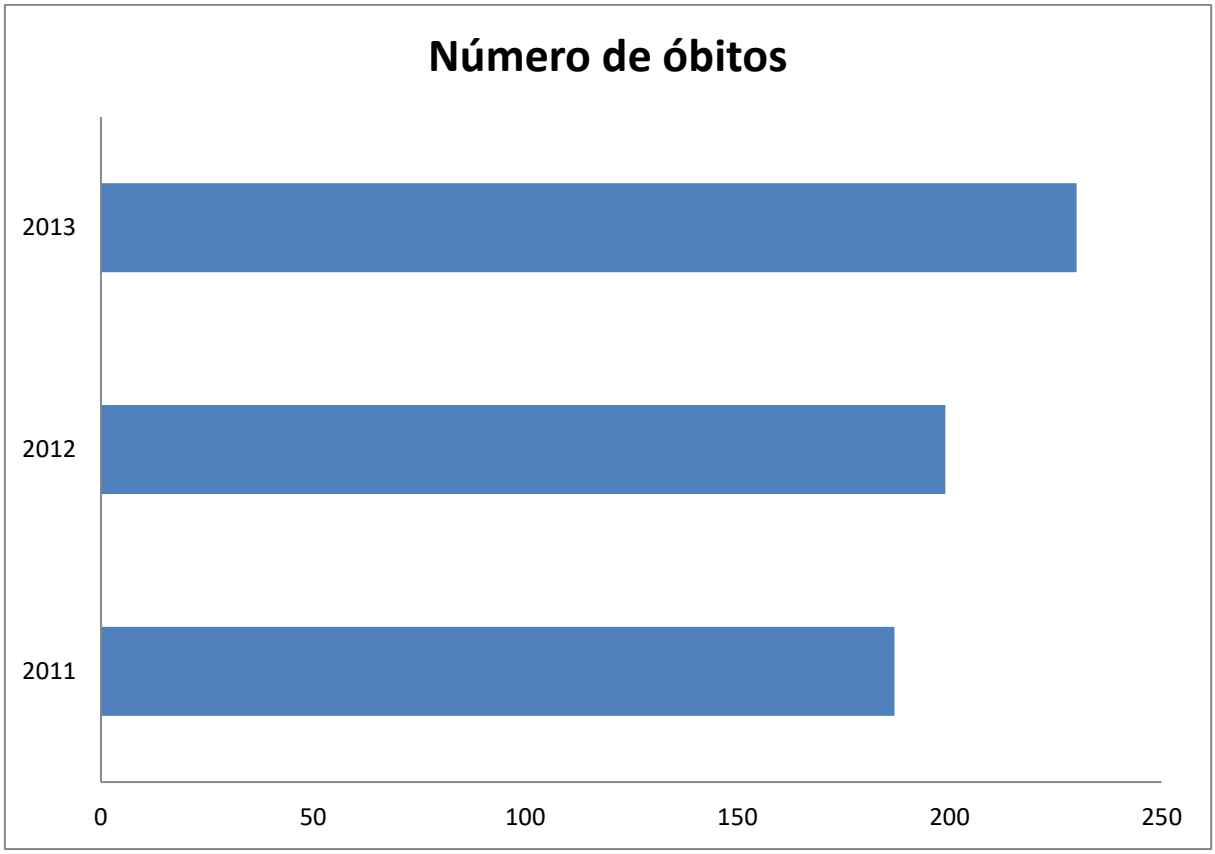
- Pele (C43-C44).
- Mama feminina (C50).
- Colo do útero (C53).
- Corpo do útero (C54).
- Ovário (C56).
- Próstata (C61).
- Bexiga (C67).
- Sistema Nervoso Central (C70-C72).
- Linfoma Não Hodgkin (C82-C85; C96).
- Mieloma múltiplo (C900).
- Leucemia (C91-C95).
- Neoplasias malignas sem Especificação de Localização (C80).

4 – RESULTADOS

Foram avaliados dados de 616 pacientes de ambos os sexos sendo identificadas 14 localizações mais prevalentes para neoplasias; as demais localizações com pouca incidência foram agrupadas na denominação “restante de neoplasias malignas”.

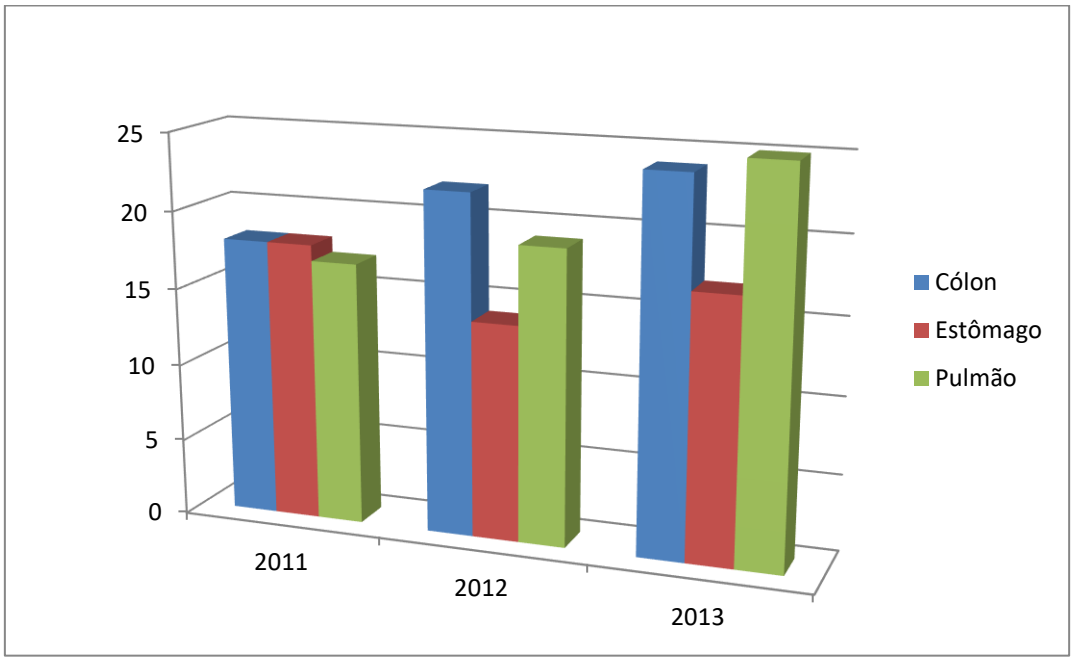
Quando os óbitos por neoplasia são agrupadas de acordo com o ano, nota-se um aumento gradativo (**Figura 2)**, sendo 2013 o ano que apresentou maior número (total de 230), prevalecendo as causas em ordem decrescente de: traqueia, brônquios e pulmões (C33-C34) com 25 mortes documentadas (n = 25/ 10,8%); cólon, reto e ânus (C18-C21) com o total de 24 óbitos (n = 24/10,4%) e estômago (C16) tendo registrado 17 falecimentos (n = 17/7,3%), quando agrupamos o restante das neoplasias, essas são responsáveis por 47 (n = 47/20%) casos.

Figura 2: Aumento gradual do número de óbitos por neoplasia, segundo o Datasus.[20]



Quando separamos as mortes por sexo, temos um total de 315 óbitos em homens e 301 em mulheres; nos homens a maior causa foi o câncer de próstata (n = 39/ 12%), seguido pelo câncer de estômago (n = 35/11%) e em terceiro lugar o câncer traqueia, brônquios e pulmões (C33-C34) (n = 31/9,8%), mesmo sendo esse último a neoplasia que mais provocou óbitos em ambos os sexos em 2013, quando da análise em conjunto (**Figura 3**). Em relação às mulheres, o primeiro lugar ficou com o câncer de mama (n = 41/ 13%), em segundo figurou o câncer de cólon, reto e ânus (C18-C21; n = 37/ 12%); e, em terceiro lugar, traqueia, brônquios e pulmões (C33-C34; n= 30/10%).

Figura 3: Tipos mais comuns de câncer responsáveis por óbitos, segundo o Datasus. [20]



Quando dividimos por faixa etária e sexo, encontramos maior número de óbitos c entre as idades de 70 a 79 anos para o sexo masculino (n = 80/ 25%), com uma maior incidência de câncer de traqueia, brônquios e pulmões em conjunto com laringe - ambos os tipos apresentando 15 casos cada (n = 15/18%), que em conjunto são responsáveis por 37,5% dos casos de óbito nesse período.

Nas mulheres, o maior número de óbitos ficou compreendido entre as mulheres com 80 anos ou mais, sendo o câncer mais letal o de mama (n = 9/ 3%), seguido do câncer de pâncreas com 8 mortes relatadas (n = 8/ 2,6%). Se agruparmos ambas as faixas etárias, notamos que a maior incidência de mortes foi na idade de 70 a 79 anos, com predomínio do câncer de traqueia, brônquios e pulmões (n = 22) seguido do câncer de cólon com 17 óbitos relatados.

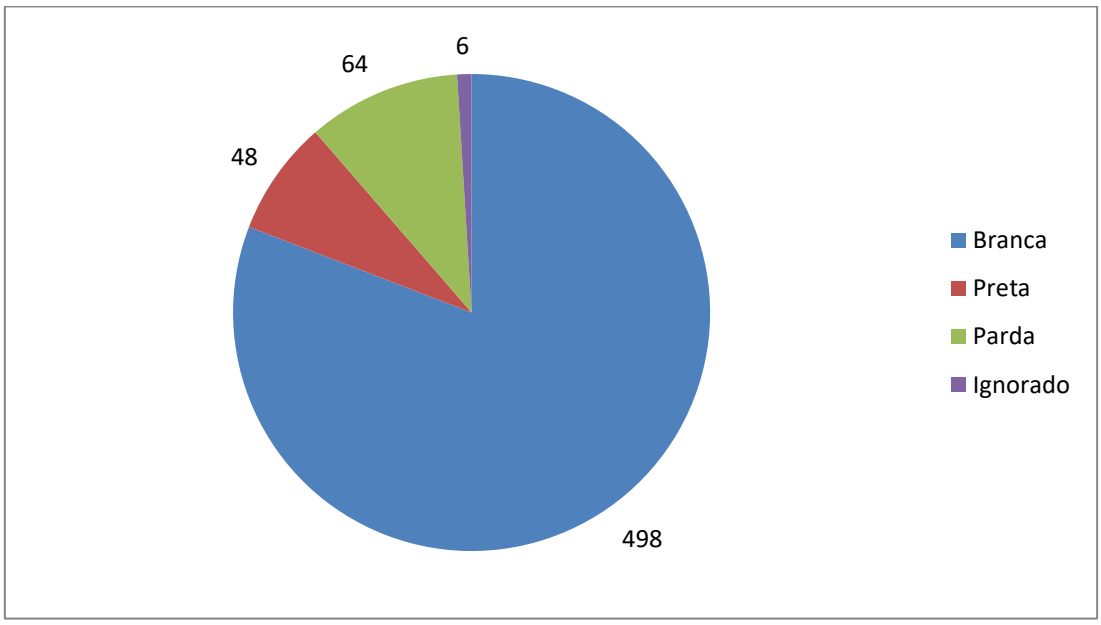
Se os dados forem alocados de acordo com a escolaridade, identificamos mais óbitos, tanto no sexo feminino quanto no masculino, quando esta foi ignorada/ não informada (n = 116/36% e n = 117/38%, respectivamente), correspondendo a 37,8% do total; quando a escolaridade era informada notamos que os óbitos se concentravam, em ambos os sexos,

naqueles com 1 a 3 anos de escolaridade, sendo que, em homens, prevaleceu o câncer de traqueia, brônquios e pulmões com 12 óbitos registrados e o câncer de cólon com 11 registros; em mulheres, houve o predomínio da mortalidade por câncer de mama com 20 casos, seguido pelo câncer de cólon com 11 óbitos.

Avaliando o estado civil, identificamos que mais óbitos ocorreram em homens casados (n = 169/53%) com predomínio do câncer de próstata (n = 23/13%) e do câncer de estômago (n = 19/11%). Em mulheres, houve mais óbitos entre as viúvas (n=106/35%): as causas mais comuns foram o câncer de mama (n = 13/12%) e de traqueia, brônquios e pulmões (n=12/11%). Quando reunimos ambos os sexos, as mortes se concentraram em pessoas casadas (n = 264/42%), com prevalência do câncer de cólon (n = 27/10%) e de estômago (n = 24/9%).

O último dado avaliado foi a raça, prevalecendo as mortes na raça branca, em ambos os sexos (n = 498/80% - **Figura 4**), como maior causa apresentando-se os cânceres de cólon (n = 56/11%) e de pulmão (n = 55/11%). Quando analisados separadamente, no sexo masculino, o principal responsável foi o câncer de pulmão (n = 29/ 11,4%) seguido pelo de próstata (n = 28/11%), já no sexo feminino o primeiro lugar foi representado pelo câncer de mama (n = 33/13%) e pelo câncer de cólon e reto (n = 32/13%).

Figura 4: Óbitos por neoplasia de acordo com raça segundo o Datasus. [20]



5 – DISCUSSÃO

Como já citado, a mortalidade por neoplasias veio aumentando ao longo de décadas e hoje o câncer figura como a segunda maior causa de mortalidade no Brasil. Quando se separam por regiões, elas continuam sendo a segunda maior causa nos estados do Sul e Sudeste, sendo essa última a região da cidade em questão.[17,18,19,20,21.]

Para uma correta análise dos dados obtidos, faz-se necessário uma comparação entre a mortalidade por câncer no Brasil como um todo. Segundo dados do INCA, os tumores mais incidentes entre os anos de 2011-2013 em homens foram pulmão, estômago e fígado; já nas mulheres esses lugares foram ocupados pelas neoplasias de mama, colo do útero e pulmão. Nessa análise, exclui-se o câncer de pele não-melanoma, que é o mais frequente para ambos os sexos.[14,17,18,19,20.]

Na cidade de Teresópolis-RJ, as maiores causas de morte foram os cânceres de próstata, estômago e traqueia, brônquios e pulmões nos homens. Em relação às mulheres, o primeiro lugar ficou com o câncer de mama, seguido do de cólon, reto e ânus e do de traqueia, brônquios e pulmões. Quando se estudam os dados gerais do Brasil, tem-se que, para os homens, o câncer com maior mortalidade, no mesmo período, foi o câncer de pulmão (14,53%), seguido pelo câncer de próstata (13,71%) e pelo de esôfago (6%); nas mulheres, figura em primeiro lugar o câncer de mama (15,99%), seguido dos cânceres de pulmão (10,76%) e de colo de útero. E quando se analisam ambos os sexos em conjunto, as três maiores causas em ordem decrescente são o câncer de pulmão (12,78%), de mama (7,53%) e de estômago (7,45%).[7,14,17,18,19,20.]

Observa-se epidemiologicamente que a incidência e prevalências dessas neoplasias e, por conseguinte, sua mortalidade, refletem a urbanização do país, com a migração do homem da area rural para a area urbana, industrialização, acúmulo de pessoas em espaços pequenos, o que ajuda na disseminação de fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias; assim como os hábitos sociais (ex: tabagismo e etilismo). Essas taxas de mortalidade também refletem um sistema de saúde falho na identificação precoce de determinadas doenças, impedindo-nos de evitar mortes, conforme é o caso da neoplasia de próstata, que responde pela maioria dos óbitos decorrentes de neoplasia do nosso munícipio e que, quando rastreada e tratada precocemente, apresenta sobrevida de 80%.[18,19,20,21,22,23,24,25,26,27.]

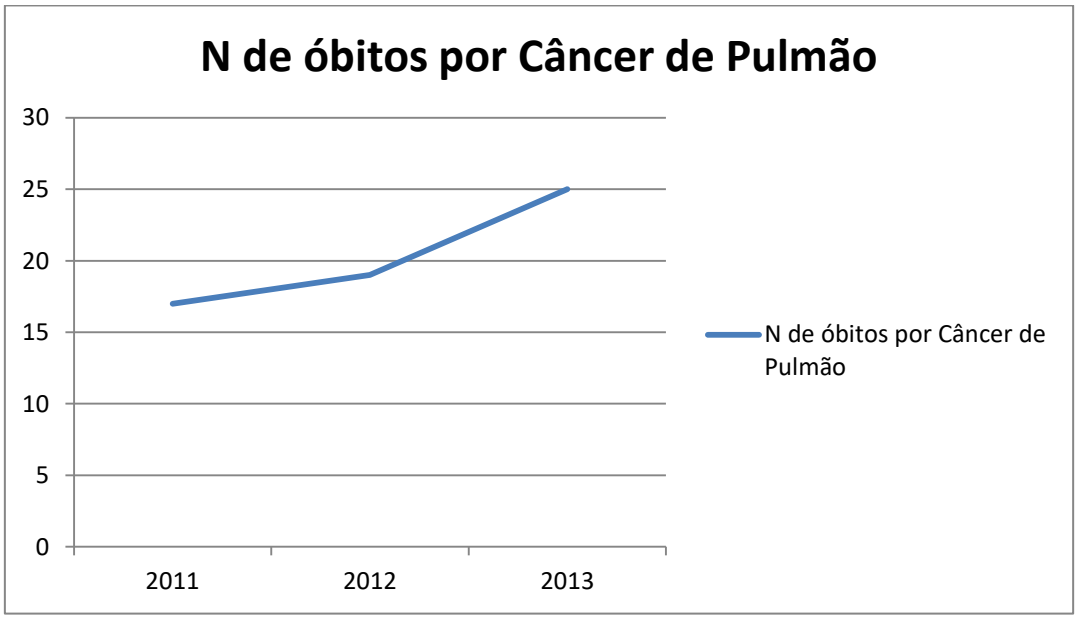
Outro dado notório é o aumento da taxa de óbitos por neoplasias, tanto em Teresópolis como no Brasil e no mundo, esse fato se deve muito a transição demografica com um aumento

da expectativa de vida. Como as neoplasias são mais comuns em faixas etárias mais avançadas, esse aumento da expectativa de vida permitiu o consequentemente aumento na identificação dessas doenças. Apesar de ainda falho, o sistema de saúde progrediu ao longo dos anos, melhorando as condiçoes de rastreio. Passou-se a diagnosticar mais, fato que também contribui para o aumento dessas taxas. Portanto, recomenda-se que ao falar de mortalidade e seu aumento, tenha-se cautela, já que esse aumento pode em si refletir uma melhoria das qualidades dos serviços prestados e uma maior população analisada.[2,3,4,7,8,14,18,19,21,23,24,25,26.]

Câncer de Pulmão

O câncer de pulmão foi a neoplasia de maior mortalidade no Brasil no período compreendido e a principal causa de morte por neoplasia no municipio de Teresópolis no ano de 2013 (n = 25/10,8%), ficando em terceiro lugar quando separados por sexos, tanto para mulheres como para homens e, quando plotado em gráficos, nota-se um aumento de 2011, onde ocupava o terceiro lugar (n = 17/9%), para o 2° lugar em 2012 (n=19/9,5%), chegando ao topo em 2013 (**Figura 5**). Quando consultamos dados mais antigos compreendidos no período entre 2006-2010, esse câncer figura como o segundo lugar, atrás do câncer de estômago.[7,14,28,29,30.]

Figura 5: Aumento de óbitos por câncer de pulmão segundo o Datasus. [20]



Essa neoplasia ocorre devido ao aparecimento de uma replicação incontrolável de células no tecido epitelial do trato respiratório inferior, englobando traquéia, brônquios e pulmões. Está fortemente associada ao tabagismo (10 a 20 vezes mais chances), principalmente a uma carga-tabágica elevada. Essa associação é respaldada no fato de que antes do tabaco ser tão difundido, no século XX, as neoplasias englobadas pelo CID-C34 eram doenças raras. Sabe-se hoje em dia que o tabagismo passivo também aumenta o risco desse tipo de câncer e uma das melhores medidas preventivas é a cessação do tabagismo. Outros fatores de risco são: doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonias fibrosantes, agentes exógenos como o radônio e o asbesto, juntamente com a poluição ambiental.[7,11,12,13,14,15,18,19,30.]

No Brasil, o INCA estimou que, em 2014, teríamos uma faixa de 16,79 e 10,75 casos novos de câncer de pulmão para cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Seus principais tipos histológicos são o carcinoma epidermóide, o adenocarinoma e o carcinoma de pequenas células, também conhecido como *oat cell*, que apresenta o pior prognóstico, sendo o tipo histológico mais agressivo. Essas neoplasias geralmente são detectadas em estágios avançados e comprometedores, já que sua sintomatologia está ausente na grande maioria dos casos até esta etapa, e quando presente é inespecífica, tendo a tosse como sintoma mais comum. O *screening* é realizado com tomografia computadorizada em indivíduos entre 55-80 anos que fumam ou que interromperam o uso em 15 anos. Apesar de apresentar um *screening*, a taxa de neoplasias identificadas tardiamente ainda é alta, tendo este então uma alta letalidade; segundo o INCA sua razão mortalidade/incidência foi de aproximadamente 0,86.[11,12,13,14,18,19,30,31.]

Câncer de cólon e reto

A faixa etária de maior desenvolvimento do câncer colon é entre os 60 e os 70 anos e seu tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma. Os fatores de risco incluem: idade, dietas ricas em gorduras, obesidade, tabagismo, diabetes tipo 2, colecistectomia, história de radioterapia, história familiar, doença inflamatória e sindromes hereditárias. Como fatores protetores tem-se exercícios fisícos, controle da obesidade, AAS, consumo de frutas e vegetais, ômega 3, vitamina B6.[11,12,13,14,18,19,32,33.]

Esse câncer, assim como o de pulmão, se apresenta de forma assintomática, apresentando sintomas em fases mais avançadas. Nessas fases iniciais, o câncer colorretal é diagnosticado através da realização de exames de rastreamento, que englobam a pesquisa de

sangue oculto nas fezes e a retossigmoidoscopia ou colonoscopia, que são recomendados para pacientes com 50 anos ou mais.[11,12,13,14,18,19,32,33.]

Estimou-se para o ano de 2012 que o risco de casos novos para o desenvolvimento dessas neoplasias seria de 15 e 16 para cada 100 mil homens e 100 mil mulheres, respectivamente. Para o ano de 2016, foi estimado o risco de aproximadamente 8 casos novos em homens e em mulheres, refletindo o mesmo perifl de queda da cidade de Teresópolis.[14,18,19.]

No Brasil, o câncer colorretal ocupou o 4° lugar dentre os que mais matara, entre 2010 e 2014[14,18,19.] Em Teresópolis, ele ocupou o primeiro lugar, nos anos de 2011 e 2012, com 18 e 22 óbitos, respectivamente, e caindo para a segunda posição em 2013, porém com um aumento no número absoluto de óbitos (24), ficando atrás do câncer de pulmão (25 óbitos). Quando separados por sexo, esse câncer figurou em 2° entre as mulheres e em quarto entre os homens. Quando comparam-se os anos de 2006 a 2010, nota-se que esse câncer permaneceu em quarto lugar entre os que mais mataram no nosso município, indicando que os anos 2011-2013 foram caracterizados por um aumento no número de óbitos por essa neoplasia, fato que deve ser enfocado por autoridades, para que haja uma melhoria na atenção básica e no seu rastreamento, igualando as taxas nacionais e melhorando a qualidade de vida dessas pessoas.[7,14,18,19,28,29]

Câncer de estômago

Desenvolve-se mais comumente na faixa etária dos 50 a 70 anos, sendo mais comum no sexo masculino e inversamente relacionado ao nivel socieconômico - mais de 70% dos casos serem encontrados em países em desenvolvimento. O principal fator de risco para o seu desenvolvimento é a presença de Helicobacter pylori, uma bactéria considerada carcinógena para o estômago. Sua infecçao causa gastrite crônica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma. Portanto, seu reconhecimento através de programas de rastreio pode beneficiar os pacientes. Outros fatores de risco relacionados com essa neoplasia são: consumo de sal e de alimentos defumados, contaminação da água com nitrato, etilismo, tabagismo, baixo nível socioeconômico, precária conservação de alimentos, dietas pobres em frutas cítricas (vitaminas A e C), obesidade, cirurgia gástrica prévia, pólipos gástricos, anemia perniciosa, úlcera gástrica, predisposição familiar.[11,12,13,14,16,18,19.]

Sua apresentação clínica, assim como dos outros tipos de neoplasia, é ausente até que ele já tenha evoluído e muitas vezes já se encontre incurável. Portanto, sintomas inespecíficos como perda de peso, fadiga, anorexia, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, disfagia, náuseas,

desconforto abdominal, melena devem sempre gerar a suspeição de câncer gástrico, principalmente quando presente na faixa etária mais acometida.[11,12,13.]

Em Teresópolis, o câncer de estômago foi o terceiro responsável pelas mortes no ano de 2012, mantendo-se estável em 2013 no terceiro lugar; em 2011, esse era o segundo câncer que mais matou no município. Quando separado por sexo, nos anos de 2011-2013, ele permaneceu no segundo lugar entre os homens e em quinto lugar entre as mulheres. Nos anos de 2006-2010, segundo dados do Data-sus esse câncer figurou como o segundo lugar entre os homens, com um total de 61 óbitos, e na quarta posição entre as mulheres, com um total de 26 casos no período (n = 26/5,9%), apresentando uma queda de casos no período 2011-2013, onde ficou em quinto lugar entre as mulheres.[7]

Os números encontrados em Teresópolis nos anos de 2011-2012 coincidem com as estimativas mundiais em que esse câncer se encontra na segunda posição; seu declínio, em 2013, acompanha a têndencia de vários países onde seu número de casos e óbitos segue em queda. Mesmo em declínio, as agências de saúde indicaram que, em 2012, houve cerca de 1 milhão de casos novos dessa neoplasia no Brasil. Esse declínio é explicado por uma melhoria da qualidade de vida e hábitos alimentícios, os alimentos começaram a ser estocados de forma mais eficiente, reduziu-se o sal da comida, principalmente devido ao aumento dos casos de hipertensão arterial na população.[7,14,18,19,23,24,25.]

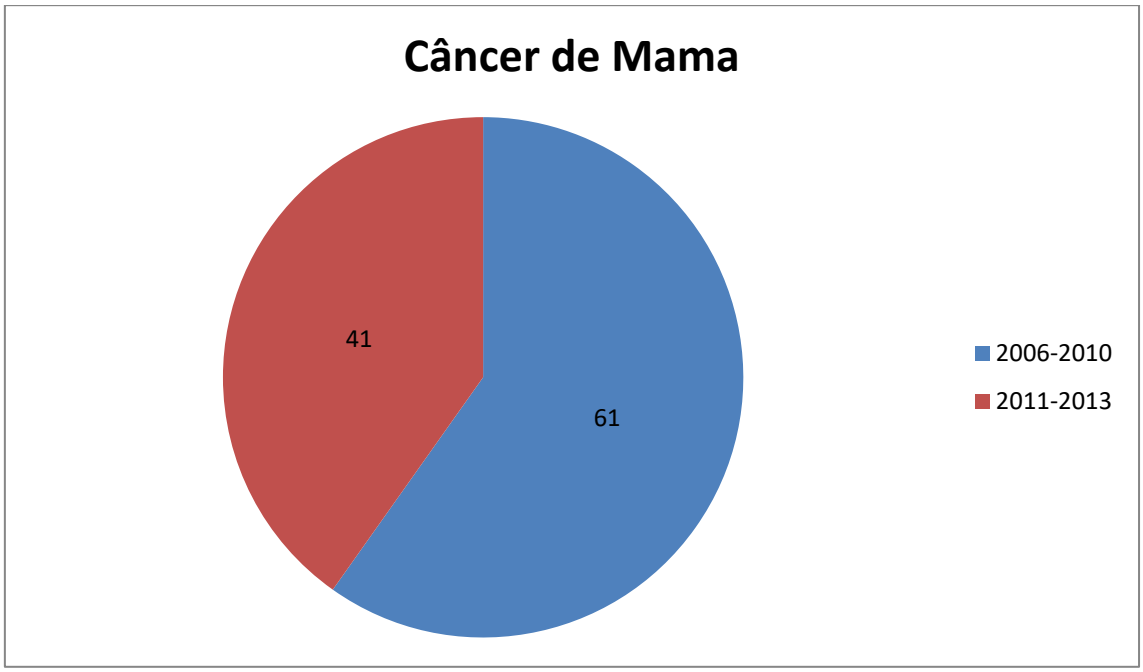
Esse tipo de neoplasia não possui um prognóstico favorável ao longo dos anos, apresentando razão Mortalidade/Incidência de 0,70, considerada alta e, portanto, uma baixa expectativa de vida.[14,18,19.]

Câncer de mama

O câncer de mama é caracterizado por uma proliferação desordenada de células epiteliais, que pode ser causada por alterações genéticas, influenciadas por fatores ambientais e/ou fisiológicos, ou hereditárias, como as mutações no genes BRCA1 e 2. Seus fatores de risco englobam sexo (o feminino detém 99% dos casos), idade maior que 40 anos, história familiar, menarca precoce e menopausa tardia, nuliparidade ou primiparidade tardia, uso de contraceptivo oral combinado, terapia de reposição hormonal, dietas ricas em gorduras, e sedentarismo. Assim como as outras neoplasias aqui relatadas apresenta sintomatologia escassa, tendo seu rastreio melhorado através da inserção do auto-exame e da realização de ultrassonografias e/ou mamografias preventivas.[11,14,18,19, 34,35.]

Apesar disso, o câncer de mama figura como a maior causa de morte por câncer no mundo entre as mulheres.[25] No munícipio de Teresópolis, essa perspectiva mundial foi mantida, estando a neoplasia de mama no primeiro lugar como causa de óbito entre as mulheres com 41 óbitos, nos anos 2011-2013. Quando comparados a dados do período 2006-2010, verifica-se que essa neoplasia provocou 61 óbitos (n = 61/14%) numa amostra de 437 mulheres estudadas nesse período, demonstrando que esse câncer figura sempre em primeiro lugar entre as mulheres, o que indica que as medidas de rastreio devem ser revistas e otimizadas (**Figura 6**). [7,29.]

Figura 6: Óbitos por câncer de mama nos períodos 2006-2010 versus 2011-2013, segundo o Datasus. [20]



Na amostra refernte ao período 2011-2013, a maioria dos óbitos ocorreu no ano de 2013 (n = 19/46%). Segundo a escolaridade, a maioria ocorreu nas pacientes com esse dado ignorado (n = 20/48%) e, quando relatado esse grau, o maior número de óbitos ocorreu em pacientes com escolaridade de 8 a 11 anos (n = 8/19%). Quando analisados segundo o estado civil, houve pouca diferença entre eles, com 13 óbitos entre mulheres viúvas (n = 13/31%), 13 entre mulheres casadas (n = 13/31%) e 12 entre as solteiras (n = 12/29,2%). Separando-se por raça,

os óbitos prevaleceram na raça branca (n = 33/80%), seguidos por 6 óbitos na parda (n = 6/14,6%) e 2 óbitos na negra (n = 2/4,8%). Quando estudadas de acordo com a faixa etária, houve maior ocorrência de mortes entre 50-59 anos (n = 11/26,8%), seguida pelos 60-69 anos (n = 10/24,3%) e, em terceiro lugar, a faixa etária dos 80 anos ou mais (n = 9/21,9%).[7]

A correta identificação desse tipo de neoplasia em estágios precoces e passíveis de cura é essencial, já que segundo dados do INCA, o câncer de mama tem maior mortalidade em fases avançadas, podendo chegar a uma sobrevida de 80% quando diagnosticado em fases precoces. [14,18,19,34,35.]

Câncer de próstata

O câncer de próstata foi apontado como o segundo tipo histológico mais frequente em homens. Sua incidência para o ano de 2012 foi estimada em 60.180 casos novos; para o ano de 2014, essa estimativa foi de 68.800 novos casos e, para o ano de 2016, houve uma queda em relação ao ano de 2014, com 61.200 casos esperados. Essa maior incidencia pode se dever ao fato de que houve nesse período uma melhoria da qualidade dos rastreios para esse tipo de neoplasia, com o toque retal e PSA agindo em conjunto para uma detecção mais precoce dessa neoplasia.[14,18,19,26.]

No Brasil, quando se divide esse câncer em tipos histológicos, a maioria consiste em adenocarcinoma acinar, cuja localização mais frequente é a região periférica da zona, identificada facilmente com o toque manual. Tem como principal fator de risco a idade, sendo mais comum na faixa etária acima dos 65 anos, outros fatores de risco são a dieta, raça/cor e história familiar influenciam no seu aparecimento. O INCA recomenda que o médico discuta sobre os aspectos do câncer de próstata com seu paciente informando sobre os benefícios e riscos do rastreio, que deve ser iniciado a partir dos 50 anos e, para homens de alto risco e muito alto risco, a partir dos 45 e 40 anos respectivamente.[11,12,14,18,19,36,37.]

Em nosso trabalho, o câncer de próstata foi responsável pela maior parte dos óbitos na população masculina, tendo causado 14 mortes em 2011, 10 em 2012 e 15 em 2013, totalizando 39 mortes no período (n = 39/12,35%). Quanto à escolaridade, o maior número de óbitos ficou entre os pacientes com 1 a 3 anos (n = 13/33,3%), seguido pelos pacientes na qual a escolaridade não foi informada (n = 10/25,6%). Quando analisamos de acordo com o estado civil, a maior parte dos óbitos ocorreu entre os casados (n = 23/58,9%), seguido pelos viúvos (n = 11/28%). A maioria dos óbitos ocorreu na faixa etária de 70 a 79 anos com 15 mortes (n = 15/38,4%) e a

partir dos 80 anos com 14 óbitos (n = 14/35,8%). Os óbitos se concentraram em indivíduos da raça branca (n = 28/71,7%), ficando uma menor proporção na raça negra (n = 7/17,9%). Segundo dados da literatura, esse tipo de câncer é mais comum em homens negros, contrariando os dados obtidos no munícipio.[7,11,12.] Se comparamos com dados obtidos em 2006-2010, quando se identificaram 50 óbitos por câncer de próstata em uma amostra de 461 atestados de óbitos preenchidos (n = 50/10,8%), com os já discutidos de 2011-2013, chegamos à conclusão que esse câncer está em ascensão.[7,28.] Parte disso se deve ao envelhecimento populacional devido à melhoria da qualidade de vida, políticas sociais e de saúde que permitiram que a população chegasse até idades mais avançadas. Com essas políticas de saúde, foi possível aumentar a sobrevida de pacientes com esse tipo de câncer para até 96%, segundo o estudo Concord-2, que apontou que o diagnóstico precoce aliado ao tratamento foram responsáveis por esse aumento da expectativa de vida desses pacientes.[34] Há um impasse entre as principais pesquisas, que não conseguiram concluir se o *screnning* desse câncer deve ou não ser realizado, sendo no momento a conduta individualizada para cada paciente, necessitando-se de um protocolo mais bem estabelecido para que possamos melhorar esses índices e a vida desses pacientes.

Comentários adicionais:

- Uma limitação do presente estudo foi ter avaliado um período curto de tempo (dados referentes aos anos de 2011 a 2013). Entretanto, cabe lembrar que o banco de dados Data-Sus apresenta uma defasagem mínima de dois anos, e, no momento em que optamos por estudar o assunto visando à preparação do presente trabalho de conclusão de curso, dados do ano 2014 em diante ainda não se encontravam disponíveis. Por outro lado, o grupo de professores orientadores já havia trabalhado com esse tema no passado, estudando os óbitos até o ano de 2010. Sendo assim, os orientadores optaram por estabelecer a comparação, não só com os dados nacionais e internacionais disponíveis na literatura, mas também confrontar os dados do segmento 2011-2013 com aqueles apurados por nosso grupo referentes ao período de 2006-2010.
- Como próximo passo, os autores planejam associar os dados obtidos nas duas pesquisas, analisando em conjunto todo o período 2006-2013, além de atualizar dados provenientes do Data-sus, a fim de permitir a captação de informações dos anos de 2014 e talvez 2015.

- Além disso, a partir de uma amostra mais robusta, utilizaremos os dados dos óbitos para o cálculo de mortalidade a fim aprimorar a análise e aprimorar o trabalho, finalmente submetendo-o a publicação.

6 – CONCLUSÃO

Quando analisamos os dados obtidos, concluímos que a mortalidade por neoplasias é um grande problema de saúde pública do munícipio de Teresópolis, e que o adequado preenchimento do atestado de óbito faz-se essencial para que a coleta de dados seja a mais fidedigna possível, permitindo um sincero retrato da mortalidade por neoplasia do munícipio. Como o câncer não é um agravo de notificação compulsória, é através da análise de mortalidade que se consegue um perfil melhor do munícipio. Esse perfil é essencial para que autoridades movam recursos para uma prevenção e rastreio mais eficazes, identificando precocemente a doença, impedindo sua disseminação, diminuindo seu potencial de letalidade e melhorando a sobrevida desses pacientes. Faz-se necessária a implementação de uma base de dados mais sólida, com informações padronizadas e atualizadas, uma vez que nossos sistemas de dados tem uma defasagem mínima de dois anos.

O comparativo dos óbitos do munícipio com os óbitos do país, indica que, apesar de poucas divergências, o perfil dos óbitos por neoplasia em Teresópolis está de acordo com os padrões do Brasil, evidenciando que esse não é um problema restrito ao nosso munícipio, e que políticas devem ser implantadas a nível nacional para a melhoria da qualidade de vida brasileira.

A maioria das neoplasias discutidas, inclusive as maiores responsáveis pelos óbitos, como câncer de pulmão, cólon e reto, e mama tem fatores de risco evitáveis e que podem ser identificados precocemente, como a associação do tabagismo com o câncer de pulmão e de genes como BRCA1 e 2 com o câncer de mama, necessitando, portanto, de uma melhor política social e educacional e uma divulgação maior dos meios de prevenção.

Necessita-se também de protocolos mais bem formulados para rastreio da grande maioria dessas neoplasias, pois assim pode-se identificá-las antes de uma evolução ruim, como as metástases. Para a formação desses protocolos, é essencial que haja um incentivo aos trabalhos de pesquisa, que delineiam melhor o perfil social e epidemiológico local para que os recursos sejam voltados para a área mais afetada, melhorando os investimentos e recursos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra Erika Naliato e ao Dr. Mário Castro, pela paciência de me orientarem, por discutirem comigo as dúvidas e por estarem sempre disponíveis. Por me ajudarem a esclarecer melhor sobre um tema tão importante e que merece mais atenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Carmo EH, Barreto ML, Silva Jr BD. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. Epidemiol Serv Saude. 2002;12(2):63-75.
2- Nogueira RP. Mortalidade por três grandes grupos de causas no Brasil. Políticas Socais-Acompanhamento e análises. 2004;9:139-145.
3- Pinto FG, Curi PR. Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamentos e tendências. Rev. Saúde Públ. 1991;25(4):276-81.
4- Prata PR. A Transição Epidemiológica no Brasil. Cad. Saúde Públ. 1992;8(2):168-75.
5- Araújo PR. Evolução da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias. [Dissertação-Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2015.
6- Malta DC, de Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. Epidemiol. Serv. Saúde. 2014;23(4):599-608.
7- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), 2014.
8- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2006. p 1-120.
9- Instituto Nacional de Câncer. O que é o câncer? Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee. Acesso em março 2017.
10- National Cancer Institute. What is Cancer? Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer. Acesso em fevereiro de 2017.
11- Longo DL. Abordagem ao Paciente com Câncer. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Medicina Interna de Harrison. 18° ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 646-54.
12- Croswell JM, Brawley OW, Kramer BS. Prevenção e Detecção Precoce do Câncer. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Medicina Interna de Harrison. 18° ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 655-63.

13- Tan MCB, Hons MBBS, Goedegebuure PS, Eberlein TJ. Biologia do Tumor e Marcadores Tumorais. In: Beauchamp RD, Evans BM, Mattox KL, editors. Sabiston Tratado de Cirurgia, a base biológica da prática cirúrgica moderna. 18° ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 693-719. .

14- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

15- Menezes AMB et al. Risco de Câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. Rev Saúde Pública. 2002;36(2): 129-34.

16- Teixeira JMR. Câncer Gástrico. In: Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXM, Soares LFM, Ferreira MAT, editors. Oncologia Básica. 1 ° ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012. p. 102-20.

17- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

18- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

19- Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil.
Disponível em: http://www.inca.gov.br/dncc. Acesso em Março 2017.

20- Instituto Nacional do Câncer. Atlas de Mortalidade por Câncer. [Online]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/. Acesso em Março 2017.

21- Silva JFS, Silva AMC, Luz LL, Aydos RD, Mattos IE. Correlação entre produção agrícola, variáveis clínicas-demográficas e câncer de próstata: um estudo ecológico. Cien Saude Colet. 2015;20(9):2805-12.

22- Bray F et al. Global Cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lyon: International Agency for Research on Cancer, Section of Cancer Information, França. 2012. p. 1-25.

23- National Cancer Institute. Cancer Statistics. March 14, 2016. Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics. Acesso em Março de 2017.

24- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:359-86.

25- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. Acesso em Março de 2017.

26- Department of Information, Evidence and Research WHO, Geneva. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.3. December 2016; p. 1-79.

27- Instituto Nacional do Câncer, Agência de Saúde. Brasil registra queda da taxa de mortalidade por alguns tipos de câncer. Dezembro de 2014. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/brasil_registra_queda_taxa_mortalidade_por_alguns_tipos_cancer. Acesso em Março 2017.

28- Nogueira MS. Perfil da mortalidade por neoplasias em homens no município de Teresópolis / RJ - Período entre 2006 e 2010. Teresópolis [trabalho de conclusão de curso]. Teresópolis. Centro Universitário Serra dos Órgãos, curso de Medicina, 2013.

29- Henney NP, Montezzo RE. Perfil de mortalidade por neoplasias em mulheres no município de Teresópolis- Período entre 2006-2010. Teresópolis [trabalho de conclusão de curso]. Teresópolis. Centro Universitário Serra dos Órgãos, curso de Medicina, 2013.

30- Ibiapina JO. Câncer de Pulmão. In: Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXM, Soares LFM, Ferreira MAT, editors. Oncologia Básica. 1 ° ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012. p. 23-38.

31- Souza MC, Cruz OG, Vasconcelos AGG. Factors associated with disease-specific survival of patients with non-small cell lung cancer. J Bras Pneumol. 2016;42(5):317-25.

32- Júnior JCMS. Câncer Ano-Reto-Cólico: Aspectos Atuais II – Câncer Colorretal – Fatores de Riscos e Prevenção. Rev Bras Coloproct. 2007; 27(4):459-73.

33- Instituto Nacional do Câncer- Normas e Recomendações do INCA. Prevenção do câncer do intestino. Rev Bras Cancerol. 2002;48(3):317-32.

34- Flores PR, Garcidueñas ALC, Saldaña HAB. Genética del cáncer de mama. BRCA1 y BRCA2: Los principais genes de predisposición a la enfermedad. Rev Invest Clin. 2001;53(1):46-64.

35- Junior JCS, Soares LFM. Câncer de mama. In: Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXM, Soares LFM, Ferreira MAT, editors. Oncologia Básica. 1 ° ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012; p. 41-56.

36- Instituto Nacional do Câncer. Rastreamento do Câncer de Próstata. Novembro de 2013. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acessoainformacao/site/home/Acesso em março de 2017.

37- Guarnido OL, Culbero MJA, Saiz M, Lozano D, Rodrigo L, Pascual M, Cozar JM, Rivas A. Mediterranean diet adherence and prostate cancer risk. Nutr Hosp. 2015;31(3):1012-19.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

MANEJO ANESTËSICO NA PACIENTE OBSTËTRICA PORTADORA DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: QUAL A MELHOR TËCNICA?

ANESTHETIC MANAGEMENT IN THE OBSTETRIC PATIENT WITH IMPERFECT OSTEOGENESIS: WHAT IS THE BEST TECHNIQUE?

João Gustavo Nascimento Schiavuzzo

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Guilherme Abreu de Britto Comte de Alencar

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara, a qual afeta a formação do colágeno do Tipo 1, colágeno mais abundante do corpo, presente nos tecidos ósseos, vasos sanguíneos, ligamentos, tendões, dentes e na esclera. Resultando em deformidade e fragilidade óssea, distúrbios metabólicos e disfunção cardiopulmonar nos casos mais severos. **Métodos:** Esse trabalho de conclusão de curso é um relato de caso de uma paciente obstétrica portadora de OI, internada no Hospital das Clinicas de Teresópolis Constantino Ottaviano para realização de parto cesáreo eletivo, associado a uma revisão de literatura sobre o Manejo anestésico nas pacientes obstétricas portadoras de Osteogênese Imperfeita. **Objetivo e Justificativa:** Pacientes obstétricas portadoras da doença tornam-se uma situação especialmente rara, estimando-se 1/ 25.000 gestações. O parto cesáreo é freqüentemente realizado em pacientes que apresentam: deformidade pélvica, escoliose severa, desproporção cefalopelvica e apresentação fetal anormal. O manejo anestésico nessas pacientes requer maiores cuidados e adequações das técnicas anestésicas, devido as modificações anatômicas e metabólicas impostas pela doença, sobretudo quando associadas as mudanças fisiológicas da gestação. Sendo necessário avaliações pré e pós operatórias minuciosas. Este relato de caso visa traçar uma objetividade no plano anestésico de pacientes obstétricas portadoras de OI. **Relato do caso:** Paciente de 21 anos, primeira gestação, idade gestacional 39 semanas, portadora de osteogênese imperfeita moderada, com baixa estatura e alto grau de cifoescoliose, foi submetida a cesariana eletiva, por indicação obstétrica. A mesma apresentava alterações anatômicas consideráveis para o tipo de procedimento anestésico a ser optado. Inicialmente foi proposta raquianestesia, no entanto, alterações espinhas da paciente impossibilitaram a punção, sendo prosseguido para anestesia peridural, realizada com sucesso. **Conclusão:** A anestesia peridural mostrou-se uma boa opção para pacientes com osteogênese imperfeita, submetidas a cesariana eletiva, com boa repercussão ao binômio mãe-filho.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita; gestação; anestesia peridural; raquianestesia; cesárea.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic disease that affects the formation of Type 1 collagen, the body's most abundant collagen, found in bone, blood vessels, ligaments, tendons, teeth and the sclera. Resulting in bone deformity and fragility, metabolic disorders and cardiopulmonary dysfunction in the most severe cases. **Methods:** This conclusion work is a case report of an obstetric patient with OI, who was hospitalized at the Clinica's Teresópolis Constantino Ottaviano for elective cesarean delivery, associated with a review of the literature on Anesthetic Management in obstetric patients with Osteogenesis Imperfect. **Aim:** Obstetric patients with the disease are a rare situation, with an estimated 1 / 25,000 pregnancies. Cesarean delivery is often performed in patients with: pelvic deformity, severe scoliosis, cephalopelvic disproportion and abnormal fetal presentation. The anesthetic management in these patients requires more care and adjustments of anesthetic techniques, because the anatomical and metabolic changes caused by the disease, especially when associated with the physiological changes of pregnancy. So requires pre-operative and post-operative evaluations. This case report aims to establish an objectivity in the anesthetic plan of obstetric patients with OI. **Case report:** Patient of 21 years, first gestation, gestational age 39 weeks, with moderate imperfect osteogenesis, with short stature and high degree of kyphoscoliosis, was submitted to elective caesarean section, by obstetric indication. She had anatomical changes important for the type of anesthesia to be chosen. Initially, spinal anesthesia was proposed, however spines changes in the patient made spinal puncture impossible, and it was decided for epidural anesthesia, successfully done. **Conclusion:** Epidural anesthesia proved to be a good option for patients with imperfect osteogenesis, undergoing elective cesarean section, with good repercussion to the mother-child binomial.

Keywords: osteogenesis imperfecta; pregnancy; epidural anesthesia; spinal anesthesia; cesarean.

1. INTRODUÇÃO

A Osteogênese Imperfeita (OI), é uma doença genética hereditária, rara, caracterizada por fragilidade óssea e baixa estatura[1,2], com predisposição ao surgimento de fraturas patológicas. Fenotipicamente e molecularmente, apresentada por distúrbios genéticos heterogêneos do tecido conjuntivo, especificamente no colágeno tipo 1, com uma incidência de 1 em cada 10.000 a 20.000 nascimentos, nos Estados Unidos da América, no entanto no Brasil esta informação não é conhecida, sendo só 0,008% da população mundial[3,4,5]. A OI, convencionalmente, é classificada de I a IV, proposta por Sillence e colaboradores (1979), de acordo com as apresentações clinicas e radiograficas[2,5]. O tipo I, o mais frequente, produz deformidades leves ou nenhuma deformidade visível, apresentando baixa estatura leve ou normal[5,6,7]. O tipo II, tido como letal, a maioria dos pacientes falecem no período perinatal ou intra utero[6,7,8]. O tipo III, forma mais grave compatível com a vida, deformante progressivo, altamente limitante, possuem baixa estatura acentuada, face triangular e escoliose grave[2,5,7]. O tipo IV, moderadamente deformante, com fenótipo variado, entre o tipo I e III, com baixa estatura moderada e escoliose moderada a leve[2,5,7]. Recentemente, formas autossômicas recessivas rara da doença foram incluídas, os tipos V, VI, VII e VIII[5,7]. Apesar de sua característica mais marcante ser o acometimento ósseo e a baixa estatura, também estão presentes outros estigmas clínicos, como: escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, déficit auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita), aumento da frouxidão ligamentar, macrocefalia, disfunção plaquetaria, comprometimento respiratório, manifestações cardiovasculares (insuficiência aortica e mitral) e distúrbios metabólicos (tiroxina sérica elevada, hipertermia e sudorese excessiva)[4,5,7,10]. O diagnostico é predominantemente clínico e deve ser considerado em qualquer criança com historia de múltiplas fraturas por traumas simples, presença de escleras azuladas, dentinogênese imperfeita e história familiar da doença[5,7]. Apesar de não existir cura para a OI, o tratamento pode ser não farmacológico, abrangido pelo tratamento ortopédico e fisioterapeutico[5]. E o tratamento

farmacológico, mais utilizados os bifosfonados, com o propósito de melhorar a densidade mineral óssea[11]. Ambos os tratamentos visam melhorar a capacidade funcional e diminuição na incidência de fraturas[5].

Pacientes obstétricas portadoras de OI tornam-se uma situação especial, enquadrando-se no pré-natal de alto risco. Gestantes, que possuem OI, de baixa estatura e desvio espinhal acentuado, possuem riscos importantes de repercussões cardiopulmonares[9]. A gravidez não apresenta associação com o aumento de riscos de fraturas maternas nas formas mais brandas da doença[9], no entanto, a manipulação na hora do parto vaginal pode resultar em fraturas, principalmente nos casos de deformidades pélvicas, desproporção cefalo-pelvico e anormalidades na apresentação fetal, sendo indicado nesses casos o parto cesáreo[1,9]. O anestesiologista deve proceder com o máximo de cuidado para evitar maiores danos a paciente. Pois uma simples hiperinsuflação do manguito de pressão arterial ou uma laringoscopia podem causar fraturas[9].

2. OBJETIVO

Este relato visa traçar uma objetividade no plano anestésico de pacientes obstétricas portadoras de OI, devido aos potenciais obstáculos anatômicos apresentados. Sendo necessário uma avaliação pré e pós operatória minuciosa.

3. METODOLOGIA

Esse trabalho de conclusão de curso é um relato de caso de uma paciente obstétrica portadora de OI, internada no Hospital das Clinicas de Teresópolis Constantino Ottaviano para

realização de parto cesáreo eletivo, associado a uma revisão de literatura sobre o Manejo anestésico nas pacientes obstétricas portadoras de Osteogênese Imperfeita.

4. RELATO DO CASO

Paciente de 21 anos, Gesta 1 Para 0 Aborto 0, idade gestacional 39 semanas, compareceu a 13 consultas de pré natal (de alto risco), realizou sessões de fisioterapia respiratória durante o pré natal, ASA III, estatura 128 cm, peso 32,650 Kg, portadora de osteogênese imperfeita moderada, com baixa estatura, alto grau de cifoescoliose com mobilidade cervical reduzida, via aérea com abertura de boca menor que 3cm, incisivos centrais protusos e Mallampati classe II. Porém, sem historia prévia de múltiplas fraturas. Nega acompanhamento medico e/ou utilização de fármacos estabilizadores desta enfermidade. Foi submetida a cesariana eletiva, cuja indicação obstétrica foi baseada na afecção de base. Exames laboratoriais (Hemograma, coagulograma, função renal, função hepática e glicemia) normais, sorologias (HIV e VDRL) negativos na admissão. Paciente em jejum, admitida na sala de operação, onde foi monitorizada com cardioscopia, oximetria de pulso, medida da pressão arterial não invasiva e diurese. Realizada venoclise no membro superior esquerdo com jelco de calibre 18 Gauge e iniciada a antibioticoprofilaxia com 2g de Cefazolina intra-venosa (I.V). Paciente transparecendo um quadro de ansiedade intensa, que era congruente com a interpretação da monitorização,

taquicardia e nível tensional elevado, 148 batimentos por minuto (BPM) e 150X90 mmHg, respectivamente. A proposta inicial foi uma anestesia condutiva do tipo raquianestesia. Após inúmeras tentativas com a paciente sentada e em decúbito lateral esquerdo (D.L.E), não foi obtido êxito. O passo seguinte foi a manutenção da paciente em D.L.E e foi adotada a técnica anestésica peridural. Procedimento foi instituído por via mediana, no nível entre a 3ª e a 4 ª vértebra lombar, com agulha 16G de Touhy, seguida de inserção do cateter peridural, sem intercorrências. A paciente foi posicionada em decúbito dorsal e assim iniciando o manejo anestésico, sendo injetado: Xilocaína 2% 10ml, via cateter, com relato de parestesia ao nível do dermatomo T8 e uma latência de aproximadamente 10 minutos, sendo suficiente para o inicio do procedimento cirúrgico. Complementado com 2 doses fracionadas de Novabupi 0,5% 4ml, para manutenção anestésica até a retirada do concepto, o qual nasceu com boa vitalidade (Apgar 9/9). Após a retirada do recém nato, drogas adjuvantes foram infundidas: Tenoxicam 40mg, Dexametasona 10mg, Bromoprida 10mg, Cloridrato de Ondansetrona 4mg, Ranitidina 50mg, Dipirona 2g e Ocitocina 15UI IV. A paciente apresentou estabilidade hemodinâmica, mas permanecia com quadro de ansiedade, procedeu uma sedação com Midazolam IV, totalizando uma dose de 5mg, apresentando melhora do quadro. A paciente foi encaminhada para a sala de recuperação pós-anestesica e posteriormente para o leito, a qual ficou em repouso por mais de 6 horas. Foi prescrito para a paciente Tenoxicam 20mg de 12/12 horas e Dipirona 500mg de 6/6 horas via oral (VO) regular e sinais vitais de 6/6 horas. A sensibilidade e controle motor dos membros inferiores (MMII) começaram a retornar 3 horas após o termino da cirurgia, com relato de dor de grau 5, segundo a escala visual analógica, referida em membro inferior (MI) direito, que passou após analgesia com Tenoxicam 20mg e Dipirona 500mg (VO). No pós operatório houve apenas um episodio de dor e não houve relato de efeitos adversos expressivos.

A paciente recebeu alta após 72 horas de internação hospitalar, com estabilidade hemodinâmica e boa recuperação pós operatória.

Figura 1: Paciente portadora de Osteogênese imperfeita em visão lateral

Figura 2: Paciente em visão posterior.

Figura 3: Paciente em visão lateral

Figura 4: Paciente em posição decúbito lateral direito, no termino da cirurgia.

5. DESENVOLVIMENTO

A OI é reconhecida como Doença dos Ossos de Vidro, doença de Lobstein, Fragilitas ossium ou Doença de Vrolik[2]. São causadas por defeito quantitativo e qualitativo do colágeno do tipo 1 (α1α2), proteína abundante no osso (90%), na derme, ligamentos e tendões (80%), responsável por 90% do colágeno do corpo, também esta presente nos dentes e na esclera[5,6,7]. Tais defeitos estão ligados a mutações em um dos genes COL1A1 e COL1A2 em 80 a 90% dos casos[5]. O tipo I, o mais freqüente, com característica autossômica dominante, causada por defeito quantitativo de colágeno, mas qualitativamente normal, diferente dos tipos II, III e IV que possuem defeitos estruturais[2]. Os tipos V, VI, VII e VIII, com características autossômicas recessiva, não estão associadas diretamente a mutações genéticas do colágeno, porém exibem deformidades ósseas moderadas a graves[5,7].

O parto cesáreo é freqüentemente realizado nestas pacientes que apresentam deformidades pélvicas, escolioses severas, desproporção cefalopelvica, e o aumento na incidência de apresentação fetal anormal[12]. Gestantes portadoras da doença também estão suscetíveis a complicações, como: pré-eclampsia, ruptura prematura de membranas ovulares, diabetes gestacional, parto prematuro, infecções pós parto e sangramento excessivo[13]. Devido ao aumento do útero gravídico, causando impacto negativo na função respiratória, mulheres com a forma severa de OI não toleram a gestação até o termo[12].

O manejo anestésico é iniciado com uma avaliação pré operatória aprofundada: das vias aéreas, de possíveis coagulopatias e função cardiopulmonar, sendo o mesmo otimizado no pré operatório[14]. A melhor técnica anestésica deve ser personalizada, devido aos diferentes tipos de alterações anatômicas na OI. OI sobreposta a mudanças fisiológicas da gestação apresentam desafios anestésicos únicos[15]. Nas formas graves da doença, podem estar presentes anormalidades ósseas severas, como a cifoescoliose grave, associado a *cor pulmonale* e predisposição a infecções respiratórias; disturbios metabólicos (tiroxina sérica elevada, hipertermia e sudorese excessiva) e manifestações cardiovasculares (insuficiência aórtica e mitral), condições que aumentam consideravelmente a morbidade materna e fetal[4,5,7,10,15]. A via aérea no período gravídico é considerada difícil, e quando há uma sobreposição com a OI, essa dificuldade é amplificada significativamente[9]. Caso a conduta seja anestesia geral com intubação orotraqueal(I.O.T), estas pacientes podem apresentar os seguintes preditores desfavoráveis, como: pescoço curto, mobilidade cervical reduzida, mandíbula protuberante e dentinogênese imperfeita (fragilidade dentária). A hiperextensão cervical pode levar a luxação ou fratura do processo odontoide, devendo ser evitada, assim dificultando a visualização da glote, consequentemente tornando a I.O.T difícil; todas essas particularidades devem ser de conhecimento do anestesiologista no pré operatório[9,10,15]. Também estão suscetíveis a hipertermia maligna, causados por alguns fármacos na indução anestésica[14]; fraturas por fasciculações induzidas pelo suxametonio[10,16] , além de possível depressão respiratória do recém nascido. No entanto, há relatos descritos da utilização bem sucedida da anestesia regional e da anestesia geral, para o parto cesáreo em pacientes portadoras de OI, nas formas leve a moderada. Sendo importante compreender as vantagens e complicações associadas com a anestesia regional e a geral.[15] De modo que, as técnicas neuroaxiais podem ser contraindicadas na presença de coagulopatias, baixa estatura e escoliose.[16] Porém, as técnicas anestésicas espinhais, tanto raquianestesia, quanto peridural, são opções mais seguras, mas deve estar ciente que, as deformidades na coluna como, compressão e fraturas vertebrais, podem tornar o bloqueio imprevisível[9], principalmente quando realizado em dose única, no caso da raquianestesia, sendo mais benéfico a titulação da dose via cateter peridural, pois apresenta maior previsibilidade e controle anestésico[16].

O pós operatório dessas pacientes requer atenção especial, pelo maior risco de hemorragia, descritos na literatura como as principais causas: a atonia uterina e disfunção plaquetaria. Os riscos de laceração vaginal e ruptura uterina também são fatos descritos nas tentativas de parto vaginal.[12]

A paciente citada no caso passou por uma avaliação pré operatória, com revisão laboratorial, na pesquisa de: coagulopatias, função renal e hepática, os quais encontravam-se normais; avaliação da via aérea, apresentava Mallampati classe II e incisivos centrais protusos, caso fosse necessário intervenção anestésica geral; e as modificações ósseas, principal estigma da doença de base, a mesma apresentava moderadas alterações anatômicas, como: baixa estatura 128 cm, cifoescoliose acentuada e mobilidade cervical reduzida; foram características levadas em consideração ao tipo de procedimento anestésico a ser optado e o modo a ser conduzido para evitar qualquer morbidade periopertório. De inicio foi proposta anestesia espinhal, do tipo raquianestesia, formalmente utilizada pela rápida latência anestésica e boa analgesia. Devido a alterações espinhais, após inúmeras tentativas com a paciente sentada e em D.L.E., não foi obtido êxito, sendo prosseguido para anestesia peridural, que surpreendentemente foi realizada com facilidade, e a introdução do cateter com sucesso. Sendo infundido doses baixas e fracionadas de anestésico local, apresentando boa analgesia e nível de bloqueio adequado, evidenciando total controle anestésico com ausência de intercorrências expressivas durante todo o perioperatório. A paciente ficou em observação por 72 horas até a alta hospitalar, sendo realizado total vigilância para as possíveis repercussões pós operatórias.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, a anestesia peridural mostrou-se uma boa opção para pacientes com osteogênese imperfeita, submetidas a cesariana eletiva, com boa repercussão ao binômio mãe-filho. Porém, o relato mostra a necessidade do estudo das deformidades vertebrais, das vias aéreas, possíveis coagulopatias e disfunções cardiopulmonares nestas gestantes, a fim de identificar os fatores de risco. Posteriormente, realizar a técnica anestésica apropriada para cada paciente. Estendendo essa assistência as possíveis complicações pós anestésicas.

7. REFERENCIAS

1. Heinrich S, Tzabasis A. Anesthesia recommendations for patients suffering from Osteogenesis imperfecta. Orphan Anesthesia [Internet]. 2012 set [citado em 30 jan 2017]: 1-6. Disponível em: http://www.orphananesthesia.eu/en/component/docman/doc_download/97-osteogenesis-imperfecta.html

2. LUIS V L F. **Osteogenesis imperfecta: diagnóstico, tratamento e prognóstico.** Mestrado Integrado em Medicina 2012/2013 - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto - Porto 2013

3**.** FREDERIKSEN AL. et al; Asymptomatic parental mosaicism for osteogenesis imperfecta associated with a new splice site mutation in COL1A2 - **Clinical Case Reports** 2016; 4(10): 972–978

4. ESCOBAR C. et al; Osteogénese Imperfeita – Experiência do Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia - **Acta Med Port** 2013 Jan-Feb;26(1):5-11

5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteogênese Imperfeita **Portaria SAS/MS nº 1.306**, de 22 de Novembro de 2013. [citado em 30 jan 2017] : 1-11. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-osteogenese-imperfeita-2013.pdf

6. SOUZA ASR. et al; Diagnóstico pré-natal e parto transpelviano na osteogênese imperfeita: relato de caso - **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2006; 28(4): 244-50

7. Longo D. et al; Medicina Interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2013.

8. ASSIS MC. et al; Osteogenesis Imperfecta.: novos conceitos∗ - **Revista Brasileira de Ortopedia** - Vol. 37, Nº 8 - Agosto, 2002. [citado em 30 jan 2017] : 1-9. Disponível em: http://www.miniweb.com.br/Ciencias/Artigos/OI_Novos-conceitos.pdf

9. LYRA TG. et al; Osteogenesis Imperfecta em Obstetrícia. Relato de Caso **Rev Bras Anestesiol** 2010; 60: 3: 321-324

10. ERDOĞAN MA, SANLY M, ERSOY MO. Conduta Anestésica em Criança com Osteogênese Imperfeita e Hemorragia Epidural - **Rev Bras Anestesiol.** 2013;63(4):366-368

11. DWAN K. et al; Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review) Copyright © 2016 **The Cochrane Collaboration**. Published by John Wiley & Sons, Ltd

12. DINGES E. et al; Osteogenesis imperfecta: cesarean deliveries in identical twins - **International Journal of Obstetric Anesthesia**, (2015) 24, 64–84

13. YIMGANG DP, SHAPIRO JR. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta - **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, (2015) 1-5 Taylor & Francis.

14. OAKLEY I, REECE LP. Anesthetic Implications for the Patient With Osteogenesis Imperfecta - **AANA Journal** - February 2010 Vol. 78, No. 1

15. VOGEL T M. et al; Pregnancy Complicated By Severe Osteogenesis Imperfecta: A Report Of Two Cases - **Anesth Analg** 2002;94:1315–7

16. MURRAY S, SHAMSUDDIN W, RUSSEL R. Sequential combined spinal-epidural for caesarean delivery in osteogenesis imperfecta - **Int J Obstet Anesth**. 2010 Jan;19(1):127-128.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para autorizar a publicação dos dados referentes à sua internação, sua doença e seus dados, com a garantia de que estas informações não serão divulgadas de forma a possibilitar sua identificação, sendo publicadas apenas em órgãos de divulgação científica. Serão utilizados para publicação os aspectos referentes aos seus sinais e sintomas, aos exames complementares (laboratoriais e de imagem) realizados e aos tratamentos e resultados obtidos.

É importante que você saiba que seu consentimento não é obrigatório. Sua não aceitação em ter o seu caso publicado não trará nenhum prejuízo em relação ao seu acompanhamento médico em nossa instituição.

Os objetivos da publicação ou apresentação de seu caso clínico são para divulgar à classe médica, os aspectos mais importantes das manifestações clínicas, do diagnóstico e do tratamento, de modo a contribuir para os conhecimentos sobre a doença, o que poderá trazer benefícios para outras pessoas com enfermidades similares a sua.

As informações obtidas serão confidenciais, assegurando-se o pleno sigilo sobre sua participação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do responsável pela publicação e/ou apreaentação do seu caso, podendo tirar suas dúvidas sobre sua participação, agora ou a qualquer momento.

Título do Trabalho Manejo anestésico em paciente obstetra portadora de Osteogênese Imperfeita

Nome do aluno JOÃO GUSTAVO NASCIMENTO SCHIAVUCCO

Nome do Pesquisador Responsável Dr. Guilherme Abreu S. C. Alencar Anestesiologista CRM [illegible]

Endereço do Pesquisador Responsável Rua Carmela Dutra, 609 Apt 603, Agoiaci, Teresópolis - RJ

Telefone do Pesquisador Responsável (21) 98343 4031

Dr. Guilherme Abreu S. C. Alencar Anestesiologista CRM [illegible]

Assinatura do Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos e benefícios de minha participação neste trabalho científico e concordo em participar.

Gilda Vieira Silva

Responsável pelas informações

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

SÍNDROME DE HUNTER: MANIFESTAÇÕES CLINICAS, INCLUINDO AS OFTALMOLÓGICAS

HUNTER SYNDROME: CLINICAL MANIFESTATIONS, INCLUDING OPHTHALMOLOGIC ONES

JOSÉ ALMEIDA BOSON VIEGAS

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: João Maria Ferreira

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: A MPS tipo II ou Sindrome de Hunter é uma a desordem genética hereditária, ligada ao cromossomo X, que ocorre devido uma mutação no gene IDS, no locus x28q. Se caracteriza pela produção deficiente ou ausente de enzimas lisossomais, mais precisamente, a iduronato-2-sulfatase, a I2S, com consequentemente produção anormal de glicosaminoglicanos (GAGs), em especial o dermaton sulfato e o heparan sulfato, uma vez que a I2S é responsáveis pela degradação desses GAGs. O acúmulo desses GAGs é o responsável pelas diversas manifestações em órgãos e tecidos encontrados nos pacientes portadores dessa síndrome, devido a sua deposição intracelular e extra-celular, provocando a mudança de arquitetura e o rearranjo das células.

Objetivo: O objetivo dessa revisão é descrever a MPS Tipo II e Síndrome de Hunter, evidenciando suas principais manifestações clinicas, principalmente as oftalmológicas.

Métodos: Foi feita uma revisão bibliográfica a partir da busca ativa de artigos em sites de artigos científicos, como MEDLINE, PUBMED, BVS.

Conclusões: A MPS Tipo II possui um espectro muito grande de manifestações, entretanto as oftalmológicas são pouco frequentes. Sendo, então, importante estuda-las para identificá-las precocemente.

Descritores: MPS Tipo II, Sindrome de Hunter, GAGs

ABSTRACT

Introduction: MPS type II or Hunter syndrome is an inherited genetic disorder, linked to the X chromosome, which occurs due to a mutation in the IDS gene at the x28q locus. It is characterized by the deficient or absent production of lysosomal enzymes, more precisely, idurate-2-sulphatase, I2S, with consequent abnormal production of glycosaminoglycans (GAGs), especially dermaton sulfate and heparan sulfate, since I2S is responsible for the degradation of these GAGs. The accumulation of these GAGs is responsible for the various manifestations in organs and tissues found in patients with this syndrome, due to their intracellular and extra-cellular deposition, causing a change of architecture and the rearrangement of cells.

Aims: The objective of this review is to describe the MPS Type II and Hunter Syndrome, evidencing its main clinical manifestations, mainly the ophthalmological ones.

Methods: A bibliographic review was made from the active search of articles on scientific article sites, such as MEDLINE, PUBMED, BVS.

Conclusions: The MPS Type II has a very broad spectrum of manifestations, however the ophthalmologic ones are infrequent. It is therefore important to study them to identify them early.

Keywords: MPS Type II, Hunter Syndrome, GAGs

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Hunter é uma desordem do cromossomo X levando a uma deficiência de iduronato-2-sulfatase (IDS). A doença manifesta-se predominantemente em homens, devido à inativação causada pelo cromossomo X normal nas mulheres. A Mucopolissacaridose tipo II (MPS II) possui uma gama variada de manifestações devido à acentuada diversidade molecular.[1]

As manifestações clínicas são decorrentes do acúmulo de gligosaminoglicanos (GAG) em diversos órgãos e tecidos, devido à deficiência da enzima responsável por sua degradação, a IDS.[2]

Achados sugerem que a patologia inclui baixa estatura, hepatoesplenomegalia, contraturas articulares, fáceis dismórficas, hérnias umbilicais, otite recorrente, déficit cognitivo, anomalias esqueléticas, distúrbios gastrointestinais, cardíacos e respiratórios. Essas alterações normalmente são percebidas entre 18 meses e 4 anos de idade.[3, 4]

As alterações oftalmológicas presentes na síndrome também são variadas, e englobam exoftalmia, hipertelorismo, edema do disco óptico, atrofia óptica e retinopatia. Alterações da córnea, muito encontrada nas desordens tipo I e VI, não são comumente evidenciadas na síndrome de Hunter.[4, 5]

2. OBJETIVOS

O objetivo dessa revisão é descrever a MPS Tipo II e Síndrome de Hunter, evidenciando suas principais manifestações clinicas, incluindo as oftalmológicas. O autor teve como motivação para elaborar esse trabalho o fato de a MPS II ser uma doença rara, dessa forma, de pouco conhecimento. Sendo assim, julgou importante abordar as manifestações clinicas frequentemente encontradas na síndrome, para orientar profissionais a identifica-las com maior precocidade, não retardando o diagnostico; bem como descrever as manifestações oftalmológicas presentes, pois emboras não frequentes, podem estar presentes, e, se identificas, podem ser o gatilho para iniciar precocemente uma investigação.

3. METODOLOGIA

Esse trabalho de conclusão de curso foi realizado através da busca sistemática de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas, para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, MEDLINE, LILACS, BVS, NCBI. Sendo selecionados 20 artigos pertinentes, de idioma inglês, português e espanhol e realizada uma leitura atenta, sendo então estruturado o trabalho.

4. DESENVOLVIMENTO

A incidência da MPS II ou Síndrome de Hunter é de aproximadamente 1 caso para cada 49.000-526.000 homens nascidos vivos. No Brasil, não se tem dados precisos quanto a incidência dessa patologia, entretanto a MPS II aparenta ser a mais comumente diagnosticada.[6, 7]

A Síndrome de Hunter ou MPS II é um distúrbio genético, ligado ao cromossomo X, decorrente de mutações no gene IDS, localizado no locus Xq28. Essas mutações acarretam em uma atividade deficiente ou ausente da enzima lissosomal I2S, enzima responsável pelo metabolismo dos GAGs, especialmente o dermaton-sulfato e o heparan-sulfato.[6, 8]

Esse defeito na degradação dos GAGs leva a sua deposição em diferentes tecidos, tanto intra quanto extracelular, provocando alterações na funcionalidade e estruturas das células, o que acarreta manifestações multissitêmicas.[6, 7, 8]

A MPS II se manifesta de forma heterogenia, apresentando classicamente dois fenótipos distintos: uma forma branda e uma forma severa, sendo consequência de mutações distintas ocorridas no gene. A idade de inicio dos sintomas varia, assim como a progressão da patologia.[9, 10, 11]

A forma grave tem inicio por volta dos 2 a 4 anos e se diferencia da forma leve devido à extensão do acometimento do sistema nervoso central, com degeneração cognitiva. Os portadores também se apresentam hiperativos e agressivos. Portadores de Síndrome de Hunter com a forma severa tem uma expectativa de vida reduzida, com o paciente indo a óbito em torno da primeira e segunda década de vida. [9, 10, 11]

Portadores da forma atenuada, em geral, possuem uma maior expectativa de vida, manifestando inteligência normal. Entretanto, o envolvimento somático é variável, sendo descrito manifestações de inicio precoce e mais graves ou de inicio mais tardio e com menor gravidade. O diagnostico usualmente ocorre por volta dos 4 a 8 anos de idade e os pacientes progridem para a vida adulta. Contudo, vão à óbito devido a complicações de doenças cardíacas e pulmonares, por volta dos 20 a 30 anos.[12, 13]

4.1 Manifestações Gerais

A aparência dos portadores de Síndrome de Hunter é geralmente normal ao nascimento, sendo similar independente do fenótipo. A manifestação mais característica é a face grosseira, com macroglossia, lábios grossos, nariz largos, narinas alargadas, orbitas supraorbitárias proeminentes, tornando-se evidente por volta dos 18 meses a 4 anos de idade. O crescimento costuma estar aumentado até por volta dos quatro a cinco anos de idade, quando se apresentam acima da estatura das crianças da mesma idade, após essa fase o crescimento desacelera e ele ficam menores do que aqueles com sua idade. O padrão de crescimento esta dissociado com a forma da MPS II apresentada pelo paciente, entretanto, observa-lo pode orientar quanto a evolução da patologia. A macrocefalia é outra manifestação presente nesses pacientes. Lesões de pele cor de marfim, na parte superior das costas e nas laterais dos braços, é um sinal patognomônico, entretanto apenas alguns as apresenta.[3, 14, 15]

4.2 Musculoesqueléticas

As manifestações esqueléticas encontradas na Síndrome de Hunter são agrupadas na chamada de disostose múltipla, não sendo especificas da MPS II. A espessura dos ossos esta anormal na maioria dos ossos longos, principalmente nos arcos costais e a ossificação das epífises se encontra irregular, principalmente em articulações de mão, ombro e cotovelo. Uma artropatia progressiva comumente pode afetar ~~dos~~ as articulações, levando a restrição dos movimentos. Displasia do quadril é uma complicação ortopédica a longo prazo comum. A mão em garra é uma deformidade frequentemente encontrada, decorrente das contraturas articulares. Pacientes com a MPS II, comumente andam com os dedos dos pés, devido a rigidez articular.[3, 4, 14]

4.3 Otorrinolaringológicas

Os achados orais comumente encontrados nos portadores de MPS II, como macroglossia, adenóides e tonsilas hipertróficas e anquilose da articulação temporomandibular limitam a abertura da boca, o que pode acarretar num comprometimento da deglutição. A perda auditiva é quase universal na Síndrome de Hunter, sendo um fator contribuinte para problemas de comportamento e de dificuldade de aprendizado. Pacientes com perda auditiva podem se tornar socialmente desconectados. Essa perda é tanto condutora quanto

neurossensorial, sendo inicialmente comprometido o componente condutor e, a medida que o paciente envelhece, o componente neurossensorial também aparece, e assim que a doença já esta estabelecida, os pacientes apresentam uma surdez combinada. Essa perda auditiva é consequência de infecções recorrentes, otites médias crônicas, frequente doença da orelha média secundária a disfunção do trompa de Eustáquio, disostose dos ossículos da orelha média, cicatriz da membrana timpânica e dano ao oitavo nervo. A otosclerose contribui para a perda auditiva condutora, enquanto que a perda auditiva neurossensorial pode ser atribuída a compressão do nervo coclear devido a hiperplasia aracnóide, redução do numero de células ganglionares espirais e degeneração de células ciliadas. A deposição de GAGs na laringe também resulta em uma voz rouca característica.[3, 4, 11, 14]

4.4 Cardíacas

Essas manifestações estão presentes na maioria dos pacientes portadores da MPS II, sendo uma das principais causas de morte. Os sinais e sintomas de doença cardíaca geralmente estão presentes desde os 5 anos de idade: 82% dos indivíduos têm sinais e sintomas cardiovasculares, 62% têm murmúrio que pode estar relacionado com a doença valvular, incluindo, em ordem de frequência: mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar. O envolvimento valvular, com espessamento e rigidez dos folhetos valvulares, geralmente leva a regurgitação mitral e aórtica e/ou estenose. A cardiomiopatia é infrequente, mas pode estar associada a um maior risco de arritmia cardíaca. A avaliação cardíaca anual com ecocardiografia é essencial, bem com a realização de eletrocardiograma. Sempre que indicado, a profilaxia para endocardite bacteriana deve ser realizada. Hipertensão cardiomiopática, distúrbios dos rins e doença vascular periférica são vistos ocasionalmente.[3, 4, 11, 14]

4.5 Dentárias

Os dentes são habitualmente irregulares e afiados, sendo a gengiva aumentada. Pode-se encontrar cisto dentígero, causando dor e desconforto, entretanto, é de difícil diagnostico, particularmente naqueles pacientes com envolvimento do SNC. Ocorre também atraso na erupção, principalmente nos primeiros molares permanentes.[3, 11]

4.6 Gastrointestinais

A hepatoesplenomegalia é observada nos pacientes com Síndrome de Hunter, o que resulta em distensão abdominal, entretanto, disfunção hepática ou esplênica não ocorrem. A hérnia umbilical é comumente observada, e hérnias inguinais são relatadas em 60% dos pacientes. A diarréia crônica é frequente naqueles com a forma severa, mas não é comum nos pacientes com a forma atenuada. Os pacientes são propensos a ataques periódicos de diarréia aquosa que ocorrem sem causa aparente e não estão associados com má absorção. Com envelhecimento, a perda de força muscular e inatividade física levam à constipação. A diarréia pode ser controlada por dieta e uso de antimotílicos. Segundo diretrizes de 2005 da OMS, a terapia domiciliar para prevenir a desidratação e gerenciar a diarreia inclui a ingestão de água limpa e soluções eletrolíticas. As bebidas carbonatadas comerciais, o suco de fruta, o chá adoçado, o café e os chás medicinais devem ser evitados. A constipação pode ser controlada através de hidratação adequada e modificação alimentar e comportamental.[3, 4, 11, 14]

4.7 Respiratórias

A obstrução das vias aéreas é frequente na síndrome de Hunter, e suas complicações são uma causa comum de morte. O envolvimento é progressivo, primeiro se tornando aparente nas vias aéreas superiores e gradualmente envolvendo as vias aéreas inferiores. A via aérea diminui progressivamente à medida que os GAGs se acumulam na língua, nos tecidos moles da orofaringe e na traquéia. Os fatores que contribuem são: traquéia estreita e anormalmente formada, brônquios largos, adenóides e amígdalas hipertróficas, epiglote aumentada, infecções freqüentes das vias aéreas superiores, pneumonia recorrente e secreções espessas nasais e traqueais. O movimento restrito das articulações temporomandibulares, rigidez da parede torácica e distensão abdominal também dificultam uma respiração normal. A apneia do sono é uma complicação comum nos pacientes com MPS II, decorrente da obstrução das vias aéreas. A traqueobroncomalácia, fraqueza das paredes traqueal ou brônquica, é comumente observada e pode levar a obstrução aguda das vias aéreas ou colapso. A traqueostomia permanente, a pressão positiva contínua nas vias aéreas e/ou a ventilação são freqüentemente usadas para manter a patência das vias aéreas. Os episódios de hipóxia significativa devem ser gerenciados através do uso de dispositivos de pressão contínua. No entanto, em doentes gravemente acometidos que não toleram este tratamento, apenas o oxigénio suplementar pode ser uma alternativa aceitável. Em doentes com hipercapnia documentada, o oxigénio suplementar deve ser utilizado com precaução. A rinite crônica recorrente e a secreção nasal copiosa

persistente sem infecção aparente são comuns. Devido à doença das vias aéreas, há um alto risco associado à anestesia nesses pacientes. Em pacientes com MPS II atenuado, a rinorréia tende a melhorar com a idade, mas a obstrução das vias aéreas superiores e a apnéia do sono agravam-se com o envelhecimento. Um defeito respiratório restritivo progressivo também se torna aparente com o aumento da idade, principalmente devido a mudanças progressivas no esqueleto torácico. Os estudos do sono devem fazer parte do cronograma de avaliação regular e episódios significativos de hipóxia devem ser administrados por dispositivos de pressão contínua. A amigdalectomia e a adenoidectomia são freqüentemente realizadas para corrigir a disfunção da trompa de Eustáquio e diminuir a obstrução das vias aéreas. [3,4,11,14]

4.8 Neurológicas

O atraso nos marcos globais de desenvolvimento é tipicamente o primeiro indício do acometimento cerebral em crianças com MPS II, como: na capacidade de sentar-se sem suporte, a capacidade de andar e a capacidade de falar. A progressão das manifestações do SNC é inevitável, usualmente resultando em regressão do desenvolvimento entre os seis e oito anos. Os sinais neurológicos mais frequentes são problemas comportamentais e cognitivos, em 36% e 37% dos indivíduos afetados, respectivamente. Os problemas comportamentais ocorrem tanto na forma severa quanto nas formas atenuada da doença, mas são mais comuns na forma severa. Na extremidade oposta do espectro fenotípico estão os pacientes com envolvimento neurológico mínimo a nenhum. Apesar dos pacientes sofrerem todas as complicações somáticas da síndrome de Hunter, mantêm a inteligência normal ou quase normal. A hidrocefalia de alta pressão de comunicação, comum na MPS I, é rara na MPS II. Esse achado pode exacerbar a deterioração do sistema nervoso central. A pressão intracraniana elevada pode eventualmente causar inchamento do disco óptico e sua atrofia. Outras complicações do SNC, como convulsões, são mais comuns, sendo geralmente tônico-clônicos, e raramente relatadas em pacientes com o fenótipo atenuado, e respondendo ao tratamento anticonvulsivante regular.. A compressão progressiva da medula espinhal com mielopatia cervical resultante do espessamento da dura e hiperplasia do ligamento transverso é comum. Exames de ressonância magnética da junção craniocervical freqüentemente evidenciam deposição de GAG ao redor da ponta do processo odontóide. A maioria dos pacientes tem um processo odontóide bem formado e a subluxação atlanto-axial não é típica da MPS II. A síndrome do túnel do carpo, uma complicação do sistema nervoso periférico, é comum nos

pacientes com MPS, entretanto é usualmente mal reconhecida. A maioria das crianças com MPS II não se queixam dos sintomas típicos, como dor, formigamento ou dormência, dessa forma, estudos de condução nervosa devem ser realizados para monitorizar os doentes, por volta dos 4 a 5 anos e a cada 1 a 2 anos, estes evidenciando alterações. A cirurgia de descompressão do túnel resulta em melhora clínica na maioria dos pacientes, devendo ser realizada na fase mais inicial possível. O declínio da função cognitiva, combinado com a progressão da doença pulmonar e cardíaca precoce progressiva, geralmente anuncia a fase terminal da doença, com a morte na primeira ou segunda década de vida. [3, 4, 11, 14]

4.9 Oftalmológicas

Essas manifestações oftalmológicas também são consequência da acumulação de GAGs, tanto intra quanto extracelular no epitélio corneal, queratócitos, estroma e endotélio, ocasionando um desarranjo importante nas fibras colágenas ópticas. [16]

As manifestações podem estar presentes nos estágios iniciais da patologia, entretanto, queixas visuais, além da cegueira noturna, são geralmente ausentes. [17]

Opacidade da córnea não é um achado comumente encontrado na MPS II, diferentemente do que ocorre na MPS I. Entretanto, quando submetidos ao exame da lâmpada de fenda, podem ser observadas discretas lesões na córnea, que não interferem na visão. A disfunção da retina é visualizada através da eletrorretinografia (ERG), configurando retinopatia, que pode evoluir com perda de campo visual. As respostas mediadas por bastonetes são mais afetadas pela progressão precoce do que as respostas mediadas por cone. A redução progressiva da amplitude do ERG é sugestiva de deterioração da função retiniana. Entretanto, os sinais e sintomas não se correlacionam necessariamente com a alteração do ERG, uma vez que, frequentemente, apenas são observadas alterações mínimas no epitélio pigmentar da retina apesar das alterações significativas do ERG. O inchaço da cabeça do nervo óptico está presente em aproximadamente 20% dos indivíduos afetados e atrofia óptica em aproximadamente 11%. [3, 14]

A oftalmoscopia poder revelar alterações pigmentares bilaterais e a perda de campo de visão em alguns pacientes, sendo a perda de visão pouco notada na síndrome de Hunter, devendo uma triagem ser realizada regularmente. Outras manifestações incluem inchaço do disco e espessamento escleral, o que pode ocasionar compressão do nervo óptico. O glaucoma não é um achado comum na síndrome de Hunter. [14]

Edema crônico do nervo óptico devido ao aumento da pressão ocular pela deposição de GAGs na esclera, derrame uveal, devido à alteração da permeabilidade escleral descolamento da retina e membranas epiretinianas foram descritas nos pacientes portadores da Síndrome de Hunter. Uma aparência de fundo de retinite pigmentosa também pode estar presente, com perda de fotorreceptores periféricos e epitélio de pigmento retiniano. Alguns outros achados que podem estar presentes na Síndrome de Hunter incluem: exoftalmia, hipertelorismo e retinopatia pigmentar. O espessamento macular pode ocasionar a ruptura da barreira sanguínea retiniana, ou a degeneração retiniana externa com edema macular secundário. A avaliação dos pacientes com MPS é dificultada por alguns fatores, como: idade, deformidades físicas, e, em alguns casos, dificuldade do aprendizado. [17, 18, 19, 20]

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que como a MPS tipo II é uma doença que afeta diversos órgão e tecidos, apresentando uma gama variada de manifestações clinicas, e estas sendo mais ou menos severas, é importante estar atualizado quanto aos principais manifestações possivelmente presentes, a fim de identificá-las precocemente para que seja feito o seguimento para investigação diagnóstica e os cuidados necessários instituídos. Apesar das manifestações oftalmológicos não serem as mais presentes na Síndrome de Hunter, é de suma importância abordá-las, pois se não identificadas corretamente, podem contribuir para agravar a qualidade de vida de pacientes portadores dessa síndrome.

6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Kliegman RM, Stanto BF, Schor NF et.al. Nelson Tratado de Pediatria. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014

2. Suarez-Guerrero JL, Higuera PJIG, Flórez JSA, et.al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría. 2016;87(4):295-304.

3. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. 2007: editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

4. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(3):267-277.

5. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:1633-1644.

6. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, et.al. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter, Medicina Clínica. 2013;141(10):453.

7. Pinto LLC, Schwartz IVD, Puga ACS, et.al. Avaliação prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II. J. Pediatr. (Rio J.). 2006;82(4):273-278.

8. Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, et.al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2013;10(8):101.

9. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. Arch. argent. pediatr. 2011;109(2):175-181.

10. Ferreira ACRG, Guedes ZCF. Estudo prospectivo da deglutição na Mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter) antes e após tratamento enzimático. Rev soc bras fonoaudiol. 2011;16(2):221-225.

11. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, et.al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. Genet Mol Biot. 2014; 37(2):315-329

12. Roberts J, Stewart C, Kearney S. Management of the behavioural manifestations of Hunter syndrome. Br J Nurse. 2016;25(1):22, 24, 26-30

13. Parini R, Jones SA, Harmatz PR, et.al. The natural history of growth in patients with Hunter syndrome: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117(4):438-446

14. Martin R, Beck M, Eng C, et.al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Pediatrics. 2008;121(2):e377-86

15. Rasheeedah I, Patrick O, Abdullateef A, et.al. Challenges in the Management of Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) in a Developing Country: a Case Report. Ethiopia J Health Sei. 2015; 25(3):279-282

16. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. Eye (Lond). 2006 May;20(5):553-63.

17. Penas SC, Magalhães AA, Breda JR, et al. Fundus Autofluorescence and Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Hunter Syndrome-New Insights. J Clin Exp Ophthalmol. 2016;7:577.

18. Anawis MA. Hunter syndrome (MPS II-B): a report of bilateral vitreous floaters and maculopathy. Ophthalmic Genet. 2006;27(2):71-2.

19. Ahmed TY, Turnbull AMJ, Attridge NF, et al. Anterior segment OCT imaging in mucopolysaccharidoses type I, II, and VI. *Eye*. 2014;28(3):327-336.

20. Liang F, Audo I, Sahel JA, et.al. Retinal degeneration in mucopolysaccharidose type II. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(7):1871-1872.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS - FESO

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JOSÉ CUNHA REBELO FILHO

Uso dos análogos do GLP-1 no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

The use of GLP-1 analogues in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
- UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Daniel P. Hernandez
Co-Orientadora: Profª Drª. Erika C. O. Naliato

Teresópolis – Rio de Janeiro
2017

RESUMO

Objetivo: Este trabalho tem por objetivo demonstrar a eficácia do uso dos análogos do GLP-1 no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, seus riscos, benefícios e efeitos adversos, além de comparar essas drogas com outras já consagradas na literatura.

Método: Revisão da literatura de artigos publicados entre os anos de 2010 e 2016. Foram pesquisadas as bases de dados EBSCO, PUB-MED e SCIELO por artigos contendo as palavras-chave "análogos do GLP-1", "agonistas do GLP-1", "inibidores da DPP4", "diabetes mellitus 2", "tratamento ambulatorial do diabetes mellitus 2", "redução do peso", "redução da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tipo 2", "redução da pressão arterial em paciente diabéticos tipo 2 tratados com análogos do GLP-1", e "comparação entre terapias medicamentosas do diabetes mellitus 2".

Resultados: A revisão demonstrou que essa classe de drogas é benéfica em diversos aspectos do tratamento do paciente diabético. Porém, ainda é uma droga de alto custo, o que limita seu uso em classes socioeconômicas menos favorecidas.

Conclusões: Houve redução no risco cardiovascular nos pacientes tratados come essa droga, além de um bom controle glicêmico, controle da hemoglobina glicada e da pressão arterial.

Descritores: Diabetes Mellitus tipo 2; análogos GLP-1; Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2; Risco cardiovascular.

ABSTRACT

Aim: To show the efficacy of the use of GLP-1 analogues in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus, its risks, benefits, and adverse effects and compare these drugs to other yet consecrated in the literature.

Methods: A literature review of articles published from 2010 to 2016. The databases EBSCO, PUB-MED and SCIELO were searched for articles containing the key-words "GLP-1 analogues", "GLP-1 agonists", "DPP4 inhibitors", "diabetes mellitus 2", "diabetes mellitus 2 outpatient treatment", "weight loss", "reduction of HbA1c in type2 diabetes", "reduction of blood pressure in diabetics treated with GLP-1 analogues", and "comparison between drug treatments for type2 for type 2 diabetes mellitus".

Results: This review showed that this class of drugs is beneficial in many aspects to the diabetic patient treatment. However, is a high cost drug, which limits the use in some social classes.

Conclusions: There were a cardiovascular risk reduction in the patients treated with this drug, besides a good control glycaemia, glycated haemoglobin levels and blood pressure.

Key-Words: Type 2 Diabetes Mellitus; GLP-1 analogues; Type 2 Diabetes Mellitus treatment; Cardiovascular risk.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição que, por definição, é um estado hiperglicêmico com várias desordens metabólicas associadas, além de um perfil de risco aumentado para complicações micro e macrovasculares e outras complicações.[1, 4, 7.]

A prevalência do DM2 vem aumentando com o passar dos anos, principalmente em países desenvolvidos devido aos hábitos alimentares. Além disso, vem aumentando também por conta do envelhecimento da população, do crescimento da obesidade e sedentarismo e do aumento da sobrevida dos pacientes diabéticos. Houve também uma inversão do perfil etário da doença por conta dos fatores supracitados. Uma doença que, segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, cresceu muito mais na população jovem se comparada a pessoas mais idosas, principalmente pelo perfil obeso/sedentário que os jovens assumiram.[4, 6, 7, 10.]

Noventa a noventa e cinco por cento dos casos de DM2 se dão por defeito na ação e/ou secreção da insulina. Com a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, novas terapias puderam ser desenvolvidas, gerando maior sobrevida e melhoria na qualidade de vida desses pacientes. Passou da condição de uma doença que era tratada simplesmente com terapia farmacológica para uma tratada por uma equipe multidisciplinar dadas as múltiplas faces da doença. Hoje, o tratamento visa mudar o estilo de vida dos pacientes, através de dietoterapia e prática de atividade física, além de incluir terapia farmacológica e terapia psicossocial, numa abordagem mais ampla.[4, 5, 6, 7.]

Com a melhora nos métodos de rastreio, mudou-se o foco da terapia, saindo de um modelo baseado na doença e no controle da glicemia para um modelo baseado na prevenção, focando no pré-diabético, no paciente com sobrepeso e obeso, com o intuito de evitar a progressão desse paciente para o DM2. A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015 demonstra que uma perda de 3 a 4 kg no peso do paciente pré-diabético reduz em 58% a incidência de diabetes. Também demonstra que o paciente bem assistido multidisciplinarmente por períodos mais longos tende a se manter mais estável nessa perda e não retorna para a faixa de risco para desenvolvimento do Diabetes.[4.]

Cerca de três quartos dos pacientes diagnosticados com Diabetes também são hipertensos. Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2016, 40% dos pacientes recém diagnosticados com Diabetes são hipertensos. Além disso, todo paciente que apresentes essas duas condições associadas, apresenta alto risco cardiovascular. A literatura demonstra que o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) em pacientes diabéticos requer mais de uma classe de anti-hipertensivos, o que é a faz ser classificada como uma doença de difícil controle.[4, 5.]

Dentre as terapias, uma das mais modernas é o uso dos análogos do *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Demonstrou-se que essa droga tem perfil benéfico tanto no tocante ao controle glicêmico, essencial aos medicamentos antidiabéticos, enquanto adicionalmente favorece o controle das mais diversas complicações e comorbidades associadas ao DM2. Um estudo norte americano demonstrou que, quando comparado com outras monoterapias e/ou terapias combinadas e placebo, os análogos do GLP-1 se mostraram mais eficazes na terapia do DM2 pois causavam menos efeitos adversos, sendo o principal a hipoglicemia, o principal e potencialmente desastroso efeito adverso agudo dos hipoglicemiantes.[2, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 13.]

2. OBJETIVOS

Analisar a segurança do uso dos análogos do GLP-1 no tratamento farmacológico do DM2, seus benefícios e efeitos adversos e compará-los a outras drogas em determinados perfis de pacientes.

3. MÉTODOS

Revisão da literatura, com pesquisa das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Diabetes, além das bases de dados EBSCO, PUB-MED e SCIELO por artigos contendo as palavras-chave “análogos do GLP-1”, “agonistas do GLP-1”, “inibidores da DPP4”, “diabetes mellitus 2”, “tratamento ambulatorial do diabetes mellitus 2”, “redução do peso”, “redução da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tipo 2”, “redução da pressão arterial em paciente diabéticos tipo 2 tratados com análogos do GLP-1”, “comparação entre terapias medicamentosas do diabetes mellitus 2”. Foram selecionados artigos publicados de 2010 a 2016.

4. DESENVOLVIMENTO

Conforme mencionado no **Item 1**, o DM2 é uma doença que cursa com hiperglicemia e outras desordens metabólicas que juntas aumentam o risco de complicações, muitas delas potencialmente fatais. Por conta disso, novas drogas vem sendo estudadas com o intuito de prolongar a vida desses pacientes e promover qualidade de vida, quando associadas a um estilo de vida saudável e acompanhamento multidisciplinar.[1, 4, 6, .7]

Uma das chaves para entender a fisiopatologia do DM2 é compreender a resistência à insulina (RI). Há uma predisposição genética para a RI em pacientes que desenvolvem DM2. As alterações se dão em múltiplos tecidos corporais dependentes da ação da insulina, tais como a ausência da supressão da gliconeogênese hepática e a redução da captação de glicose pelos músculos, dentre outras. Nos indivíduos resistentes à insulina, a primeira modificação orgânica adaptativa do tecido pancreático é o aumento da secreção das células beta das ilhotas, gerando hiperinsulinemia, que mantém a homeostase glicêmica. Porém, com o avançar da RI, tais células perdem sua capacidade de hiperfunção, a glicemia vai se elevando aos poucos e se instala o estado de intolerância à glicose. Nesse ponto, a glicemia pós-prandial aumenta. Quando o perfil de produção das células beta pancreáticas muda de hiperinsulinêmico para hipoinsulinêmico, já não se consegue mais compensar a RI com o aumento de produção pancreática de insulina e o DM2 se instala. Sendo assim, fármacos que possibilitem evitar ou ao menos adiar a falência ou esgotamento das células beta das ilhotas pancreáticas estão entre os alvos de desenvolvimento da indústria farmacêutica.[1, 4, 7, 11.]

Os análogos do GLP-1 ganharam espaço na terapêutica do DM2, pois chegaram como alternativa tanto para pacientes já diagnosticados quanto para os pré-diabéticos e obesos, cuja propensão em desenvolver DM2 é maior se comparados com a população em geral, além do perfil benéfico em outras comorbidades associadas. Estão disponíveis para comercialização no Brasil o liraglutide, o lixisenatide (estes de uso diário) e o dulaglutide (este de uso semanal).[3, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19.]

O GLP-1 é liberado fisiologicamente pelas células L da mucosa intestinal após a ingesta alimentar. Começa a atuar 15 minutos após sua liberação na corrente sanguínea. Sua principal ação é inibir o glucagon (este produzido pelas células alfa das ilhotas pancreáticas) e liberar insulina nas células beta pancreáticas, além de reduzir o esvaziamento gástrico, o que gera maior saciedade. Foram encontrados receptores do GLP-1 no coração, tecido vascular, estômago, pulmões, cérebro e rins, fato que justifica tanto os efeitos benéficos quanto as reações adversas ao uso dos agonistas do GLP-1.[1, 6, 7, 8, 14.]

Porém, esse peptídeo é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), o que foi por anos um desafio para a indústria farmacêutica. Foram propostas composições com bloqueadores da enzima DPP4, análogos do GLP-1 resistentes à inativação enzimática da DPP4 e agonistas do receptor do GLP-1. Os inibidores da DPP4, embora muito eficazes no controle glicêmico sem induzirem significantemente hipoglicemia, não ganharam tanto espaço em termos de indução de efeitos pleiotrópicos, pois o nível de GLP-1 ativo não se elevou significativamente, quando comparados aos análogos do GLP-1, além de não retardarem o esvaziamento gástrico e não promoverem redução de peso, pontos chave na terapia do DM2. Além disso, em comparações *head to head*, os inibidores da DPP4 geraram mais hipoglicemia que os análogos do GLP-1, fato que reduz a homeostase metabólica e descompensa o DM2, sendo deletério para o paciente.[1, 7, 8, 14.]

O efeito dos análogos do GLP-1 no trato gastrointestinal é particularmente favorável nos pacientes diabéticos e obesos. Uma vez que tais drogas reduzem o esvaziamento gástrico, elas promovem maior saciedade e o paciente reduz sua ingesta alimentar, o que contribui para reduzir o pico de insulina pós-prandial, alterando a já estabelecida relação de resistência insulínica. O estudo LEADER demonstrou que os pacientes em uso do liraglutide, quando comparados aos pacientes em uso de outras terapias hipoglicemiantes, perderam 2,3 quilos a mais, a glicemia foi reduzida; a redução da hemoglobina glicada se deu na casa de 0,40 por cento maior quando comparada ao grupo em uso de outras drogas antidiabéticas.[6, 7, 10, 15.]

Conforme mencionado anteriormente, os pacientes diabéticos apresentam propensão à dupla comorbidade através da associação HAS/DM. A mudança no estilo de vida com suporte multidisciplinar, somada à cessação do tabagismo e etilismo, e terapia farmacológica tem reduzido a morbimortalidade desses pacientes. Os pacientes com HAS/DM se beneficiam do tratamento de ambas as condições no intuito de reduzir a progressão da nefropatia diabética e da retinopatia diabética.[3, 4, 5, 6.]

O estudo LEADER, muito aguardado pela população diabética e pelos médicos que a acompanham, provou que o uso dos análogos do GLP-1 reduz o risco cardiovascular em 13% quando comparado ao placebo e aos tratamentos já consagrados para o DM2. Foi um estudo desenvolvido em 410 cidades de 32 países que analisou pacientes com idade maior ou igual a 50 anos, com uma ou mais complicações cardiovasculares, hemoglobina glicada maior ou igual a 7% e em uso de uma ou mais drogas e/ou insulina. Esse estudo reforçou um ponto descrito por estudos anteriores com análogos do GLP-1, que é a perda de peso. Nesse caso 2,3 quilos a mais que no grupo do placebo, fato importante para a redução da RI e da própria HAS, caso coexistente. O tratamento com liraglutida – o análogo do GLP-1 empregado no estudo LEADER - auxiliou no controle da HAS, reduzindo em 1,2 mmHg a pressão arterial sistólica e em 0,6 mmHg a pressão

diastólica dos pacientes em comparação com o placebo. Embora esse não tenha sido o objetivo principal, esse estudo também reforçou dados gerais de segurança, uma vez que o risco de hipoglicemia também foi bem menor (114 pacientes em uso de liraglutida contra 153 em uso de placebo), o que gera mais segurança tanto para o médico prescrever quanto para o paciente em uso da droga.[6, 10.]

Apesar desses efeitos benéficos, foram constatados alguns efeitos adversos no uso da liraglutida. Os mais reportados, e grandes responsáveis pelo abandono de pacientes do grupo da liraglutida (2,2%), são os efeitos gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal), que se concentram nas primeiras semanas de uso ou no caso do aumento de dose. Também foi relatado risco aumentado de colelitíase (68% contra 50% do grupo placebo). Vale ressaltar que o aumento da incidência de colelitíase também é observado em pacientes que são bem-sucedidos em tratamentos para perda ponderal, em casos em que há redução quantitativamente importante do peso em comparação ao início do tratamento. Sendo assim, a própria perda de peso induzida pelo tratamento com agonistas do GLP-1 pode criar um viés de avaliação, nesse caso.[6, 10.]

O fato mais marcante desse estudo LEADER foi a segurança no uso em pacientes previamente diagnosticados com nefropatia diabética, uma importante complicação crônica do DM. Os pacientes nefropatas com função renal abaixo de 60 mL por minuto por 1,73 m^2 até esse estudo só tinham como opção o uso da insulina para o tratamento do DM2. Porém, o tratamento insulínico isolado já se demonstrou ineficaz, pois somente introduzir mais insulina não é eficaz no tratamento de um dos aspectos-chave da fisiopatologia do DM2: a RI. Com esse estudo, os pacientes nefropatas ganharam nova perspectiva no seu tratamento, o que contribui gerando longevidade e maior qualidade de vida para essa população.[6.]

5. CONCLUSÕES

Os estudos comprovaram a eficácia dos análogos do GLP-1 no tratamento do DM2, quando comparados a outras classes. Porém, seu alto custo ainda limita seu amplo uso em certas classes sociais.[3, 6, 10.]

Provou-se também que essa classe de drogas não atua somente no aspecto do controle glicêmico no DM2, mas também nas complicações micro- e macrovasculares.[6, 10, 12, 16.]

Um perfil de pacientes se mostrou bastante beneficiado pelo uso dos análogos do GLP-1. São eles os pacientes diabéticos com nefropatia diabética, cujo tratamento até pouco tempo era somente baseado em insulinoterapia, uma vez que as drogas consagradas têm excreção renal e/ou agridem o funcionamento dos rins. Isso traz uma nova esperança para esses pacientes no tocante à sobrevida.[6, 10.]

Os análogos do GLP-1 também se mostraram eficazes na segurança tanto para o paciente quanto para o médico, uma vez que a complicação mais comum e que gera mais custo em internações e consultas, a hipoglicemia, teve sua incidência bem reduzida quando comparada com os secretagogos, o que aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento. Também reduziu o custo para o Estado com internações por angina já que reduziu sua incidência.[6, 10.]

Outros estudos vêm sendo desenvolvidos e seus resultados tendem a corroborar ainda mais para o uso mais seguro dessas drogas. No entanto, passa-se pelo entrave do custo dessa droga, ainda elevado no nosso país, que limita bastante o uso dessas drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Esbérard CA. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In: Guyton AC, Hall JE, editor. Tratado de fisiologia médica. 12 ed. São Paulo: Elsevier; 2011. p. 987-1004.

2 - Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. Am J Hypertension. 2010; 23(3):334-9.

3 - Paul S, Best J, Klein K, Han J, Maggs D. Effects of HbA1c and weight reduction on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus treated with exenatide. Diabetes Obes Metab., 2012;14(9):826-34.

4 – Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2014/2015. Rio de Janeiro, 2014.

5 – Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3 supl. 3):1-46.

6 - Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.

7 – Zagury L. Etiopatogenia do diabetes *mellitus* tipo 2. J Bras Med. 2012; 100(2):39-43.

8 – Nauck M. Incretin therapies: high lighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipepti- dyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2016;18(3):203-16.

9 – Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3(1):e001986.

10 – Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcomes results (LEADER) trial. Am Heart J. 2013;166(5):823-30.

11 - Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997–2012. Diabetes Care. 2014;37(4):985-92.

12 - Brady EM, Davies MJ, Gray LJ, Saeed MA, Smith D, Hanif W, et al. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established type 2 diabetes during Ramadan: The Treat 4 Ramadan Trial. Diabetes Obes Metab. 2014; 16(6):527-36.

13 - Bolli GB, Owens DR. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist: efficacy, safety and clinical implications for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2014;16(7):588-601.

14 - Bloomgarden ZT, Blonde L, Garber AJ, Wysham CH. Current issues in GLP-1 receptor agonist therapy for type 2 diabetes. Endocr Pract. 2012;18(suppl 3):6-26.

15 - Isaacs D, Prasad-Reddy L, Srivastava SB. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. Am J Health Syst Pharm. 2016;73(19):1493-507.

16 - Charbonnel B, Cariou B. Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):99-117.

17 - Ryan GJ, Hardy Y. Liraglutide: once-daily GLP-1 agonist for the treatment of type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2011;36(3):260-74.

18 - Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. PLoS One 2015;10(6): e0126769.

19 - De Boer SA, Lefrandt JD, Petersen JF, Boersma HH, Mulder DJ, Hoogenberg K. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. Int J Clin Pharm. 2016; 38(1):144-51.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JOSÉ FERNANDO DE MACEDO FERNANDES FILHO

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI): UMA REVISÃO DA LITERATURA.

ISCHEMIC STROKE: REVIEW OF THE LITERATURE.

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO no ano de 2017.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Rocha de Sousa

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é a perda súbita das funções neurológicas, como resultado do distúrbio do fluxo sanguíneo no cérebro devido à isquemia ou à hemorragia. Dependendo do tempo de duração do distúrbio cerebrovascular, o AVCI pode causar desde danos permanentes, incapacidade ou até a morte, sendo fundamental a escolha da melhor abordagem diagnóstica e tratamento para evitar estes danos.

Objetivos: Revisar sobre o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI), discutindo seus mecanismos fisiopatológicos, sua incidência e as recomendações de diagnóstico e tratamento.

Métodos: Foi realizada uma revisão literária nas bases de dados Pubmed, SciELO e BVS, onde foram utilizados os seguintes descritores em inglês.(1) "ischemic stroke"; (2) "ischemic stroke epidemiology"; (3) "ischemic strokepathophysiology"; (4) "ischemic stroke diagnostic"; (5) "ischemic stroke treatment ".

Resultados: Foram selecionados ao final da pesquisa 27 artigos que continham os descritores e a nova diretriz da SBDCV. Foram revisados os dados epidemiológicos, a fisiopatologia, o diagnóstico e tratamento do AVCI.

Conclusões: O conhecimento sobre as manifestações clinicas, diagnóstico e tratamento do AVCI deve ser de conhecimento do médico generalista e especialista, afim de dar uma melhor assistência aos pacientes acometidos.

Descritores: Acidente vascular cerebral isquêmico, diagnostico do AVCI, trombólise.

Abstract

Introduction: Stroke is a sudden loss of neurologic function resulting from focal disturbance of cerebral blood flow due to ischemia or hemorrhage. Depending on duration of the cerebrovascular disturbance, stroke can cause permanent neurologic damage, disability or death, being essential to choose the best diagnostic approach and treatment to avoid these damages.

Aim: To review ischemic stroke discussing its pathophysiological mechanisms, incidence and recommendations for diagnosis and treatment.

Methods: A literary review on databases PubMed, SciELO and BVS, where the following descriptors were used in English. (1) "ischemic stroke"; (2) "ischemic stroke epidemiology"; (3) "ischemic stroke pathophysiology"; (4) "ischemic stroke diagnostic"; (5) "ischemic stroke treatment".

Results: Were selected at the end of this study, 27 articles that contained the descriptors and the new guideline of SBDCV. We reviewed the epidemiological data, the pathophysiology, diagnosis and treatment of ischemic stroke.

Conclusion: The knowledge of the clinical manifestations, diagnosis, and treatment of ischemic stroke must be aware of the general physician and specialist, to give better care to patients.

Keywords: Ischemic Stroke, stroke diagnosis, thrombolysis.

1) Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma lesão vascular do Sistema Nervoso Central (SNC) não induzida por trauma e resultando em dano permanente na forma de infarto cerebral, hemorragia intraparemquimatosa (HIP) e/ou hemorragia subaracnóide (HSA)[1,2]. É caracterizado pela perda súbita das funções neurológicas, que são decorrentes à alterações no fluxo sanguíneo cerebral, com os sintomas durando pelo menos 24 horas ou o paciente evoluindo a óbito[3–5].

Classifica-se o AVC em dois grandes grupos: O isquêmico e o hemorrágico, sendo o primeiro o mais frequente representando quase que 90% dos casos.[4,6,7].Já o AVC hemorrágico compreende a hemorragia subaracnóidea e a hemorragia intraparenquimatosa[4,6,7]. Neste trabalho abordaremos somente o AVCI e não o AVC hemorrágico.

O AVC é a segunda causa de morte no mundo e a maior causa de incapacidade devido a sequelas provocadas pela doença.[1,2,6,8]. A sua incidência e mortalidade crescem com o avançar da idade, com a mudança demográfica populacional esta entidade será cada vez mais comum, principalmente nos países desenvolvidos, acarretando um grande custo social e econômico a essas sociedades[1,2,6,8].

O AVC teve sua primeira descrição por volta de 2400 anos atrás, quando Hipócratesdenominou os fenômenos de paralisia súbita, perda da consciência e morte repentina de Apoplexia[1,2,9]. Essa definição se manteve até 1689 quando, William Cole introduziu o termo ‘Stroke’[1,2,9].

Os fatores de risco para o desenvolvimento do AVC isquêmico estão relacionados a situações que comprometam a sua vascularização, levando a formação de trombos por um processo aterosclerótico ou embolo[10,11]. Cerca de 60% a 80% da doença pode ser

atribuída a hipertensão arterial sistêmica, altos níveis de colesterol, tabagismo, estenose de carótida, diabetes mellitus, fibrilação atrial, doenças valvares e sedentarismo[10,11].

O diagnóstico do acidente vascular cerebral é feito através de uma anamnese, exame físico, e exames de imagem podendo ser uma TC de crânio ou RNM para diferenciar entre seus tipos isquêmico ou hemorrágico[12].

O tratamento do AVC é feito dando os suportes básicos de vida para o paciente e seu principal objetivo é salvar a maior quantidade possível da área de penumbra antes que este evolua para necrose, tornando maiores as sequelas[12].

2) Métodos

Foi realizada uma extensa revisão literária nos meios de pesquisa virtuais mais utilizados em nosso meio, como os portais Pubmed, SciELO e BVS, onde foram selecionados ao final da pesquisa 27 artigos.

O período da busca na literatura foi compreendido entre 2006 e 2017. Os descritores selecionados para a busca foram traduzidos para a língua inglesa, por ser esse um idioma universalmente utilizado. Os descritores utilizados na busca foram: (1) “ischemic stroke”; (2) “ischemic stroke epidemiology”; (3) “ischemic strokepathophysiology”; (4) “ischemic stroke diagnostic”; (5) “ischemic stroke treatment ”.

3) Discussão

3.1) Epidemiologia

O AVC é a segunda maior causa de morte e a principal causa de incapacidade a longo prazo no mundo, acometendo mais de 16 milhões de pessoas no mundo por ano[4,13,14,12,15]. Essa estatística se deve muito ao envelhecimento da população mundial já que essa doença ocorre predominantemente em adultos de meia idade e idosos[4,13,14,12,15].

É uma patologia com elevada prevalência que possui uma elevada incidência de sequelas a curto e a longo prazo nas pessoas afetadas, tanto em países desenvolvidos quanto em

desenvolvimento. Apesar dessa prevalência abranger todos os países, cerca de dois terços dos óbitos pelo AVC ocorrem em países subdesenvolvidos[10].

Atualmente o acidente vascular isquêmico pode ser considerado o maior problema vascular de saúde pública no Brasil, representando a primeira causa de morte e incapacidade, gerando grande impacto econômico e social[4,10]. Já no contexto da América Latina, o Brasil apresenta a quarta maior taxa de mortalidade por AVC, sendo entre as mulheres a principal causa de óbito[15].

Em 2009, no Brasil, ocorreram 11.509.485 internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS) dos quais cerca de 1,5% foram por doenças cerebrovasculares dando um total de 160.621, sendo que destes 87% são de origem isquêmica[12,13,14]. A taxa de mortalidade foi de 51,8% para cada 100.000 habitantes e o grupo acima dos 80 anos representou 35% dos 99.174 óbitos segundo o DATASUS[12,13,14].

No ano de 2016 o AVC acometeu cerca de 800,000 pessoas e matou cerca de 130,000 nos Estados Unidos representando a quinta causa de morte e a principal causa de invalidez a longo prazo, sendo o AVCI responsável por 87%, a faixa etária de maior incidência é de 45 a 64 anos.[16]. Em 2008 nos Estados Unidos o custo por invalidez devido ao AVC foi de 18.8 bilhões de dólares, e os custos devido à perda de produtividade e morte superaram os 15 bilhões de dólares demonstrando o grande impacto econômico e social que essa doença gera para sociedade[10].

Nos últimos 20 anos, estudos demonstraram que existe uma diminuição na incidência do AVC nos países desenvolvidos e em alguns em desenvolvimento[10,15]. A razão para isso pode ser atribuída a um melhor conhecimento sobre os fatores de risco assim como seu controle, associado a uma melhor eficácia do tratamento. No Brasil, na primeira década do século XXI, houve um pico de mortalidade em meados do ano de 2006 e uma diminuição nos anos consecutivos até 2009[10,15].

Os fatores de risco bem estabelecidos pela sociedade médica para o acidente isquêmico são idade, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, estenose de carótida assintomática e fibrilação atrial, índice de desenvolvimento humano (IDH), sedentarismo entre outros fatores que contribuam para doenças cardiovasculares[10,15].

Os motivos para explicar a redução da taxa de mortalidade pelo AVC, estão intimamente ligados à incidência e letalidade da doença, esta última avalia a eficácia do tratamento

instituído[15]. O controle dos fatores de risco e a prevenção primária e secundária das doenças circulatórias, a evolução dos procedimentos de alta tecnologia (angioplastias), maior número de equipamentos nos hospitais para o diagnóstico mais preciso (tomografia computadorizada, ressonância magnética) e atendimentos mais rápidos auxiliam na redução da mortalidade. Entretanto mesmo com esta evolução os índices de incidência e mortalidade continuam elevados[15].

3.2) Etiologia

Existem vários mecanismos etiológicos para o AVCI, porem todos tem em comum um mesmo caminho que é a falta de fluxo sanguíneo adequado capaz de manter o tecido neuronal vivo, levando a danos irreversíveis[17].

Os mecanismos isquêmicos de origem arterial podem ser divididos em 4 grandes categorias, conforme apresentado na Tabela 1. 1) Trombose, 2) Embolismo 3) Hipoperfusão sistêmica, 4) Obliteração do lúmen arterial, estando representados na tabela a seguir suas principais etiologias[17].

Hipoperfusão sistêmica	**Trombose**	**Embolismo**	**Obliteração luminal**

Extenso infarto miocárdico	Ruptura de placa aterosclerótica	**Artéria-artéria** . Fragmentos de ateroma	**Vasculopatia não inflamatória** . Doença de Moyamoya . Síndrome de Sneddon . Displasia fibromuscular . Tromboangite obliterante . Papulose atrófica maligna . Doença falciforme . Enxaqueca
Arritmia sintomática	Lipoalinose de pequenos vasos	**Cárdio-aórtico** . Fragmentos de trombos cardíacos . Vegetação da endocardite (micótico) . Colesterol . Tumor	**Compressão extrínseca da artéria** . Herniações . Massas
Choque	Invasão vascular por tumor	Doença de descompressão	**Vasculites**
Hipotensão severa com estenose proximal	Trombocitopenia tipo II induzida por heparina	**Paradoxal** . Ar .Colesterol(especialmente pós-fratura) . Fragmentos da trombose venosa profunda . Fluído amniótico	**Vasoespasmo** . Hemorragia subaracnóide . Meningite . Síndrome de Call Fleming - fármaco induzida
Síndrome da hiperviscosidade sanguínea	Doença falciforme		**Linfoma angiotrópico** . Linfoma intravascular . Granulomatose linfomatóide

Púrpura trombocitopênica trombótica
Coagulação intravascular disseminada
Síndrome anticorpo antifosfolipídeo

Tabela 1 - Etiologias arteriais do AVCI.(Adaptado deAlireza et al, 2009)

3.3) Fisiopatologia

Doenças isquêmicas cerebrais são mais comumente causadas por trombose, embolismo e hipoperfusão que levam a uma redução do fluxo sanguíneo cerebral e então afetam as funções neurológicas[18,19]. O cérebro representa 2% do peso corporal, porém consome 20% do oxigênio total o que representa cerca de 50—55 ml/100g/min de fluxo sanguíneo[17,18].

Quase 70% do consumo metabólico cerebral deve-se a bomba de Na^+ /K^+-ATPase dos neurônios, que são responsáveis por manter o potencial iônico da membrana celular permitindo a propagação do impulso nervoso[17].

Com a diminuição do fluxo sanguíneo rapidamente se instala um fator limitante para chegada de oxigênio e metabolitos para os neurônios, causando um processo de isquemia devido à falta de produção de ATP pelas mitocôndrias[5,17,18,20].

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) insuficiente coloca os neurônios da região afetada em dois estágios diferentes[18–20]. Com o FSC de 14±2 ml/100 g/min, o eletroencefalograma torna-se isoelétrico, o neurônio tem seu funcionamento alterado e a região com hipofluxo torna-se inoperante, porém o tecido neuronal está vivo. Essa área é chamada de zona de penumbra e seu dano neuronal é reversível[18,19]. Quando o FSC fica abaixo de 6 ml/100 g/min, o dano cerebral torna-se irreversível resultando no infarto cerebral, também chamado de núcleo isquêmico, o objetivo de todo tratamento do acidente vascular isquêmico é salvar a zona de penumbra[5,18–20].

Esse é o gatilho que leva a uma série de processos bioquímicos como falha energética, excitotoxicidade, estresse oxidativo, ruptura da barreira hematoencefálica (BHC), que levam pôr fim a necrose e apoptose dos neurônios da região infartada representados na figura 1. [5,18,19].

3.3.1) Desequilíbrio Iônico

Com a oclusão súbita de um vaso rapidamente os neurônios ficam sem oxigênio e glicose, porém existem reservas energéticas alternativas no cérebro que podem ser usados na falta da glicose.[5] Entretanto,a carência de oxigênio é insubstituível para o processo de fosforilação oxidativa na mitocôndria, que é a principal fonte de ATP para os neurônios[5].

A redução de ATP leva a um maior estimulo na via glicólica, acarretando um acúmulo de prótons e lactato que acidificam o meio intracelular[5,17,18].O que acaba resultando numa produção de ATP ainda menor devido a falência da mitocôndria, implicando na paralisação da bomba Na^+-K^+- ATPase, Ca^{2+}-H^+ ATPase, que acarreta a um grande influxo de Na^+, Ca^{2+}, Cl para a célula e uma saída de K^+, associado a este evento ocorre um movimento passivo de água para dentro da célula fazendo um edema citotóxico[5,18,19]. Essa redistribuição iônica e a despolarização da célula leva a uma grande liberação do neurotransmissor glutamato causando uma lesão à célula neural chamado de excitotoxicidade[5,17–19].

3.3.2) Excitotoxicidade

O primeiro passo para excitotoxicidade em um episódio do acidente vascular isquêmico é a rápida elevação da quantidade de glutamato nas fendas sinápticas da região infartada devido excessiva ativação dos seus receptores e uma falha na sua recaptação[5,17–19].

Em condições normais a liberação de glutamato na fenda sináptica estimula seus receptores fazendo uma despolarização dos neurônios pós-sinápticos com entrada de cálcio e sódio[5].

Durante um processo isquêmico, agudo ou crônico, devido à falta de ATP a membrana neural se despolariza fazendo com que tenha a aberturados canais iônicos de Ca^{2+} e Na^+e assim liberando o glutamato na fenda sináptica, juntamente com a falha do transportador que faz a recaptação do glutamato, produzindo assim um efeito de excitotoxicidade devido a um aumento tóxico dos níveis intracelulares de cálcio.[5,18,19] Esse cálcio vai

atuar como um mensageiro, sinalizando para várias vias celulares para iniciarem processos que levam a necrose e apoptose celular[5,18].

3.3.3) Estresse oxidativo e nítrico

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e sua neutralização por antioxidantes endógenos que são: superóxido dismutase (SOD), glutationa peroxidase (GPX) e catalase (CAT)[5,18]. Comparada com outros tecidos do corpo, os neurônios são mais susceptíveis aos radicais livres devido a seu elevado consumo de oxigênio[5,19].

A principal fonte de produção de radicais livres do tecido nervoso é a cadeia respiratória mitocondrial, porém a xantina oxidase (XO) e metabolismo do ácido araquidônico (AA) também auxiliam nesta produção[5,18].

Durante o processo isquêmico há primeiramente a depleção de oxigênio e depois a de glicose, com esta situação as mitocôndrias para manterem a produção de ATP, realizam apenas a glicólise que é a via anaeróbica de produção de ATP, só que isso produz muito mais H^+ e ácido lático contribuindo para acidose celular, isto vai implicar na produção de superóxido (O^{2-}), peroxido de hidrogênio (H_2O_2) assim como óxido nítrico (NO) peróxido nítrico ($ONOO^-$)[5,17–19]. Essas substâncias no meio intracelular, junto com a acidose e o cálcio de forma elevada, vão ativar proteases que irão danificar a arquitetura celular, o DNA, a membrana lipídica, a produção de substancias citotóxicas, a perda da função mitocondrial, resultando na morte celular[5,17–19].

3.3.4) Inflamação

O processo inflamatório devido a isquemia está implicado como um segundo mecanismo lesivo das células neuronais[5]. Este processo inflamatório é desencadeado por diversos fatores como, hipóxia, presença de células necróticas, fragmentos de células mortas, presença de radicais livres[5].

Vários tipos de células contribuem para o processo inflamatório por isquemia como, células endoteliais, astrócitos, micróglia, neurônios e células imunológicas[5,18].

A isquemia ativa os astrócitos e células da micróglia que vão fazer a sinalização molecular produzindo citocinas inflamatórias como, interleucina 1 (1L-1), fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucina 1β (1L-1β) assim como fatores neuroprotetores como: eritropoietina, fator transformador de crescimento beta 1 (TGFb1), e metaloproteinases 2[5,18].

Estas citocinas juntamente com a metaloproteinases de matriz vão alterar ligeiramente a permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE) ajudando as células imunológicas a infiltrar o parênquima cerebral, sinalizando e quebrando a matriz extracelular, favorecendo a produção de mais citocinas inflamatórias e radicais livres, causando um edema vasogenico. Com cerca de 4 a 6 horas após o início da isquemia já temos leucócitos chegando na zona de penumbra[5,17–19].

Com a evolução do processo inflamatório, maior quantidade de citocinas inflamatórias e a presença de leucócitos, a permeabilidade da BHE vai ser ainda mais alterada permitindo a passagem de linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ contribuindo ainda mais para lesão neuronal[5,17–19].

Entretendo o processo inflamatório desencadeia diversos eventos que são fundamentais para a reparação tecidual, desta forma intervenções terapêuticas que interfiram no processo inflamatório devem ser cuidadosamente avaliadas para não perder suas contribuições benéficas na reparação neuronal[19]. 3.3.5) Apoptose

Existem duas maneiras de a celular morrer, por necrose ou apoptose[18]. Na área de penumbra da lesão isquemia muitas células morrem por apoptose, este processo é relativamente benéfico em contraste com a necrose, onde ocorre mais no núcleo isquêmico , pois a célula em apoptose causa poucos danos as células vizinhas, desta forma existe um mínimo processo inflamatório e ainda são potencialmente recuperáveis logo após o início do processo isquêmico[5,18].

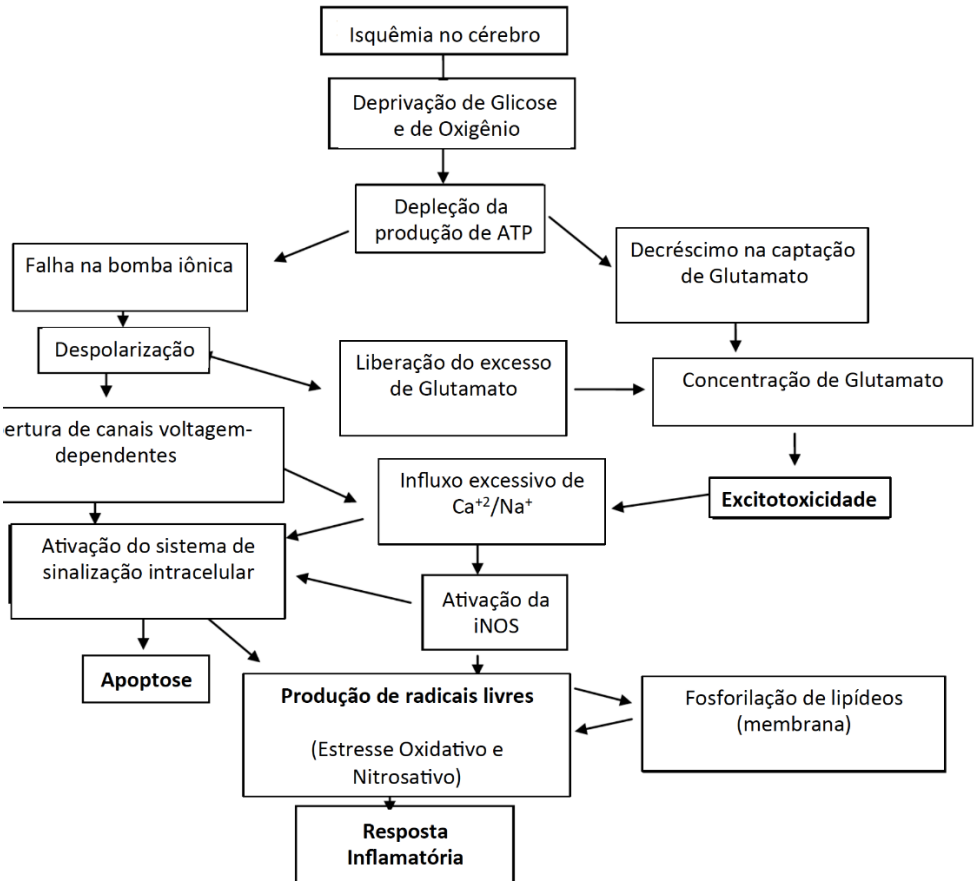


Figura 1. Fluxograma de evolução da Fisiopatologia do AVCI.(AdaptadoKanyal N., 2015)

3.4) Quadro clinico

Os sinais e sintomas do acidente vascular isquêmico se relacionam com a área cerebral afetada, e a sua circulação, podendo auxiliar no diagnóstico[21].

O quadro clinico mais típico se tratando de acometimento da circulação cerebral anterior em um AVCI são sintomas como,início aguado dos sintomas 96%, fraqueza nos membros superiores 63%, fraqueza nos membros inferiores 54%, distúrbios da linguagem como disartria e disfasia 53%, parestesia dos braços 20%, parestesia das pernas 17%, cefaleia 14%[21,22]. Os sinais mais comuns são paresia dos braços 69%, paresia das pernas 61%, disfasia ou disartria 57%, marcha atáxica 53%, paresia facial 45%, campo visual reduzido 24%[21,22].

Em se tratando de um acometimento da circulação cerebral posterior, o quadro clinico difere um pouco se apresentando com os seguintes sintomas, vertigem 47%, fraqueza unilateral dos membros 41%, disartria 31%, cefaleia 28%, náusea e vômitos 27%[21,22].

Os sinais vão ser, fraqueza unilateral dos membros 38%, marcha atáxica 31%, ataxia unilateral dos membros 30%, nistagmo 24%[21,22].

Em se tratando de um AVC hemorrágico, sua apresentação se diferencia pela presença de uma cefaleia de início súbito, que atinge sua maior intensidade de forma rápida caracterizada como a pior da vida, por cerca de 80% dos pacientes que já apresentavam aneurisma. Uma cefaleia sentinela também pode estar presente de duas a oito semanas antes da ruptura do aneurisma sendo um achado presente em 40% dos pacientes[21,22]. Outros sintomas que também podem estar associados a hemorragia subaracnóide além da cefaleia é vômitos, fotofobia, rebaixamento do nível de consciência e meningismo[21,22].

3.5) Diagnóstico

3.5.1) Pré-hospitalar

O tratamento adequado do paciente com AVC tem seu início no atendimento pré-hospitalar, com o rápido reconhecimento da síndrome pelas unidades de resgate ou pessoas que venham a socorrer o paciente.[22,21,23] Existem alguns testes como, a escala de Cincinatti mais conhecida como FAST (do inglês, face, arm, speech test) que tem como objetivo avaliar assimetria facial, fraqueza nos braços e alterações na fala, fazendo uma triagem dos possíveis pacientes que estão sofrendo um AVC, tendo uma sensibilidade de até 81%[21,22,24].

3.5.2) AVCI na emergência

A abordagem inicial do paciente com AVCI na emergência deve-se iniciar fornecendo o suporte básico das funções vitais se atentando para o ABC (air ways, breathing, circulations), antes de se proceder com o diagnóstico e o tratamento[23,24].

A avaliação neurológica inicial do paciente na emergência deve se basear em uma anamnese rápida e dirigida, buscando caracterizar o momento do início dos sinais e sintomas e sua cronologia, um histórico de patologias e fatores de risco[21,22,24]. A avaliação neurologia pode ser feita pela escala de coma de Glasgow no exame neurológico ou pela escala de AVC do NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), nesta escala avalia-se nível de consciência, função motora, avaliação visual, função cerebelar, negligência e sensibilidade, variando de 0 a 42 pontos[21,24]. O seguimento neurológico e a decisão terapêutica podem ser baseados nesta escala. Todo

paciente com suspeita de AVC deve ser tratado como se tivesse esta patologia até que a suspeita seja afastada[21,24].

Na admissão do paciente devem ser solicitados alguns exames, que tem como objetivo fazer o diagnóstico de AVC, também a sua etiologia e auxiliar nas decisões terapêuticas sendo estes: Hemograma completo, glicose, hemoglobina glicada (na presença de hiperglicemia), creatinina, ureia, eletrólitos, gasometria arterial, coagulograma, eletrocardiograma (ECG), enzimas cardíacas[23].

Os exames realizados na fase subaguda do AVCI têm como objetivo, identificar fatores de risco para a prevenção secundaria de um novo AVCI, já que esses pacientes tem o risco aumentado[23]. Exames a serem realizados na fase subaguda, lipidograma, sorologia para chagas, sorologia para sífilis, fatores autoimunes, pesquisa para coagulopatias, avaliação cardiológica com ECG, ecocardiográfica transtorácica, Holter, exame toxicológico, teste de gravidez e sorologia para HIV[23].

3.5.3) Diagnóstico Diferencial

O AVCI é o principal diagnóstico diferencial dos pacientes que apresentam um déficit neurológico de início súbito, porém é fundamental considerar outras hipóteses diagnosticas já que temos diversas outras patologias que podem mimetizar o AVC. Essa diferenciação é possível através de uma breve anamnese do paciente, um exame físico dirigido e exames complementares de neuroimagem e laboratório[21,22,23–25].

Os principais diagnósticos que devem ser afastados são, convulsão, enxaqueca, hipoglicemia, sincope, overdose por drogas, hiponatremia, concussão por trauma, encefalopatias, eclampsia, tumores cerebrais e hematoma subdural[21,23,25].

Dados revelam que até 16.7% dos pacientes que realizaram trombolítico na realidade tinham patologias que podem mimetizar o acidente vascular isquêmico[25].

Para o diagnóstico diferencial do AVCI, seguem as recomendações da Guidelines for acute ischemic stroke treatment[23].

Para pacientes com AVCI agudo, uma TC de crânio não contrastada deve ser realizada de forma emergencial ou uma RNM em DWI.

A realização de um exame de neuroimagem é útil para pacientes com indicação de trombólise, início dos sintomas de hora indefinida ou até superior a 4:30 horas.

O fluxograma da abordagem inicial do paciente na emergência se encontra presente na Figura 2.

3.5.4) Neuroimagem

Todos os pacientes com sintomas de AVCI devem ser submetidos a uma tomografia não contrastada de crânio (TC) ou uma ressonância nuclear magnética (RNM) com a técnica ponderada de difusão (DWI), com o objetivo inicial de excluir lesões não isquêmicas do sistema nervoso central, diferenciar entre acidente vascular isquêmico e hemorrágico e avaliar a possibilidade de realizar terapia trombolítica[23,25].

A TC é capaz de identificar cerca de 90-95% das hemorragias subaracnóideas, quase que 100% das intraparenquimatosas e pode excluir algumas patologias não vasculares que causam sintomas neurológicos[23,25]. Embora a TC de crânio tenha pouca sensibilidade para detectar regiões isquêmicas de pequeno tamanho principalmente na fossa posterior e menos de 60% dos núcleos isquêmicos dentro das primeiras 3 horas do início dos sintomas ainda é o melhor exame de imagem para diferenciar o AVC isquêmico do hemorrágico, por sermais disponível nos hospitais, mais barata e pode ser realizada em pessoas com implantes metálicos como marca-passo[23,25].

Alguns hospitais preferem usar a ressonância nuclear magnética (RNM) com a técnica ponderada de difusão (DWI) na rotina de investigação.[23,25] Este exame é capaz de identificar regiões isquêmicas nos primeiros 35 minutos do início dos sintomas e é mais útil para investigar AVC de circulação posterior, infartos lacunares, porem nem todos os equipamentos de RNM são capazes de realizar esta técnica e o início da terapia trombolítica não deve ser postergado para realizar este exame[23,25].

A diferenciação confiável entre o acidente vascular isquêmico e hemorrágico só é possível ser feita com ajuda da neuroimagem como RNM e TC. Embora os pacientes como acidente vascular hemorrágico se apresentem mais com sintomas como, cefaleia, vômitos, pressão diastólica superior a 110 mm Hg, coma e meningismo (tríade de rigidez na nuca, fotofobia, cefaleia), nenhum destes sintomas isolados ou combinados é o suficientes pra fechar o diagnóstico[21]

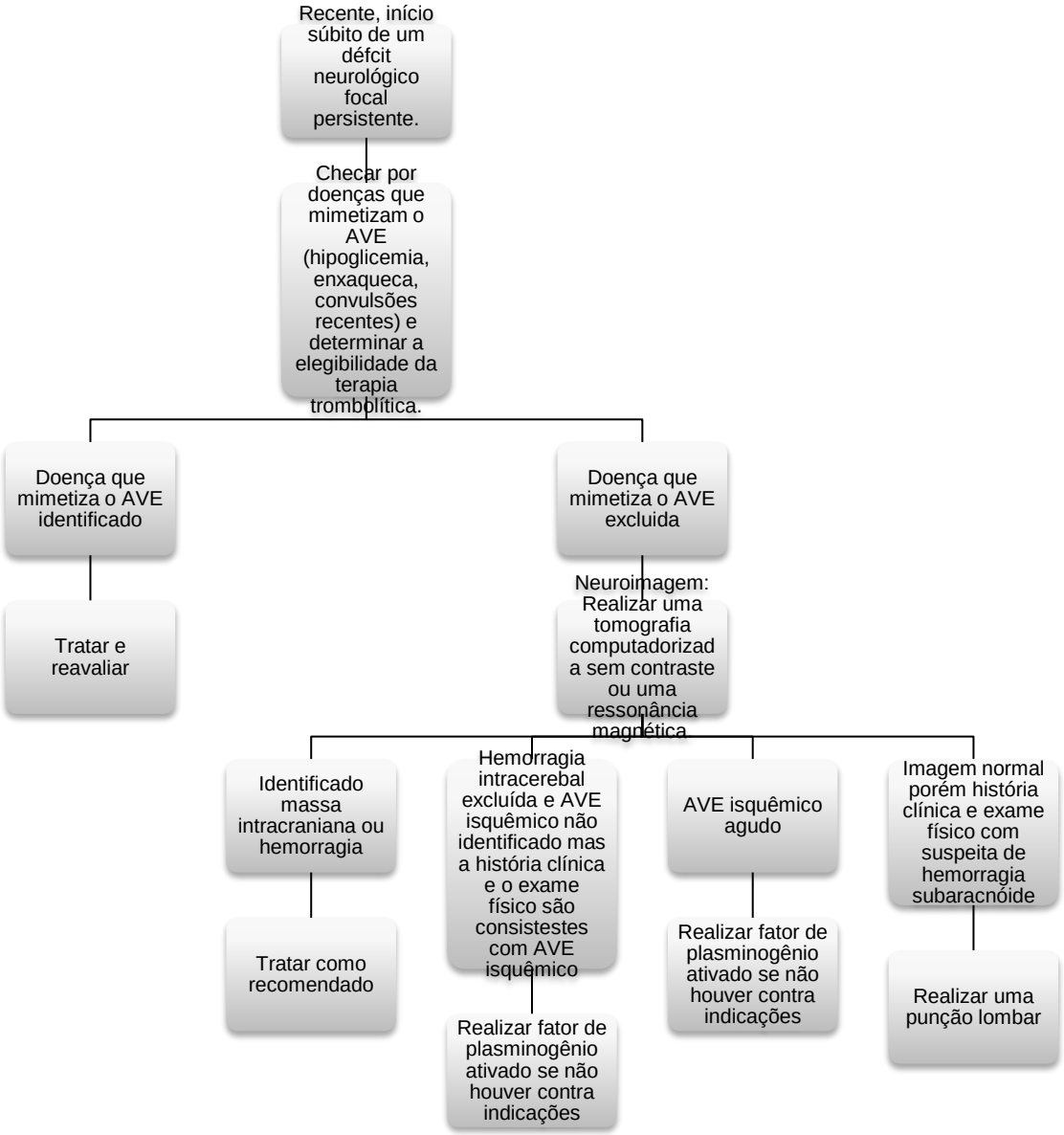


Figura 2 – Algoritmo do manejo do AVCI (Adaptado de Yew et al, 2015)

3.6) Tratamento

O principal objetivo do tratamento do paciente com AVCI é salvar a maior quantidade de área de penumbra, reduzindo as sequelas e prevenir novos episódios[12,23,26].Desta forma todo segundo é de fundamental importância para salvar o tecido neuronal comprometido, sendo assim é recomendado que todo processo até início da trombólise siga o seguinte cronograma, da admissão até avaliação medica 10 minutos, da admissão até termino da realização da TC de crânio 25 minutos, da admissão até interpretação da TC 45 minutos, da admissão até início da infusão de rt-PA 60 minutos[23,27].

Para o tratamento do paciente vamos seguir as recomendações da Guidelines for acute ischemic stroke treatment[27].

(a) O início do tratamento especifico para o tipo de AVCI deve ter início em até 60 minutos da admissão hospitalar.

(b) O tratamento do AVCI deve ser guiado por um neurologista.

(c) Realizar exames laboratoriais para excluir diagnósticos diferencias e auxiliar nas decisões terapêuticas.

(d) Realizar neuroimagem para guiar o tratamento da fase aguda do AVCI

(e) Monitorização cardiovascular não invasiva

(f) Monitorar saturação de oxigênio com oximetro de pulso e manter a saturação em valores iguais ou maiores que 95%

(g) Deve-se avaliar a necessidade ventilação mecânica em pacientes com rebaixamento do nível de consciência e sintomas neurológicos sugestivos de AVC de tronco cerebral.

(h) Deve-se combater ou prevenir a desidratação com solução isotônica, sendo administrado de acordo com a necessidade do paciente.

(i) Controlar a hiperglicemia ou hipoglicemia nos pacientes com AVCI mantendo na faixa de 80 a 140 mg/dL.

(j) Apenas reduzir a pressão arterial dos pacientes com acidente vascular isquêmico se a PAS>220 mmHg ou PAD>120 mmHg, entretanto não pode ser mais de 15% deste valor nas primeiras 24h.

(k) Quando houver indicação de realizar trombolítico, controlar pressão arterial do paciente mantendo ela abaixo de 185 x 110 mmHg antes do início do tratamento.

(l) A pressão arterial media do paciente deve ser mantida acima de 90 mmHg.

(m) Manter a temperatura do paciente abaixo de 37,5°C, em caso de hipertermia investigar sítios infeciosos e excluir febre de origem central.

(n) Anticoagulação de rotina com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular não está recomenda no acidente vascular isquêmico, pelo elevado risco de fazer complicações hemorrágicas.

(o) O antiagregante plaquetário, deve ser feito dentro das primeiras 48 horas após início do AVCI aspirina na dose diária de 160 a 300mg com objetivo de prevenção de reincidência. Não é recomendado associação ou uso exclusivo de outros antiagregantes plaquetários com a aspirina.

(p) A estatina deve ser iniciada, em pacientes que não fazem seu uso, dentro das primeiras 48 horas após início do quadro de AVCI, e deve ser mantido nos que já fazem seu uso, pois está associado a uma redução das recorrências.

3.6.1) Protocolo da trombólise [27].

A Alteplase, também conhecida como ativadora do plasminogênio tecidual (rt-PA) é o principal fármaco no tratamento do AVCI quando administrado nas primeiras 4 horas e 30 minutos depois do início dos sintomas estando associada a uma redução das sequelas, entretanto possui um protocolo bem definido quando suas indicações e contraindicações.

3.6.1.1) Critérios de inclusão[27].

a) AVC isquêmico em qualquer território cerebral.

b) Iniciar a infusão rt-PA dentro das 4 horas e 30 minutos depois do início dos sintomas, estando este horário bem definido. Caso o paciente desperte com os sintomas deve ser utilizado o ultimo horário em que ele se apresentava assintomático.

c) Ter sido realizado um exame de imagem do crânio, TC ou RNM que não evidencie sangramento.

d) Paciente maior de 18 anos.

e) O controle da pressão arterial antes, durante e após o uso da rt-PA no tratamento do AVC isquêmico deve ser feito de forma rigorosa, ao risco de hemorragia cerebral se não for feito. Para iniciar a trombólise é necessário que a PAS≤185 mmHg e PAD≥110 mmHg e nas 24 horas subsequente a trombólise ela deve se manter PAS≤180 mmHg e PAD≤105 mmHg. A monitoração pós medicação é rigorosa devendo seguir da seguinte forma.

- Aferição a cada 15 min nas primeiras 2 horas após infusão.
- Aferição a cada 30 min por 6 horas após a 2 horas.
- Aferição a cada 60 min até completar as 24 horas

3.6.1.2) Critérios de exclusão[27].

a) Uso de anticoagulantes e tempo de protrombina (PT) >15s (INR>1.7).

b) Uso de heparina nas ultimas 48h aPTT.

c) Histórico de AVC isquêmico ou traumatismo craniano nos últimos 3 messes.

d) Histórico de hemorragia intracraniana ou malformação cerebrovascular.

e) Hipodensidade maior que 1/3 no território da artéria cerebral media na TC de crânio.

f) Pressão arterial sistólica ≥185 mmHg ou pressão diastólica ≥110 mmHg.

g) Resolução rápida e completa dos sintomas antes da aplicação do rt-PA.

h) Pequeno déficit neurológico.

i) Histórico de grande cirurgia ou procedimentos invasivos nas últimas duas semanas.

j) Histórico sangramento geniturinário ou gastrointestinal nas últimas três semanas ou histórico de presença de variz de esôfago.

k) Ter realizado punção arterial em um local não compressível nos últimos sete dias.

l) Coagulopatia com PT prolongado [INR >1.7], aPTT prolongado ou contagem de plaquetas <100,000/mm3.

m) Glicose sanguínea <50 mg/dL, com resolução dos sintomas após tratamento da hipoglicemia.

n) Evidencia de endocardite, embolo séptico ou gestação.

o) Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 messes

p). Suspeita clínica de hemorragia subaracnóide ou dissecção de aorta.

Alguns fatores alteram o risco/benefício da trombólise, mas não são contraindicações absolutas como, idade >80 anos, hiperglicemia e NIHSS >22.

Para realização do medicamento ainda é necessário discutir seus risco e benefícios com o responsável legal e é necessário a assinatura de um termo de consentimento.

Protocolo para infusão rt-PA, são necessários dois acessos periféricos, a posologia é de 0.9mg/kg tendo seu limite a 90mg, 10% deste valor deve ser feito em bolus IV em 1 minutos e o restante deve ser feito em bomba de infusão durante 60 minutos. O paciente deve ser monitorado por 24 horas avaliando qualquer alteração neurológica, sinais vitais ou evidencias de sangramento.

3.6.2) Cuidados Gerais

1. Avaliação neurológica criteriosa do paciente em trombólise é necessário a cada 15 min durante a infusão do trombolítico, e a cada 30 min durante as primeiras 6 horas após o início do quadro de AVC, e cada hora até completar 24 horas.

2. PA deve ter seu controle rigoroso como recomendado.

3. Não utilizar de agentes antitrombóticos nas primeiras 24 horas após administração da Alteplase.

4. Não se deve realizar punção arterial nas primeiras 24 horas após infusão rt-PA.

5. Sonda urinária deve ser passada somente apos 30 min da completado a trombolise.

6. A sonda nasogástrica nao deve ser passada antes de se completar 24 horas da trombolise.

7. Exame de neuroimagem TC de crânio ou RNM deve ser feita nas 24 horas após terapia trombótica.

4) CONCLUSÃO

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é uma doença que tem seu início de forma súbita, comprometendo as funções neurológicas, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo, devendo ser de conhecimento do médico generalista e especialista a melhor abordagem para realizar o diagnóstico e tratamento.

Apesar de todo seu impacto clínico, social e econômico, é uma doença que apresenta um tratamento limitado, muito devido à demora do diagnóstico, falta de estrutura nos hospitais, e apenas um medicamento comprovadamente eficiente para realizar a

trombólise, mas que, mesmo assim, limitado a uma pequena janela de tempo de aplicabilidade.

As principais pesquisas no mundo estão voltadas a desenvolver medicamentos de maior eficácia na trombólise, que possam mediar a resposta inflamatória ou equipamentos que possam de forma segura realizar a trombectomia mecânica.

Bibliografia:

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke. 2013;44(7):2064–89.

2. Cheung R. A systematic approach to the definition of Stroke. Austin J cerebrovasc Dis Stroke [Internet]. 2014;1(5):1–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-4754.1974.tb01091.x

3. Kopyta I, Zimny M. Significant risk factors in the etiology of arterial ischemic stroke in children. :6–13.

4. Melo LS, Emerick LMS, Alves PNM, Rocha TB, Goveia VR, Guimarães GL, et al. Acidente Vascular Cerebral: Achados Clínicos e Principais Complicações. Rev Atenção à Saúde. 2016;14(1):48–53.

5. Kanyal N. The Science of Ischemic Stroke : Pathophysiology & Pharmacological Treatment. Int J Pharma Res Rev. 2015;4(10):65–84.

6. Lee Y, Lee SR, Choi SS, Yeo HG, Chang KT, Lee HJ. Therapeutically targeting neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke. Biomed Res Int. 2014;2014.

7. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke : novel insights and targets for treatment. Stroke. 2008;112(9):3555–62.

8. Zandieh A, Kahaki ZZ, Sadeghian H, Fakhri M, Pourashraf M, Parviz S, et al. A

simple risk score for early ischemic stroke mortality derived from National Institutes of Health Stroke Scale: A discriminant analysis. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2013;115(7):1036–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.034

9. Theofanidis D. From Apoplexy to Brain Attack, a Historical Perspective on Stroke to Date. J Nurs Care [Internet]. 2015;4(1):1–2. Available from: http://www.omicsgroup.org/journals/from-apoplexy-to-brain-attack-a-historical-perspective-on-stroke-to-date-2167-1168.1000e121.php?aid=36424

10. Copstein L, Fernandes JG, Bastos GAN, Copstein L, Fernandes JG, Bastos GAN. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2013 May [cited 2016 Dec 4];71(5):294–300. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013000500294&lng=en&nrm=iso&tlng=en

11. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: What is their potential? Stroke. 2006;37(8):2181–8.

12. Pcdt_Trombolise_Avc_Isq_Agudo. 2012;

13. Stankowski JN, Gupta R. Therapeutic targets for neuroprotection in acute ischemic stroke: lost in translation? Antioxid Redox Signal. 2011;14(10):1841–51.

14. Almeida SRM. Análise epidemiológica do acidente vascular cerebral no brasil. Rev Neurociencias. 2012;20(4):481–2.

15. Garritano CR, Luz PM, Pires MLE, Barbosa MTS, Batista KM. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2012;98(6):519–27. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000600007&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

16. Asa A, Sierzant T, Streib C, Thomson R. Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke Health Care Guideline : Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke Acute Ischemic Stroke Algorithm. 2016;(July 2012).

17. Alireza A, Milligan TA, Mass MB, Safdieh JE. Manual Ischemic Stroke :

Pathophysiology and Principles of Localization Contributors : Neurology Board Review Manual Ischemic Stroke : Pathophysiology and Principles of Localization. Neurol Board Revew Man. 2009;13:2–16.

18. Guo YW, Li PY, Guo QL, Shang KX, Yan D, Du SY, et al. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke - A Review. Trop J Pharm Res. 2013;12(6):1097–105.

19. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. Review The Science of Stroke : Mechanisms in Search of Treatments. Neuron [Internet]. 2010;67(2):181–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.002

20. Hossmann KA, Heiss W. Neuropathology and pathophysiology of stroke. :1–10.

21. Hinkle J. Acute Ischemic Stroke Review. 2017;(March).

22. Smith G, Trainee S, Medicine S. Acute Stroke – Diagnosis and Management. 2014;3(1):18–27.

23. Martins SCO, Freitas GR De, Pontes-Neto OMOM, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP De, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2012;70(11):885–93. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc7&NEWS=N&AN=2012-23551-012%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175203%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899035

24. Joaquim, Andrei Fernandes. Avelar, Wagner Mauad . Pieri, Alexandre. Cendes F. Como Diagnosticar e Tratar Acidente vascular cerebral isquêmico [Internet]. Moreira Jr Editora | RBM Revista Brasileira de Medicina. [cited 2017 Mar 6]. p. 06 à 13. Available from: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3678&fase=imprime

25. Yew KS, Medicine F, Cheng VEM, Angeles L. Diagnosis of Acute Stroke.

26. Patel RAG, White CJ. Acute ischemic stroke treatment: State of the art. Vasc Med [Internet]. 2011;16(1):19–28. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id

=L361611842%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1177/1358863X10382945

27. Martins SCO, Freitas GR De, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP De, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2012;70(11):885–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175203

Centro Universitário Serra Dos Órgãos
UNIFESO

Microcefalia Pelo Zika Vírus: Um Problema de Saúde Pública no Brasil

Microcephaly by the Zika virus: a public health problem in Brazil

JOSÉ S. C. JUNIOR

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Professor Doutor Carlos Pereira Nunes.

Teresópolis – Rio de Janeiro

2017

RESUMO

Introdução: O mosquito do gênero Aedes, até então grande responsável pela infecção do Dengue, foi considerado recentemente como o transmissor do vírus Zika, uma arbovirose capaz de causar microcefalia nas crianças cujas mães gestantes foram infectadas. **Objetivo:** Ligar as ocorrências de microcefalia em crianças cujas mães adquiriram o vírus Zika durante a gestação. **Métodos:** Utilizando-se de uma revisão da literatura, um busca de artigos relacionados com o tema foi feita entre julho de 2016 e janeiro de 2017, com os seguintes descritores ["Microcefalia", "Zika Vírus", "Aedes aegypt", e "Infecções Virais"] de forma isolada ou associada. **Resultado:** O estudo demonstrou uma forte ligação entre a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus Zika durante a gestação. **Conclusão:** Conclui-se que o vírus era mais uma causa de microcefalia, e que no momento do surto no Brasil, ele era o principal causador.

Descritores: Microcefalia, Zika vírus, Aedes aegypti, Infecções Virais.

ABSTRACT

Introduction: The mosquitoes of the genus Aedes, which until then was largely responsible for dengue infection, was recently seen as a transmitter of the Zika virus, an arbovirose capable of causing microcephaly in children whose pregnant mothers were infected. **Aim**: Linking the occurrences of microcephaly in children whose mothers acquired the Zika virus during pregnancy. **Methods**: using a literature review, a search of articles related to the subject was done between July 2016 and January 2017, with the following descriptors ["Microcephaly", "Zika Virus", "Aedes aegypt", and "Viral Infections"] in isolation or in combination. **Results**: The study demonstrated a strong link between the occurrence of microcephaly in newborns of mothers infected with Zika virus during pregnancy. **Conclusion**: It was concluded that the virus was more a cause of microcephaly, and that at the time of the outbreak in Brazil, it was the main cause.

Keywords: Microcephaly, Zika Virus, Aedes aegypti, Viral Infections.

1. INTRODUÇÃO

Em setembro de 2015 foi reportado um aumento do número de casos de microcefalia neonatal no nordeste do Brasil seguido pelo sudeste.
Por se tratar de um evento raro, pesquisas foram iniciadas para descobrir a causa deste surto no país, o que possibilitou no isolamento do vírus Zika tanto no líquido amniótico de grávidas cujos bebês nasceram com microcefalia, quanto em cérebros de crianças com anormalidades do sistema nervoso central.

A microcefalia é uma condição em que a criança nasce com uma diminuição do perímetro cefálico ou tem o crescimento cefálico interrompido antes do nascimento.

Pela raridade da condição, associado a um aumento expressivo casos, o Brasil, passou a considerar como um problema de saúde pública.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura para associar a infecção pelo vírus Zika no período gestacional como um dos possíveis causadores da microcefalia.

3. MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura, realizada entre julho de 2016 e janeiro de 2017, no qual se realizou uma consulta a artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Scielo, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, British Medical Journal, além de publicações em universidades do Brasil, protocolos de vigilância em saúde pública do Brasil e estudos publicados pela Fundação Oswaldo Cruz e pelo Instituto Evandro Chagas em Belém.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias de palavras chaves como microcefalia, Zika vírus e Aedes aegypti. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas assim como aquelas com as mesmas ideias, sendo aproveitadas as que continham maior teor científico.

4. DESENVOLVIMENTO

Em 1947 pesquisas científicas ocorriam no leste da África, mais precisamente na floresta Zika, em Uganda, naquela época os cientistas estavam pesquisando sobre a febre amarela, uma doença viral.

Através de testes em macacos sentinelas, no macaco Rhesus, um novo vírus foi detectado, este vírus, então, recebeu a mesma denominação do local de origem de sua identificação. Posteriormente, em 1952 na Uganda e na República Unida da Tanzânia, o vírus foi identificado em humanos.

O vírus Zika é um arbovírus do gênero Flavivírus, família Flaviviridae, e possui duas linhagens distintas, uma africana e outra asiática, sendo esta última a presente no Brasil[1,2,3].

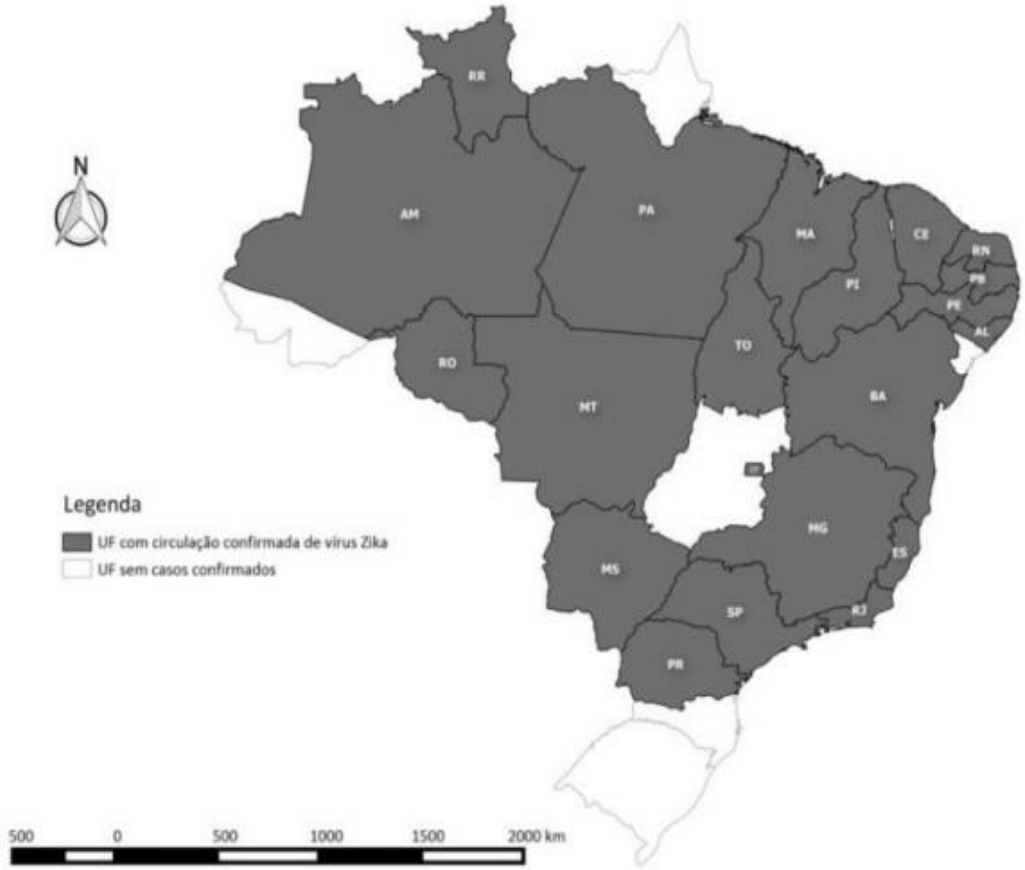
Têm-se evidência de que a primeira infecção humana pelo vírus Zika tenha ocorrido em 1952, no entanto a comunidade internacional passou a reconhecer o potencial epidêmico do vírus principalmente a partir do surto que ocorreu na Oceania em 2007.

A partir do final do mês de fevereiro de 2015, o Ministério da Saúde do Brasil começou a receber notificações e monitorar casos de doença exantemática, até então sem causa definida, no nordeste do país.

Todos os casos apresentaram evolução benigna com regressão espontânea dos sintomas. Pesquisas foram iniciadas e em 29 de abril foi identificado o vírus Zika por pesquisadores da Universidade Federal da Bahia.

No Brasil, até 2015, a circulação do vírus Zika já tinha sido confirmada por meio de exames laboratoriais em 21 estados, distribuídos nas cinco regiões do país (figura 1)[1].

Figura 1 – Unidades da Federação com confirmação laboratorial de Zika vírus[4].



Dentre as vias de transmissão do vírus Zika, o modo mais importante é pela picada do mosquito Aedes aegypti contaminado, o mesmo transmissor da dengue, chikungunya e febre amarela. Outra linhagem do mosquito, Aedes albopictus, também apresenta potencial de transmissão do vírus Zika.

Estes vetores são comumente encontrados em ambientes tropicais e subtropicais como na África, Américas, Ásia e Pacífico[1,5].

Destaca-se em relação às outras vias de transmissão a transplacentária, visto que já foi identificado o vírus no líquido amniótico, o que demonstra a capacidade do vírus em atravessar a barreira placentária podendo levar risco de dano ao embrião. Entretanto o vírus apresenta potencial de transmissão por relação sexual e transfusão sanguínea.

Considerando as limitações, foram estimados os casos de infecção pelo vírus Zika descartando os casos de dengue e levando em consideração as projeções na literatura internacional.

Estima-se no Brasil em 2015 um número entre 497.593 a 1.482.701 casos de infecção pelo vírus Zika[1].

Mesmo por meio dos exames laboratoriais é impossível conhecer o número real de infecção pelo vírus Zika. Cerca de 80% dos casos não irá manifestar com sinais ou sintomas da doença, fazendo com que não haja procura do serviço de saúde, dificultando o conhecimento real do número de infectados.

De modo geral, estima-se que 20% das pessoas infectadas com o vírus Zika ficarão doentes, estes podem apresentar o padrão da doença que inclui febre baixa, menor que 38,5 ºC, que dura cerca de 1 a 2 dias, acompanhada de exantemas no primeiro ou segundo dia, dor muscular leve, dor articular de leve a moderado, presença de edema leve nas articulações, prurido e conjuntivite não purulenta[1, 3].

Em comparação com outras doenças exantemáticas como dengue, chikungunya e sarampo, a doença pelo vírus Zika leva a um quadro exantemático mais acentuado e com hiperemia conjuntival, sem grande alteração na contagem de leucócitos e plaquetas. Em geral, a síndrome desaparece entre 3 e 7 dias após seu início (tabela 1)[1].

Tabela 1 – Frequência de sinais e sintomas mais comuns pelo Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia Brasília – DF[6].

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril ≤ 38°C (1-2 dias subfebril)	Febre alta > 38°C (2-3 dias)
Manchas na pele (Frequência)	Surge a partir do quarto dia 30-50% dos casos	Surge no primeiro ou segundo dia 90-100% dos casos	Surge 2-5 dia 50% dos casos
Dor nos músculos (Frequência)	+++/+++	++/+++	+/+++
Dor na articulação (frequência)	+/+++	++/+++	+++/+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Edema da articulação	Raro	Frequente e leve intensidade	Frequente e de moderada a intenso
Conjuntivite	Raro	50-90% dos casos	30%
Cefaleia (Frequência e intensidade)	+++	++	++
Prurido	Leve	Moderada/Intensa	Leve
Hipertrofia ganglionar (frequência)	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia hemorrágica (frequência)	Moderada	ausente	Leve
Acometimento Neurológico	Raro	Mais frequente que Dengue e Chikungunya	Raro (predominante em Neonatos)

O diagnóstico além da apresentação clínica do paciente requer a detecção do próprio vírus pela técnica de RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction – reação em cadeia da polimerase) no soro do paciente suspeito em um prazo de cinco dias do início da apresentação clínica.

Além do soro, o vírus pode ser detectado na urina, saliva e no líquido amniótico.

Testes sorológicos para identificação de anticorpos IgM através de métodos ligados a ensaios enzimáticos de imunossorvente (ELISA) ou imunofluorescência a partir do quinto dia após o início dos sintomas também podem ser utilizados como métodos diagnósticos[5].

O tratamento da infecção pelo vírus Zika é recomendado para os pacientes sintomáticos e não é específico, utiliza-se acetaminofeno ou dipirona para controlar a febre e manejar a dor, podendo ser considerado o uso de anti-histamínicos para erupções pruriginosas.

Assim como nas outras infecções por flavivírus, não se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios pelo aumento do risco de complicações hemorrágicas[1].

Já a microcefalia é uma anormalidade em que o Perímetro Cefálico (PC) é menor que dois ou mais desvios-padrão (DP) do que a referência para o sexo, a idade ou o tempo de gestação.

A criança pode já nascer com microcefalia evidenciado à partir de medidas seriadas do perímetro cefálico ou esta parar de crescer durante o desenvolvimento antropométrico da criança . Trata-se de uma condição rara[7,8].

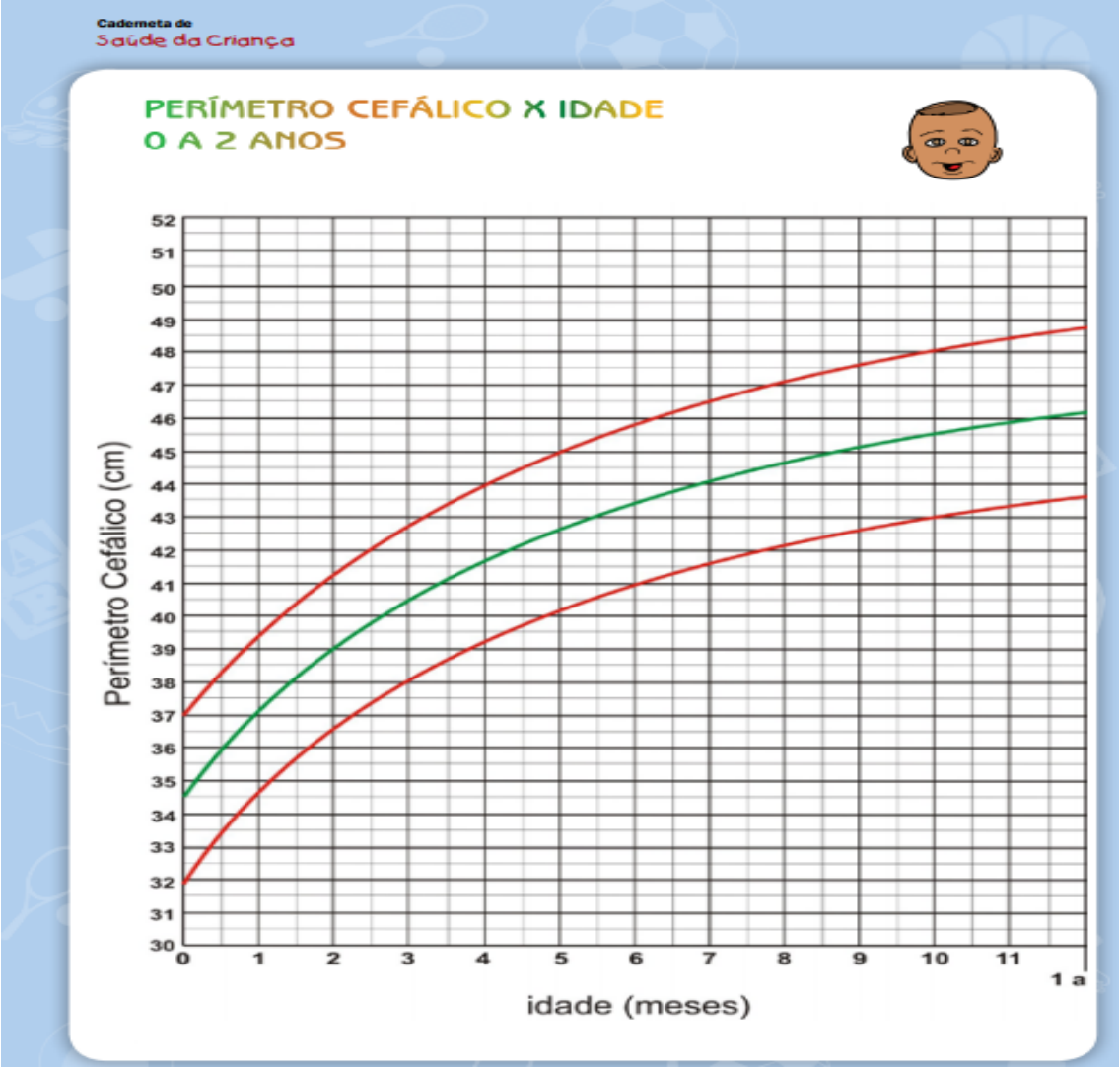
A identificação da microcefalia se dá principalmente pela medição do Perímetro Cefálico feito com fita métrica não extensível, na altura das arcadas supraorbitárias, anteriormente, e da maior proeminência do osso occipital, posteriormente.

Deve-se medir o Perímetro Cefálico pelo menos 24 horas após o nascimento e comparar com os padrões de crescimento da organização mundial da saúde.

Os valores devem ser registrados em gráficos de crescimento craniano, o que permite construir a curva de cada criança e a comparar com valores de referência (figura 2).

É uma medida importante nos dois primeiros anos de vida visto que reflete até certo ponto o crescimento cerebral[7, 8,9].

Figura 2 - Perímetro Cefálico x Idade 0 a 2 anos. Obtido através da Caderneta de Saúde da Criança – Menino[10].



Aqueles que nascem com microcefalia possuem um risco elevado de desenvolver convulsões, epilepsia, paralisia cerebral, problemas de audição, perda da visão e sofrerem deficiências físicas e de aprendizagem à medida que envelhecem[7,8].

Existem muitas causas que podem vir a gerar microcefalia, mas muitas vezes esta causa permanece desconhecida. As principais causas estão listadas abaixo (tabela 2)[1,7,8].

Tabela 2 – Etiologias mais comuns para ocorrência da microcefalia[1].

CONGÊNITA	PÓS-PARTO
Genética	**Genética**
Adquirida	**Adquirida**
Traumas disruptivos Acidente Vascular Cerebral hemorrágico	**Traumas disruptivos (como AVC);** Lesão traumática no cérebro
Infecções Sífilis Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Herpes simples HIV Outros vírus	**Infecções** Meningites Encefalites Encefalopatia congênita pelo HIV
Teratógeno Álcool Radiação Diabetes materna mal controlada	**Toxinas** Intoxicação por cobre Falência renal crônica

Por se tratar de um evento raro, a notificação de 26 casos de microcefalia no Brasil em outubro de 2015, levou o ministério da saúde a concluir que se tratava de um evento de saúde pública, inicialmente estadual, em Pernambuco.

A partir de então, uma das principais hipóteses sob investigação era a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, potencializando a ocorrência de microcefalias e das demais causas conhecidas[1].

Concomitantemente, é relatado um aumento de pelo menos 17 casos de malformações do Sistema Nervoso Central em recém-nascidos durante 2014-2015 na Polinésia Francesa, coincidindo com o Surto de Zika vírus nas ilhas[11].

O diagnóstico da microcefalia por vezes pode ser feito ainda intra-útero por meio do ultrassom no final do segundo trimestre, em torno de 28 semanas de gestação, ou no terceiro trimestre, entretanto muitas vezes o diagnóstico só é feito no momento do nascimento ou posteriormente.

Não há um tratamento específico para a microcefalia. Uma equipe multidisciplinar é importante para avaliar e cuidar de crianças com microcefalia, assim como um aconselhamento e apoio familiar também é de extrema importância[7].

Com a possibilidade de um novo vírus ser causa de microcefalia, pesquisas a níveis mundiais começaram a se desenvolver até que o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) indicou no dia 13 de abril de 2016 a relação entre o vírus e a microcefalia e, posteriormente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o vírus Zika era causador de microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré e outras desordens neurológicas.

A relação entre o vírus Zika e a microcefalia já havia sido afirmada pelo Ministério da Saúde do Brasil em 28 de novembro de 2015 quando ocorreu um surto de microcefalia na região nordeste coincidindo com a circulação do vírus.

Amostras de tecido e sangue de um bebê do Ceará com microcefalia foram analisadas pelo Instituto Evandro Chagas em Belém (PA), sendo identificado a presença do vírus em tais amostras[12.]

Uma das maiores evidências em que a comunidade científica se apoiou está em um estudo que foi feito em uma grávida que apresentou sintomas de infecção pelo vírus Zika na sua 13ª semana de gestação enquanto trabalhava no nordeste do Brasil.

Essa mulher, uma europeia, retornou ao seu país de origem onde realizou exames de ultrassom no final da gravidez que demonstraram áreas de calcificação na cabeça e no cérebro fetal, o que já tinha sido observado anteriormente em outros casos relacionados ao Zika vírus.

A gestante optou pelo aborto tardio, o que possibilitou um estudo mais detalhado do feto, este possuía um cérebro muito pequeno, de 84 gramas, ausência completa de giros cerebrais, uma grave dilatação de ambos os ventrículos laterais, presença em todo o córtex cerebral de calcificações distróficas e hipoplasia do tronco cerebral e espinal medular; além disso, incluía degeneração do trato Walleriano longo da coluna vertebral descendente.

Através de microscopia eletrônica, partículas do vírus Zika e seu RNA foram encontrados em grande quantidade nas amostras do cérebro estudado, o que não foi encontrado em outros órgãos e tecidos, fortalecendo a ligação de que este vírus era o causador das deformidades cerebrais[13].

Em 1994 o pediatra Thomas Shepard propôs um conjunto de sete critérios para identificar teratógenos, estes critérios orientam discussões sobre causa e efeito e relaciona com a teratogenicidade humana.

Os critérios de Shepard, então, foram utilizados para avaliar se as evidências atuais disponíveis apoiam a hipótese de que o vírus Zika durante a gestação é uma causa de microcefalia e de outras anormalidades do cérebro.

O primeiro critério estabelece que uma exposição comprovada a um agente deva ocorrer em um momento crítico durante o desenvolvimento pré-natal. A microcefalia e outras anormalidades cerebrais graves que têm sido observados em muitas crianças são consistentes com uma infecção que ocorre no primeiro ou no início do segundo trimestre de gravidez, sendo um critério comprovado.

O segundo critério de Shepard exige que dois estudos epidemiológicos de alta qualidade apoiem a associação, como por exemplo, achados consistentes de dois ou mais estudos que comparem populações de mães com e sem zika, e que excluam outros fatores de relação.

O terceiro critério, delineação cuidadosa de casos clínicos com a descoberta de um defeito ou uma síndrome específica, ou seja, caracterização bem definida da má-formação, também um critério já comprovado.

O quarto critério de Shepard refere-se à associação entre a exposição rara e um defeito raro; pode-se concluir que este critério também foi cumprido visto que algumas mães que viajaram para países em que o vírus circulava tiveram seus bebês com microcefalia, uma condição considerada rara.

Os últimos três critérios são úteis, se estiverem presentes, mas não são considerados essenciais.

O quinto critério, diz que a necessidade de um modelo animal que mostra teratogenicidade, não foi cumprido pelo fato de que não há grandes resultados de estudos que mostrem animais com más-formações após infecção pelo Zika.

O sexto critério, que a associação deve fazer sentido biológico, é claramente preenchida aqui pelo fato de que estudos mostram que o vírus tem preferência por atacar células do sistema nervoso, pela presença do vírus no tecido cerebral e ausente em demais órgãos. O sétimo

critério, a prova em um sistema experimental que o agente age em estado inalterado, destina-se a medicamentos ou exposição a produtos químicos e não se aplica a agentes infecciosos.

Assim, tendo em conta critérios de Shepard como um quadro, os critérios 1, 3 e 4 foram satisfeitas, prova de que é considerada suficiente para considerar um agente como teratogênico[14].

Atualmente estudos de neuroimagem são utilizados para identificar lesões estruturais em crianças com microcefalia e axuliar na investigação da etiologia, sendo a ressonância magnética o método de maior acurácia[15].

Existe a possibilidade de investigação ainda no período pré-natal, no qual a ultrassonografia obstétrica é o exame de escolha para investigacão de possíveis anormalidades estruturais do sistema nervoso central e para monitorar o crescimento fetal e cerebral.

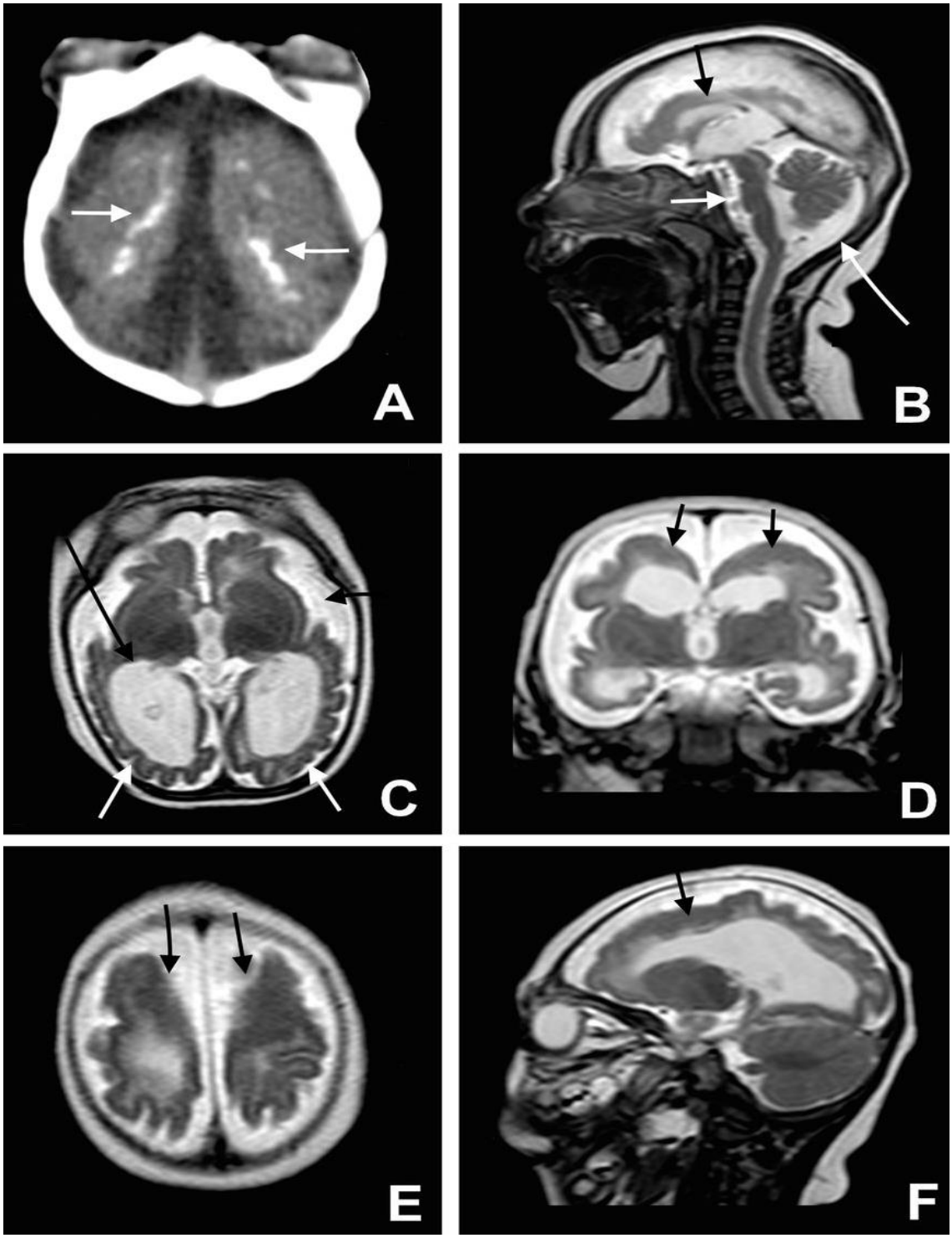
Já no período pós-natal, utiliza-se da aultrassonografia transfontanelar como método de investigacão inicial para o recém-nascido com perímetro cefálico igual ou inferior a 32 cm. Se houver alguma anormalidade detectada pelo ultrassom transfontanelar está indicado à investigação com tomografia computadorizada ou ressonância magnética[15,16].

No entando, um novo protocolo do governo brasileiro sugere que todas as crianças na qual o exame clínico demonstra microcefalia devem ser submetidas à tomografia computadorizada sem contraste, já a ressonancia magnética não está incluída neste protocolo, mas pode ser executada quando disponível[17.]

Como exemplo de neuroimagem,(figura 3), a imagem (A) de um corte axial de tomografia computadorizada mostra pequenas calcificações distróficas na junção entre matéria branca cortical e subcortical (setas brancas) e redução visível da espessura do parênquima cerebral.
Um corte sagital (B) mostra hipogênese do corpo caloso (seta preta), alargamento da cisterna magna (seta branca longa), e hipoplasia pontocerebelar (seta branca).
Um outro corte axial (C) mostra um padrão simplificado dos giros (setas brancas), ventriculomegalia e fissura de Sylvius demasiadamente aberta (setas brancas), bem como a ampliação do espaço subaracnóideo (seta preta).
Um corte coronal (D) mostra paquigiria nos lóbos frontais (setas pretas).

Por fim, um corte axial e outro sagital, note a esperruta cortical bilateral da paquigiria no lobo frontal (setas pretas)[17].

Figura 3 - Microcefalia, malformação cortical e calcificação cerebral[17].



O mecanismo do dano cerebral assim como da infecção dependem do agente envolvido.

Sabe-se que agentes virais produzem uma necrose seletiva de células, e em uma possível infecção pelo Zika vírus, microcefalia, calcificações cerebrais, distúrbios da migração neuronal, perda de tecido encefálico e dalatação do sistema ventricular são as possiveis desordens passíveis de serem encontradas[15,17].

5. CONCLUSÃO

Por se tratar de um evento raro, o grande número de casos no Brasil e em outros países de microcefalia, levaram governos mundiais a iniciarem pesquisas a fim de descobrir sua causa.

Os estudos realizados chegaram à conclusão que quando o vírus da Zika infecta uma gestante, desordens no sistema nervoso do concepto podem ocorrer, tais desordens mais graves o quanto precoce for a gestação e a infecção.

Todas as publicações utilizadas para a elaboração deste trabalho chegam conclusão que o vírus Zika é um causador, até então desconhecido, de microcefalia.

Infelizmente, os esforços de controle da transmissão pelo vetor não conseguiram reduzir a disseminação de muitos agentes patogénicos semelhantes, incluindo dengue e chikungunya vírus, que são realizadas pela mesma espécie Aedes e estão se espalhando nas mesmas comunidades actualmente afectados pelo vírus Zika.

Por isso, é necessário compreender melhor a doença. É certo que estudos já realizados afirmam que a infecção pelo virus Zika causa microcefalia, porém algumas questões são objetivo de estudos em andamento, como o mecanismo de transmissão, atuação do agente no organismo humano, e o desenvolvimento de vacinas de proteção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e / ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

2. World Health Organization. [homepage na internet] Zika Virus; 2017, [Acesso em: 13 fev 2017]. Disponível em: http://www.who.int/topics/zika/en/

3. CDC Centers for Disease Control and Prevention. [homepage na internet] Zika Virus Disease; 2015, [Acesso em: 01 fev 2017]. Disponível em: https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika-key-messages.pdf

4. Portal da Saúde. [homepage na internet] Informe epidemiológico nº 12 – Semana Epidemiológica (SE) 05/2016 (31/01 A 06/02/2016) Monitoramento dos casos de Microcefalia no Brasil. Brasil: Portal da Saúde; 2017, [Acesso em: 03 fev 2017]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs

5. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus infection. Int guig upd. 2016; 1-14.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

7. World Health Organization. [homepage na internet] Microcephaly; 2017, [Acesso em: 13 fev 2017].Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/en/

8. CDC Centers for Disease Control and Prevention. [homepage na internet] Facts about Microcephaly. 2015, [Acesso em: 01 fev 2017]. Disponível em: https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html

9. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, e outros. - Medicina Ambulatorial - 4.ed.: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 2014

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (firstupdate) 21January 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

12. Portal da Saúde. [homepage na internet] Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zica e microcefalia. Brasil: Portal da Saúde; 2017, [Acesso em: 03 fev 2017]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia

13. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika Virus and Microcephaly. N Engl J Med. 2016; 374: 984-985.

14. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen R. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016; 374: 1981-1987.

15. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Kalil Neto F, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2016; 92 (3): 230-240.

16. Petersen EE, Staples JE, Mcaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak — United States, 2016. MMWR. 2016; 65 (2): 30-33.

17. Aragão MF, Linden VV, Brainer-Lima AM, et all. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study BMJ 2016;353:i1901

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Rastreamento na gestação do vírus HIV: como estamos em Teresópolis?

Screening in the gestation of the HIV virus: how are we in Teresópolis?

JÚLIA MUNIZ LIMA CARDIM DA ROCHA

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Marcus J A Vasconcellos

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Objetivos: avaliar como está sendo feito o rastreamento das gestantes em pacientes atendidas no HCT.

Métodos: pesquisa de campo através de questionário que procurava saber duas questões: paciente testada para o vírus, e em que momento isto aconteceu.

Resultados: Entre 02/02 a 16/12 de 2016, nasceram 881 recém-natos vivos. Foram entrevistadas 587 pacientes em relação ao rastreamento do vírus Os resultados são: 10,55% não fez exame, 41,56% fez o exame tardiamente, e somente 52% fez o exame como é preconizado pelo Ministério da Saúde.

Discussão: O 1º ponto é a falta de conhecimento da jovem brasileira sobre o HIV. As ações de esclarecimento devem ser implantadas no início do segundo grau, pois deixar o momento do 3º grau é extremamente tardio. Em nosso grupo somente 52% fez o exame corretamente. No esquecimento do profissional, ela poderia ter exigido o exame. Para que todos esses objetivos sejam alcançados, é fundamental que a linguagem seja acessível ao usuário. A integralidade, subjetividade e compreensão dos contextos de vulnerabilidades são fundamentais para a abordagem de redução de riscos. No entanto, as equipes de saúde ainda sentem dificuldades na abordagem de questões de sexualidade, percebendo-se intervenções que não atendem plenamente as necessidades específicas das pessoas, tendo em vista os contextos de vulnerabilidade onde se encontram inseridas.

Conclusões: concluímos que o Protocolo de Combate ao HIV do Ministério da Saúde não é cumprido em nossa cidade, sem, no entanto, descobrirmos quais os responsáveis pela ação inadequada. Nossas recomendações continuam a ser às do Ministério.

Palavras chave: AIDS – HIV e gestação - rastreamento da HIV

ABSTRACT

Aims: to evaluate how pregnant women are being screened in HCT patients.

Methods: field research through a questionnaire that sought to know two questions: patient tested for the virus, and at what point this happened.

Results: Between 02/02 and 16/12 of 2016, 881 newborns were born alive. The results were: 10.55% did not take the test, 41.56% took the test belatedly, and only 52% did the test as recommended by the Ministry of Health. Point is the lack of knowledge of the Brazilian girl about HIV. Clarification actions should be implemented early in the second grade, as leaving

the moment of the third degree is extremely late. In our group only 52% did the examination correctly. In forgetting the professional, she could have demanded the examination. In order for all these goals to be achieved, it is essential that the language is accessible to the user. The comprehensiveness, subjectivity and understanding of vulnerability contexts are fundamental to the risk reduction approach. However, health teams still find it difficult to approach sexuality issues, perceiving interventions that do not fully meet people's specific needs, given the contexts of vulnerability in which they are inserted.

Conclusions: we conclude that the Protocol of HIV Fight of the Ministry of Health is not fulfilled in our city, without, however, finding out who is responsible for the inadequate action. Our recommendations continue to be those of the Ministry.

Key words: AIDS - HIV and gestation - HIV screening

9. INTRODUÇÃO

A transmissão vertical do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é desafio na saúde pública que necessita ser enfrentado pelas políticas de saúde do Brasil, apesar dos avanços obtidos nesta área. Com o objetivo de avançar nesta prevenção, percebeu-se ser necessária a ampliação do "Projeto Nascer – Maternidades", para que todas as maternidades do Brasil tenham condições de atendimento à gestante portadora de HIV, bem como ao seu recém-nascido, e a ampliação do diagnóstico e atenção a essa mulher, principalmente durante o pré-natal.[1]

O Programa Nacional de DST e AIDS vem fortalecendo parcerias e ajustando processos para incrementar o diagnóstico precoce e propiciar as intervenções necessárias para a prevenção desses dois agravos. Um "Protocolo para a Prevenção Vertical de HIV e Sífilis" foi apresentado em 2007 com o objetivo de contribuir para a melhoria da qualidade na atenção destas mulheres e recém-nascidos, resultando em uma redução das taxas de transmissão vertical do HIV.[1]

A transmissão vertical é responsável pela quase totalidade dos casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em crianças no Brasil. A transmissão pode ser reduzida para menos de 2 por cento com a administração de antirretrovirais desde a gestação, durante o parto e, para o recém-nascido, desde as primeiras horas do nascimento, combinada com a substituição do aleitamento materno pelo uso da fórmula infantil, na alimentação da criança.[2]

A identificação das gestantes infectadas pelo HIV é uma etapa fundamental na estratégia de prevenção da transmissão dessa infecção para os filhos dessas mulheres. Esta conduta hoje é referendada e obrigatória pelos pareceres do Conselho Federal de Medicina e pelo Ministério da Saúde do Brasil. O primeiro, que delega ao cidadão brasileiro a exercer a medicina no país quando de posse de todos os requisitos necessários, enquanto o segundo é responsável em traçar as políticas de saúde em nosso país. Ambos trabalham sob a forma de resoluções, sem poder de lei, mas com forte peso nas decisões judiciais quando demandadas.[2]

O trabalho de Ferezin et al[3] é claro em mostrar a relação que existe entre as principias infecções de transmissão vertical em nosso país. Os autores usaram o estado do Paraná, mas concluem que esta amostra pode ser aplicada para todo o Brasil. Entrevistaram 1 534 pacientes em 2010, e os resultados mostraram que 0,3% eram positivas para HIV, 0,5% para hepatite B, 1,1% susceptíveis a toxoplasmose, e somente 0,4% a rubéola.

Em São Paulo, uma amostra foi analisada com 14 mulheres, sendo 13 soropositivas para o HIV que engravidaram e tiveram pelo menos um filho no contexto da soropositividade e uma, soronegativa para o HIV e mãe adotiva de uma criança soropositiva, mostrou os seguintes resultados: não houve aconselhamento para a testagem de nenhuma mulher da amostra; as mulheres apresentaram, no geral, uma falta de identificação com o perfil de pessoas que podem se infectar com o HIV, sendo surpreendidas com o diagnóstico; oito pais apresentaram status sorológico desconhecido, sendo que três negaram-se à testagem; e uma dificuldade por parte das mulheres, para promoverem relações sexuais protegidas com o uso do preservativo masculino.[4]

Fora de nosso país, Santiago et al[5] na Espanha estudaram o perfil sorológico de mulheres estrangeiras, e entre 2007 e 2008 encontraram neste grupo de estudo constituído de 2 526 mulheres foram comparadas com 157 espanholas. No HIV nenhuma espanhola foi positiva e uma estrangeira (0,5%), na hepatite B foram 2% de positivos nas estrangeiras e 1,1% nas nativas.

Ainda fora do Brasil, Frischknecht et al[6] realizaram na Alemanha um levantamento, durante 1 ano, para saber qual o grau de rastreamento para as infecções com potencial de verticalidade na gestação. Os resultados mostraram falha em 1,66% na toxoplasmose, 2,77% na hepatite, 12,7% na sífilis e 30,5% no HIV. Os autores deste artigo criticam fortemente o não seguimento de rotinas pré-determinadas pelo Sistema de Saúde Alemão.

A detecção da positividade para o HIV, durante o trabalho de parto, por meio dos testes rápidos, fragiliza as mulheres e gera demandas específicas de cuidados. Este estudo objetivou analisar o cuidado profissional a mulheres com teste rápido positivo para HIV a partir do olhar de mulheres que tomaram conhecimento da positividade durante o trabalho de parto ou puerpério. Carneiro et al[7] realizaram estudo do tipo exploratório, com abordagem qualitativa, com dados coletados por meio de entrevista semiestruturada e analisados por meio da técnica de análise de discurso. Observou-se que as relações de cuidado às mulheres com teste rápido positivo para HIV se distanciam da integralidade, uma vez que se mantêm distantes e superficiais, sendo norteadas pelo modelo biomédico. A incorporação da perspectiva da integralidade nas ações de saúde exige reflexão por parte do(a)s profissionais, do(a)s gestor(a)s do sistema público de saúde, bem como a capacitação desse(a)s profissionais.

Uma das principias justificativas deste trabalho é a intensidade emocional que acontece quando uma mulher se descobre portadora do vírus HIV. Medeiros et al[8] realizaram pesquisa qualitativa, com o objetivo de conhecer a experiência de vida de mulheres gestantes/ puérperas a partir da descoberta da soropositividade para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Estudo realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley, na cidade de João Pessoa, Paraíba. O material foi colhido de com 12 participantes do estudo, no período de julho a setembro de 2012, utilizando-se a História Oral Testemunhal e discutido por meio da análise temática interpretativa.

Como resultado, observou-se que as mulheres pesquisadas expressaram sentimentos conflitantes, como morte e vida, alegria e tristeza, medo e incerteza. Conclui-se que este estudo torna-se de grande importância por ressaltar as experiências de vida das gestantes e puérperas soropositivas para HIV/AIDS, buscando ampliar a discussão quanto às formas de enfrentamento utilizadas por essas mulheres frente à descoberta da patologia.

Em 17 de dezembro de 2013, o Ministério da Saúde distribuiu a Portaria 29, que aprovava o Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção HIV em adultos e crianças. O texto deste manual dizia o seguinte:

"•" Considerando a necessidade de se criar alternativas para a ampliação do acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV, em atendimento aos princípios da equidade e da integralidade da assistência, bem como da universalidade de acesso aos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS);

•Considerando que a identificação dos indivíduos infectados pelo HIV é importante porque permite o tratamento, o acompanhamento precoce nos serviços de saúde e a melhora na qualidade de vida;

•Considerando que a definição do estado sorológico de um indivíduo infectado pelo HIV é fundamental para sua proteção, controle da infecção e da disseminação do vírus;

•Considerando que não existem testes laboratoriais que apresentem 100% (cem por cento) de sensibilidade e de especificidade, e que resultados falso-negativos, falso-positivos, indeterminados ou discrepantes podem ocorrer na prática diária entre os distintos testes;

•Considerando que existem vários fluxogramas estabelecidos de acordo com o avanço científico e com a experiência mundial consolidada, que permitem o diagnóstico correto da infecção pelo HIV, por meio da combinação dos diferentes testes disponíveis no mercado; e

•Considerando que para o diagnóstico da infecção pelo HIV faz-se necessária a avaliação conjunta da história clínica e do risco de exposição do indivíduo à infecção concomitantemente ao resultado laboratorial, que irá orientar as decisões e a conclusão diagnóstica. E ainda, que a ocorrência de resultados indeterminados ou falso-positivos é maior particularmente em gestantes e/ou portadores de algumas enfermidades autoimunes, resolve:

Art. 1º Aprovar o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, disponível no endereço eletrônico www.aids.gov.br, que contém os fluxogramas recomendados para diferentes cenários e situações que se adequem à pluralidade de condições e à diversidade de serviços de saúde públicos e privados.

§ único. O Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças será revisto semestralmente e atualizado à luz dos avanços científicos por um comitê composto por profissionais de notório saber.

Art. 2º Fica definido que as amostras podem ser de soro, plasma, sangue total, sangue seco em papel filtro, fluido oral ou de outros fluidos que tenham eficácia diagnóstica cientificamente comprovada.

§ 1º Todas as amostras devem ser coletadas e testadas em conformidade com o que é preconizado pelo fabricante do conjunto diagnóstico a ser utilizado.”

Esta justificativa nos coloca em posição clara e direta: a gestante tem que ser rastreada o mais cedo possível durante seu período gestatório. Este trabalho, nasceu de uma observação que a autora fez em seu período de internato, quando pode perceber que com alguma frequência as pacientes chegavam ao HCT sem saber seu estado sorológico para o vírus HIV.

Considerando esta normativa do Ministério da Saúde, alguma coisa deve estar errada. Com esta finalidade a autora deste trabalho procurou os dados reais no município de Teresópolis.

10. OBJETIVOS

O objetivo desse estudo é avaliar como está sendo feito o rastreamento das gestantes em pacientes atendidas no HCT.

11. METODOLOGIA

O trabalho consistiu em pesquisa de campo através de questionário, que após o termo de consentimento livre e esclarecido, que procurava saber duas questões: se a paciente foi testada para o vírus do HIV em sua gestação, e em que momento isto aconteceu.

Uma questão deve ser lembrada: nenhuma puérpera sai na nossa maternidade sem realizar o teste rápido, que quando positivo desencadeia a confirmação sorológica. Portanto também tomamos conhecimento das pacientes que não fizeram o exame em momento nenhum, e qual resultado final na gestação.

Estes resultados foram comparados com algumas variáveis epidemiológicas, permitindo um estudo descritivo e comparativo.

O questionário aplicado (abaixo apresentado), envolve outras 4 pesquisas de temas diferentes para facilitar a coleta de dados, aumentando assim as amostras de cada pesquisa.

Protocolo de pesquisa

Análise de alguns parâmetros obstétricos na enfermaria de Obstetrícia do HCT

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40

Número de gestações □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □

Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 □ entre 6 e 8 □ > 8

Toxoplasmose resultado do exame IgG _____ IgM _____

Recomendações preventivas ? □ sim □ não

Explicação do resultado □ sim □ não Tratamento se necessário □ sim □ não

Questionário sobre depressão puerperal

A- Avaliação do estado emocional:

1- Você tem vontade de chorar, sem motivos? (avaliar labilidade emocional)

[ ]sim [ ]não

2- Notou alteração no humor nas últimas 48h? (avaliar alteração de humor)

[ ]sim [ ]não

3- Ultimamente você se irrita facilmente? (avaliar irritabilidade)

[ ]sim [ ]não

4- Você se acha agressiva com algum familiar? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

5- Você se acha agressiva com seu acompanhante? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

6- Você se acha agressiva com algum profissional de saúde? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

7- Você se acha agressiva com o seu bebê? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

8- Você está se sentindo arrogante? (avaliar elação)

[ ]sim [ ]não

B- Avaliação dos fatores de risco:

1- Sua gravidez foi planejada? [ ]sim [ ]não

2- O pai de seu filho aceitou sua gravidez? [ ]sim [ ]não

3- Você e o pai de seu filho moram juntos? [ ]sim [ ]não

4- Sua família deu suporte emocional durante a gravidez? [ ]sim [ ]não

5- Existiram brigas, durante a gravidez, em sua residência? [ ]sim [ ]não

6- Você possui emprego? [ ]sim [ ]não

7- O pai de seu filho possui emprego? [ ]sim [ ]não

8- Você terminou o ensino fundamental? [ ]sim [ ]não

9- Você terminou o ensino médio? [ ]sim [ ]não

10- Você possui ensino superior? [ ]sim [ ]não

11- Seu filho nasceu de parto prematuro? [ ]sim [ ]não

1ª Testagem do HIV _____semanas de gestação

Sua gravidez foi planejada Sim ( ) Não ( )

Se não, foi bem aceita Sim ( ) Não ( )

Se não, aconteceram manobras abortivas Sim ( ) Não ( )

Diabetes

Pré-eclâmpsia

Prolongamento da gestação

Prematuridade

Abortamento

Anticoncepção antes de gestação não desejada

Pílula _____

Preservativo _____

Tabela _____

DIU _____

Nada _____

Data da aplicação do questionário _____

12. RESULTADOS

Entre 02/02 a 16/12 de 2016, nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 587 pacientes (66,62% do total dos partos, qualquer que fosse a via).

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal estão descritas na TABELA 1, com predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em seu 2º filho. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

TABELA 1 – Informações epidemiológicas e local do pré-natal das 587 pacientes

Características	**Número absoluto**	**percentual**
Estado civil		
Solteira	142	24,19
Casada	185	31,51
União estável	260	44,46
Idade materna		
< 18 anos	54	9,19
18 – 25	281	47,87
26 – 40	238	40,71
➢ 40 anos	14	2,38
Cor		
Branca	288	49,06
Não branca	299	50,93
Paridade		
Primigesta	197	33,56
Secundigesta	189	32,19

Tercigesta	106	18,05
➢ 3 gestações	95	16,18
Local do pré-natal		
Sistema Único de Saúde	315	53,66
Privado	97	16,52
UNIFESO	153	26,06

Em relação aos rastreamento do vírus HIV a TABELA 2 resume muito bem o comportamento das pacientes atendidas, para o parto, na maternidade do HCT. Como a cidade tem somente 2 maternidades, e a nossa é responsável por cerca de 90% dos atendimentos cirúrgicos em obstetrícia, podemos fazer uma ilação, que estes números refletem uma amostra quase populacional.

TABELA 2 – Resultados do inquérito sobre o rastreamento do vírus HIV

em pacientes que deram a luz na maternidade do HCT (587 pacientes em 2016)

Momento da sorologia	Números absolutos	Percentual
Sem cartão	19	3,23
Sem relato no cartão	13	2,21
Fez exame na hora do parto	30	5,11

Até 15 semanas de gestação	311	52,98
Entre 16 e 25 semanas	153	26,06
Mais de 25 semanas	91	15,50

Os resultados mostram que 10,55% das pacientes não teve o contato com o exame do HIV, que 41,56% fez o exame tardiamente, colocando em risco o resultado do tratamento, e que somente 52% fez o exame como é preconizado pelo Ministério da Saúde.

13. DISCUSSÃO

O primeiro ponto que colocamos nesta discussão é a falta de conhecimento que a jovem brasileira tem sobre o HIV. Aliás parece ser fator primordial na América Latina, com raras exceções em pontos onde o nível cultural e social é comparável com os países de primeiro mundo.

Para comprovar este fato usamos trabalho de Gómes-Camargo et al[9] investigaram em universidade estatal na Colômbia, a saúde e os conhecimentos sexuais de um grupo de alunas. Os resultados que para um grupo de idade média de 20 anos, sendo a maioria proveniente de zona urbana, a maioria heterossexual e com primeira relação sexual por volta de 18 anos, somente 11% usava o preservativo, e que se destacava a desinformação sobre transmissão do vírus, com muito baixa taxa de realização do exame Elisa para HIV.

Neste grupo 12% engravidou, 21% sofreu violência sexual e os autores concordam coma a literatura que preconiza que medidas fortes de educação sexual sejam implementadas no segundo grau ou na entrada na universidade.

Em nosso país acontece a mesma situação, mas com uma diferença, estas ações devem ser implantadas no início do segundo grau, pois deixar o momento do 3º grau é extremamente tardio. Podemos observar em nosso grupo de estudo que somente 52% fez o exame. Mesmo que o profissional tenha se esquecido, ela poderia ter exigido o exame.

A prática do aconselhamento desempenha um papel importante no diagnóstico da infecção pelo HIV, bem como na qualidade da atenção à saúde. Contribui para a promoção da atenção integral, possibilitando avaliar vulnerabilidades e riscos com a consideração das especificidades de cada usuário ou segmento populacional. O aconselhamento necessita cuidar dos aspectos emocionais, tendo como foco a saúde sexual, a saúde reprodutiva, avaliação de vulnerabilidades e Direitos Humanos.[1]

Atualmente, é uma estratégia que se insere em vários momentos do atendimento e em diversos contextos dos serviços no SUS, inclusive no pré-natal e no parto. O aconselhamento se fundamenta na interação e na relação de confiança que se estabelece entre o profissional e o usuário. Logo, o papel do profissional sempre é o da escuta sobre as preocupações e as dúvidas dos usuários. Para tanto é necessário que haja, por parte do profissional, o desenvolvimento de habilidade para a realização de perguntas sobre a vida íntima das pessoas, com a finalidade de propor questões que facilitem a reflexão e a superação de dificuldades, a adoção de práticas seguras e a promoção da qualidade de vida.

Para que todos esses objetivos sejam alcançados, é fundamental que, durante todo o atendimento, a linguagem utilizada seja acessível ao usuário. A integralidade, subjetividade e compreensão dos diversos contextos de vulnerabilidades são elementos fundamentais para a abordagem de redução de riscos. No entanto, as equipes de saúde ainda sentem dificuldades na abordagem de questões relativas à sexualidade, percebendo-se intervenções que não atendem plenamente as necessidades específicas das pessoas, tendo em vista os contextos de vulnerabilidade onde se encontram inseridas.[1] Podemos entender também que uma capacitação mais aprofundada deveria ser proposta aos profissionais de saúde par que “se lembrem” de pedir o exame, usando inclusive de estratégias impositivas para a continuação do pré-natal.

Essa lacuna traz como consequência dificuldades no acolhimento às necessidades específicas da mulher na circunstância de pré-natal, parto e puerpério, e de promoção da sua saúde integral. Para compreender o caminho que as mulheres percorrem em direção à infecção pelo HIV, sífilis, ou outra DST, é necessário aperfeiçoar a escuta e a abordagem dos profissionais de saúde a esse segmento, respeitando suas especificidades biológicas, psicossociais e culturais.[1]

Em tese de mestrado realizada no Brasil e apresentada no Rio de Janeiro, Santos[2] chegou às seguintes conclusões: a aceitação do teste anti-HIV no pré-natal e no momento do parto é alta e a oferta é o principal fator associado à realização do teste. As chances de as mulheres não

brancas e com baixa escolaridade receberem a oferta do teste no pré-natal é significativamente mais baixa quando comparadas às mulheres brancas e com maior escolaridade. Conhecer a importância do teste anti-HIV para a prevenção da transmissão vertical do HIV e ter frequentado um número maior de consultas de pré-natal também se mostraram associados à maior chance de receber a oferta do teste. A proporção de mulheres que chega ao parto sem conhecer sua situação sorológica, apesar de terem recebido cuidados de pré-natal, variou significativamente entre as cidades estudadas, apresentando maior cobertura nas cidades localizadas na Região Sul e Sudeste.

Não está documentado em nosso material mas sabemos que neste grupo, o número de consultas foi adequado (mais de 6 pela Organização Mundial de Saúde). Portanto acontece a oportunidade de se solicitar o exame. Por que não?

Com o objetivo de identificar os fatores associados ao tempo entre o nascimento e o início da amamentação em mães, especialmente no momento do resultado do teste rápido anti-HIV na internação para o parto, Possoli et al[10] em estudo de coorte com 932 parturientes que fizeram teste rápido anti-HIV na internação para o parto e hospitais Amigo da Criança no estado de São Paulo demonstraram que as curvas de sobrevida não foram homogêneas entre eles, o que feriu o princípio de proporcionalidade de riscos, os dados foram desmembrados em dois grupos segundo o tempo mediano de início de aleitamento materno ao nascer em mulheres submetidas ao teste rápido anti-HIV.

Hospitais com tempo mediano de até 60 minutos foram considerados como hospitais de início precoce do aleitamento materno e hospitais com tempo mediano superior foram considerados como hospitais de início tardio do aleitamento materno ao nascer.

Foram fatores de risco comuns aos hospitais com início precoce e tardio do aleitamento materno ao nascer: parto cesáreo [RR = 1,75 (IC95%:1,38-2,22); RR = 3,83 (IC95%:3,03-4,85)] e resultado do teste rápido após o parto [RR = 1,45 (IC95%:1,12-1,89); RR = 1,65 (IC95%:1,35-2,02)], respectivamente; e nos hospitais com início tardio de aleitamento materno ao nascer: iniciar o pré-natal no terceiro trimestre (RR = 1,86 (IC95%:1,16-2,97).

Já na cidade do Rio de Janeiro, Araújo et al[11] concluíram que o início do aleitamento materno vem sendo postergado, mesmo em Hospitais Amigos da Criança, quando os resultados do teste rápido anti-HIV solicitados na maternidade não estão disponíveis no momento do parto.

Através entrevista semiestruturada, e, para a análise dos dados qualitativos, optaram por utilizar o Discurso do Sujeito Coletivo. Como resultados, puderam perceber que na área de ginecologia e obstetrícia, a oferta de testes anti-HIV ainda é muito baixa, acontecendo na maior parte dos casos devido ao pré-natal conduzido de forma incorreta. Os autores concluem que as pessoas não se sentem vulneráveis ao HIV, e julgam não apresentar comportamentos de risco, e por muitas vezes desconhecerem a forma de transmissão da doença.

Pereira et al[12] identificaram as estratégias que os profissionais de saúde devem utilizar para auxiliar na adesão ao tratamento de gestantes soropositivas para o HIV em centro de testagem no sul do país no ano de 2010. Os resultados apontaram como estratégias ações de acolhimento, visando a inclusão dessas gestantes no serviço e a aproximação com a equipe; a realização de atividades grupais e a busca ativa das faltosas, respeitando sua autonomia e preservando seu sigilo. Conclusão: o manual do Ministério da Saúde deve ser respeitado e seguido.

Uma discussão interessante seria a determinação de alguns preditores que levam à mulher não conhecer seu estado sorológico para o HIV antes do início da gestação. Soares et al[13] procuraram levantar estes dados na cidade do Rio de Janeiro. O objetivo foi analisar estes fatores, com a entrevista de 837 puérperas. A prevalência do desconhecimento do estado sorológico foi de 32%, e os principais fatores de risco foram baixa escolaridade, baixa renda, mais de um parceiro no último ano, inicio tardio do pré-natal e baixo numero de consultas, sendo este último o mais prevalente.

Na cidade de Campos dos Goytacazes, Fernandes et al[14] investigaram as dificuldades de se reduzir a taxa de transmissão vertical do HIV. Estudo de coorte, com acompanhamento médico de gestantes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV e de seus bebês, atendidos no Serviço Municipal de Atendimento Especializado de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, no período de janeiro de 2004 a abril de 2007, foram obtidas informações relativas às variáveis de exposição e desfecho a partir dos prontuários; determinação de frequências das variáveis e análise bivariada entre os fatores de exposição e o desfecho; cálculo de riscos relativos de transmissão materno-infantil do HIV associados às variáveis de exposição, com intervalo de confiança de 95 por cento; e avaliação de significância estatística de associações de risco.

Foram obtidos os seguintes resultados a partir de 78 binômios, sendo de 7,7% a taxa de transmissão materno-infantil. As variáveis que mostraram associações estatisticamente

significantes foram: a não utilização de antirretrovirais para profilaxia ou tratamento na gestação (RR = 21,00; IC95 por cento 2,64-166,74, p = 0,001); e o diagnóstico materno após a gestação (RR = 6,80; IC95 por cento 1,59-29,17, p = 0,025). Novas gestações em mulheres com outros filhos já expostos ao HIV ocorreram em 19,12 por cento dos casos.

A principal conclusão foi que não houve redução da taxa de transmissão materno-infantil do HIV no período de 2004-2007 em relação ao triênio anterior. Foram caracterizados como obstáculos determinantes desta não redução: a baixa cobertura pela testagem anti-HIV no pré-natal, impossibilitando tratamento ou profilaxia materna eficiente; e o uso incorreto do teste rápido na admissão para o parto.

Infelizmente podemos notar que em vários lugares do planeta, a testagem durante o pré-natal não é 100%, levando ao diagnóstico no momento do parto. Desta forma poderá ser tardio, como descreve Veloso et al[15] em seu trabalho realizado comparando duas grandes cidades brasileiras, com objetivo de ratificar a testagem rápida para o HIV entre gestantes na admissão à maternidade e de intervenções para reduzir a transmissão perinatal do HIV.

A amostra de conveniência de mulheres que desconheciam sua situação sorológica para o HIV quando admitidas para o parto em maternidades públicas do Rio de Janeiro, RJ, e de Porto Alegre, RS, entre março de 2000 e abril de 2002. As mulheres foram aconselhadas e testadas com teste rápido. A infecção pelo HIV foi confirmada pelo algoritmo brasileiro para o diagnóstico da infecção pelo HIV. A transmissão intra-útero foi determinada pelo PCR-DNA-HIV. Foram realizadas análises de risco entre estas gestantes/puérperas.

Os resultados mostraram uma prevalência de HIV entre as mulheres de 6,5% (N=1.439) em Porto Alegre e 1,3% (N=3.778) no Rio de Janeiro. A maioria foi testada durante o trabalho de parto em Porto Alegre e no pós-parto, no Rio de Janeiro. Todos os recém-natos (144) receberam ao menos a profilaxia com zidovudina oral, exceto um em cada cidade. Foi possível evitar qualquer exposição ao leite materno em 96,8 % e 51,1 % dos recém-natos em Porto Alegre e no Rio de Janeiro, respectivamente.

A zidovudina injetável foi administrada durante o trabalho de parto para 68,8 % dos recém-natos em Porto Alegre e 27,7% no Rio de Janeiro. Entre aqueles com amostras de sangue coletadas até 48 horas do nascimento, a transmissão intra-útero foi confirmada em quatro casos no Rio de Janeiro (4/47) e em seis casos em Porto Alegre (6/79). Os autores concluem que o

diagnóstico na gestação seria muito mais efetivo, e provavelmente a transmissão vertical seria evitada.

Veloso et al[16] apresentaram trabalho com material significativo colhido em 12 cidades brasileiras, com 2 234 puérperas. Amostras probabilísticas foram selecionadas independentemente por cidade, entre puérperas que compareceram a pelo menos uma visita pré-natal. Foram coletados dados sociodemográficos, informações sobre cuidado pré-natal e acesso a intervenções de prevenção do HIV durante a gravidez corrente, com a utilização de um questionário. Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas para verificar os efeitos independentes das covariáveis na oferta e realização do teste anti-HIV. Os dados foram coletados no período de novembro de 1999 a abril de 2000.

Os resultados mostraram que a oferta do teste anti-HIV foi positivamente associada a: conhecimento prévio sobre a prevenção da transmissão materno-infantil do HIV; maior número de visitas pré-natal; maior nível de escolaridade e ter cor da pele branca. A taxa de aceitação do teste anti-HIV foi de 92,5 por cento. Os autores concluíram que a disseminação da informação sobre prevenção da transmissão materno-infantil do HIV pode contribuir para aumentar a cobertura da testagem anti-HIV durante a gravidez. Mulheres não brancas com menores níveis educacionais devem ser priorizadas. Estratégias para aumentar a participação de populações vulneráveis ao cuidado pré-natal e a sensibilização de trabalhadores de saúde são de grande importância.

Várias são as estratégias que devem ser tentadas para maior adesão a testagem para o HIV no pré-natal. Pereira et al[17] propuseram estratégias que os profissionais utilizam para auxiliar na adesão a testagem de gestantes para o vírus da Imunodeficiência Humana. Trata-se de uma pesquisa exploratória, descritiva de caráter qualitativo desenvolvida com dez profissionais que atuam em um Centro de Testagem e Aconselhamento no sul do Brasil. Os dados, coletados no período de maio de 2010 por meio de entrevistas semiestruturadas, foram submetidos à análise temática. Os resultados apontaram como estratégias ações de acolhimento, visando a inclusão dessas gestantes no serviço e a aproximação com a equipe; a realização de atividades grupais e a busca ativa das faltosas, respeitando sua autonomia e preservando seu sigilo. A conclusão é que a atenção é primordial.

Souza et al[18] em trabalho descritivo realizado no estado de Minas Gerais entre 2004 e 2013, observaram que entre as 33 pacientes tratadas com protocolo para HIV em gestantes, mas que

entraram na gestação sabendo seu estado sorológico, nenhuma apresentou transmissão vertical. No grupo 13 mulheres que só descobriram esta positividade na gestação aconteceu um caso positivo, mesmo com o mesmo tratamento administrado.

Nosso material está resumido na Tabela 2, e as possibilidades discutidas ao longo deste trabalho. Destes conceitos chegamos as nossas conclusões.

14. CONCLUSÕES

Com os resultados de nossa pesquisa, concluímos que o Protocolo de Combate ao HIV do Ministério da Saúde não é cumprido em nossa cidade, sem, no entanto, descobrirmos quais os responsáveis por esta ação inadequada. Para isso nossas recomendações continuam a ser às do Ministério que são apresentadas resumidamente abaixo.

Apresentação e acolhimento:
•Assegurar um mínimo de privacidade;
•Destacar o objetivo do atendimento;
•Reforçar a garantia do sigilo;
•Estimular a fala da gestante, identificando fatores de vulnerabilidade e risco.
•Busca ativa

Neste momento é necessário considerar:
•Os conhecimentos assimilados sobre a infecção pelo HIV/aids e outras DST;
•Práticas sexuais com e sem proteção (tipos de vínculo com parceria sexual, orientação e práticas sexuais, dificuldades no uso de preservativo);
•Contextos de vulnerabilidades;
•Uso de drogas (tipo e formas de uso, contextos de utilização, hábitos dos parceiros, dificuldades no uso de preservativos sob efeito de álcool e outras drogas);
•Histórico de DST;
•A possibilidade de “janela imunológica”.

15.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 180 p.
2. Santos VGV. A testagem anti-HIV na prevenção da transmissão vertical: avaliação do pré-natal e no momento do parto. 2015;Tese de Mestrado,xv,144p.Rio de Janeiro.
3. Ferezin RI, Bertolini DA, Demarchi IG. Prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatite B, toxoplasmose rubéola em gestantes do noroeste paranaense. Ver Bras Ginecol Obstet;35(2):66-70.2013
4. Souza SR. Transmissão vertical do HIV no Estado de São Paulo, Brasil: a perspectiva das mulheres. Tese Mestrado,2011. São Paulo.113 p.
5. Santiago B, Sainz T, Munoz M et al. Perfil sorológico em gestantes extrangeiras frente a VHI, VHB, vírus da rubéola, Tohoplasma gondii, Treponema Pallidum y Trepanossoma cruzi. 2012;30(2):64-9.
6. Frischknecht F, Sell W, Trummer I et al. Serological testing for infectious diseases in pregnant women: are the guidelines followed? Swii Med Wkly.2011;140:13138.
7. Carneiro AJS, Coelho EAC. Integralidade do cuidado na testagem anti-HIV: um olhar das mulheres. Ver Bras Enfermag.2013;66(6):887-92.
8. Medeiros APD, Silva AVS, Moraes MN et al. A experiência da soropositividade para grávidas com HIV/AIDS: preconceito, dor, trauma e sofrimento pela descoberta Rev. enferm. UERJ.2015;23(3):362-36.
9. Gómez-Camargo DE, Ochoa-Diaz MM, Canchila-Barrios CA et al. Salud sexual y reproductiva en estudiantes universitários de una instituicion pública. 2014.Rev Salud Publica (Bogota);16(5): 674-686.
10. Possoli GT, Carvalho ML, Oliveira MIC. Testagem do HIV na maternidade e o início do aleitamento materno: uma análise de sobrevida. J Pediatr.2015;91(4):397-404.
11. Araujo CLF, Aguiar OS, Santos GKA et al. A testagem anti-HIV nos serviços do município do Rio de Janeiro. Esc Anna Nery Ver Enferm. 2014;18(1):82-9.
12. Pereira FW, Kleinubing REinloft IS, Gomes GC et al. Estratégias para a adesão ao tratamento de gestantes soropositivas ao vírus da imunodeficiência humana / Estrategias para la adherencia al tratamiento a las mujeres embarazadas VIH-positivas al virus de inmunodeficiencia humana. 2015.Rev. pesqui. cuid. fundam. (Online); (3):2796-2804.
13. Soares ML, Oliveira MIC, Fonseca VM et al. Preditores do desconhecimento do status sorológico de HIV ao teste rápido anti-HIV na internação para o parto. Cienc. Saúde Coletiva.2013;18(5):1313-20.
14. Fernandes RCSC, Ribas GF, Pires e Silva D et al. Desafios operacionais persistentes determinam a não redução da transmissão materno-infantil do HIV. J Pediatr.2010;86(6):503-508.
15. Veloso VG, Bastos FI, Portela MC et al. HIV rapid testing as a key strategy for prevention of mother-to-child transmission in Brazil / Teste rápido para o HIV como estratégia de prevenção da transmissão vertical no Brasil. Rev Saude Publica.2010;44(5): 803-811.

16. Veloso VG; Portela MC; Vasconcellos MT et al. HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors / Testagem anti-HIV em mulheres grávidas no Brasil: taxas e preditores. Rev Saude Publica.2008;42(5): 859-867.
17. Pereira FW, Kleinubing RE, Ilha SG, et al. Estratégias para a adesão ao tratamento de gestantes soropositivas ao vírus da imunodeficiência adquirida. Ver Pesq Cuid Fundam.2015;7(3):2796-804.
18. Souza CP, Piantino CB, Queiroz CA et al. Incidência de transmissão vertical do HIV entre gestantes soropositivas cadastradas em um serviço de referência regional. Rev. pesqui. cuid. fundam. (Online).2016;8(2):4526-4537.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Dietas Livre de Glúten e Caseína no Autismo: Uma Revisão Sistemática

Gluten and Casein- Free Diets in Autism: A Systematic Review

Juliana Donella Moraco

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em Medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– Unifeso – no ano de 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

TERESOPOLIS – RJ

2017

Resumo

Introdução: O autismo é um transtorno invasivo do desenvolvimento que cursa com prejuízos na interação social, habilidades de comunicação e imaginação. Uma hipótese sobre sua etiologia que vem ganhando espaço nos últimos anos se refere a sobrecarga do sistema opioides. O glúten e a caseína provocam altos níveis de peptídeos bioativos no organismo, que podem produzir um efeito tipo opioide e contribuir com os sintomas comportamentais observados no TEA.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo explanar e justificar os efeitos benéficos de uma dieta livre de glúten e caseína (LGLC) no comportamento de pacientes portadores do transtorno do espectro autista (TEA) fornecendo uma revisão de literatura sobre o uso da dieta LGLC em

indivíduos com TEA e avaliar a eficácia da dieta restritiva como uma alternativa adjuvante para o tratamento do transtorno.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura científica publicada nos últimos 10 anos sobre os efeitos da isenção do glúten e da caseína em pacientes portadores do transtorno do espectro austista utilizando as bases de dados Scielo, Google acadêmico, Pubmed, entre outros. Foram incluídos para a revisão os artigos publicados entre 2007 e 2017.

Resultados: A avaliação dos resultados da pesquisa resultou em onze artigos, incluindo estudos experimentais, relatos de casos e estudos observacionais publicados nos últimos 10 anos.

Conclusão: O autismo não tem biomarcadores ou testes específicos, portanto os resultados são sempre subjetivos, baseados em formulários e relatos de pais, cuidadores, médicos e outros profissionais. Os resultados dos estudos sugerem que é possível melhorar ou mesmo eliminar os sintomas do autismo com a implementação de uma dieta isenta de glúten e caseína, como uma alternativa de tratamento simples, de baixo custo e amplamente aceita.

Descritores: autismo, autism, glúten, gluten, caseína, casein, gluten-free, casein-free

Abstract

Introduction: Autism is an invasive developmental disorder that affects social interaction, communication skills, and imagination. The theory of excess opioid peptides has been gaining ground in recent years to explain the disorder etiology. The consumption of gluten and casein cause high body levels of bioactive peptides, which can produce an opioid-like effect and contribute to the behavioral symptoms observed in ASD.

Aims: This paper aims to explain and justify the beneficial effects of a gluten and casein-free diet (GFCF) in patients with autism spectrum disorder behaviour providing an overview of the use of GFCF diet and assess the efficacy of the restrictive diet as an adjuvant alternative for the treatment.

Methods: A review of the scientific literature published in the last 10 years about the effects of the gluten and casein exemption in patients with STS was carried out by using the databases Scielo, Google academic, Pubmed, amongst others. Articles published between January 2007 and February 2017 were included for the review.

Results: Evaluation of search results yielded eleven articles, including experimental studies, case reports, and observational studies published during the last 10 years. **Conclusion:** Autism does not have specific biomarkers or tests, so the results are always subjective, based on forms and reports from parents, caregivers, doctors and other professionals. The results of the estudies suggests that it is possible to improve or even eliminate the symptoms of autism with the implementation of a gluten-free and casein-free diet, as a simple, low cost and widely accepted treatment alternative.

Keywords: autismo, autism, glúten, gluten, caseína, casein, gluten-free, casein-free.

1. INTRODUÇÃO

O autismo é um transtorno invasivo do desenvolvimento que ocorre durante os três primeiros anos de vida e manifesta prejuízos na interação social, habilidades de comunicação e imaginação. É comum a presença de comportamentos estereotipados, atividades e interesses limitados.

Sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, despertando maior interesse de médicos, pesquisadores e pais em buscar alternativas mais eficazes para o tratamento[1, 2].

Recentemente, o transtorno do espectro autista (TEA) expandiu-se de uma condição unicamente psiquiátrica para um distúrbio inflamatório sistêmico que inclui trato gastrintestinal, cérebro, sistema imunológico e metabolismo proteico[3]. Entre outras hipóteses, postulou-se que a sobrecarga do sistema opioides teria papel na etiologia do TEA. O glúten e a caseína provocam altos níveis de peptídeos bioativos no organismo, que podem produzir um efeito tipo opioide e contribuir com os sintomas comportamentais comumente observados no TEA[4].

Há evidências de que os alimentos que contêm caseína e glúten devem ser eliminados da dieta. Em estudos bem conduzidos, até 80% dos pacientes com TEA apresentaram redução de intensidade e frequência dos sintomas gastrintestinais e melhora comportamental com redução da agressividade e do comportamento autodestrutivo, sociabilidade, atenção, fala e estereotipias após exclusão dietética dessas substâncias[5].

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo fornecer resultados de estudos e relatos sobre os benefícios comportamentais adquiridos por pacientes autistas após a instituição de uma dieta livre de glúten e caseína (LGLC) visando apresentar a restrição dietética como possível adjuvante no tratamento de indivíduos com TEA. Serão explanadas alterações metabólicas e funcionais do sistema gastrintestinal comumente presentes em autistas, além do metabolismo e a ação dos peptídeos derivados do glúten e da caseína no sistema nervoso central.

3. MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura científica publicada nos últimos 10 anos sobre os efeitos da isenção do glúten e da caseína em pacientes portadores de TEA. Foram consultados livros, periódicos, revistas e sites de pesquisa como Scielo, Google acadêmico e Pubmed, nas línguas inglesa e portuguesa.

Foram utilizadas as palavras-chave: autismo, autism, espectro autista, autism spectrum, tratamento, treatment, food allergies, opióides, opioids, glúten, gluten, caseína, casein, gluten-free, casein-free, espectro autista e autistic spectrum.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 HISTÓRICO

O termo autismo, do grego “autós”, significa “em si mesmo” e foi utilizado pela primeira vez em 1911 pelo psiquiatra Eugen Bleuer. Entretanto, muito antes disso, desde a antiga Mesopotâmia, podem ser encontrados relatos na literatura nos quais é possível a identificação de comportamentos compatíveis com sintomas autísticos[6].

Bleuler utilizou o termo “autismo infantil” para delinear mais um dos sintomas da esquizofrenia: a perda de contato com a realidade e dificuldade ou impossibilidade de comunicação dos pacientes esquizofrênicos[9,10]. Décadas depois, o pesquisador Leo Kanner se aproximaria mais do atual conceito de autismo, descrevendo uma "incapacidade de relacionar-se", além de respostas incomuns ao ambiente como maneirismos motores estereotipados, resistência a mudanças ou insistência na monotonia[7].

Durante o mesmo período, o pediatra vienense Hans Asperger descrevia, em um artigo publicado em 1944, casos de “Psicopatia Autística da Infância”. Segundo Asperger, algumas das crianças estudadas possuíam grandes talentos como habilidade matemática e científica, impressionante memória, pensamentos criativos e originais e capacidade de auto-avaliação objetiva, mas suas relações sociais e emoções se mostravam deficientes. Em homenagem ao pediatra, é dado o nome Síndrome de Asperger a variante mais leve do autismo[7,8,9].

As primeiras edições do principal e mais utilizado manual de classificação de doenças, o CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças), não fazem qualquer menção ao autismo. A oitava edição o traz como uma forma de esquizofrenia, e somente a nona agrupa-o como psicose infantil. A Associação Americana de Psiquiatria (APA), apenas em 1980, reconheceu o autismo como um transtorno distinto dos previamente conhecidos e introduziu

no DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) uma nova classe de transtornos: os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TIDs)[10].

4.2 CONCEITO

No DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), publicado em 2013, houve significativa mudança na classificação dos Transtornos Globais do Desenvolvimento que no DSM-IV incluíam o Autismo, Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Asperger e Rett. Esses diagnósticos foram absorvidos por um único, o Transtornos do Espectro Autista.

O Transtorno do Espectro autista determina complexas desordens do desenvolvimento neurológico com déficits em dois domínios principais:

1) Déficits de comunicação social: isolamento ou comportamento social impróprio, indiferença afetiva, pobre contato visual, falta de empatia social;

3) Padrões de comportamento/interesses restritos e repetitivos: resistência a mudanças, apego excessivo a determinados objetos, estereotipias motoras como balançar-se, bater palmas, andar em círculos ou na ponta dos pés[11].

4.3 PREVALÊNCIA

Estudos mais recentes apontam que, em média, existe 1 criança autista a cada 68, ocupando o terceiro lugar entre os distúrbios mais comums do desenvolvimento infantil, atrás das malformações congênitas e da Síndrome de Down. O sexo masculino é mais afetado nas proporções de 3,5 a 4 crianças para cada uma do sexo feminino[12].

No Brasil, não há dados epidemiológicos confiáveis. Levando em consideração a incidência mundial, estima-se que em 2010 havia cerca de 500 mil pessoas portadoras do transtorno do espectro autismo em nosso país[13].

4.5 ETIOLOGIA

Por tratar-se de um distúrbio heterogêneo com graus variados de severidade, espectro de apresentações e manifestações clínicas, acredita-se que mecanismos genéticos e ambientais estejam envolvidos em sua etiologia[14].

Pelo menos 10 a 15 genes diferentes devem interagir para levar a um fenótipo de autismo. A significativa predominância do sexo masculino sugere a existência de genes causadores localizados no cromossomo X. Mutações espontâneas também parecem ter influência na etiologia do transtorno, uma vez que foi apontada associação entre a idade avançada da mãe ou do pai a aumento do risco de terem filhos com o distúrbio[15.]

Fatores ambientais como a exposição materna em período pré-natal ou no início do pós-natal a infecções virais e medicamentos como ácido valpróico ou talidomida e controversos gatilhos ambientais como a exposição ao vírus da varicela, rubéola e caxumba, além da vacina tríplice viral também são listados, em menor grau, como possíveis causas para o desenvolvimento do autismo[15,16].

5. O SISTEMA OPIOIDES ENDÓGENO

O sistema opioides endógeno é um complexo sistema formado por receptores e seus peptídeos ligantes distribuídos por todo sistema nervoso central e tecidos periféricos, como o sistema imune, cardiovascular, endócrino e trato gastrintestinal. Esse sistema regula diversas respostas fisiológicas, como a transmissão da nocicepção, atividade cardiovascular e ciclo circadiano, sendo essencial na homeostase e sobrevivência do organismo. O sistema opioides também regula os níveis de ansiedade, depressão, perfil locomotor, memória e comportamento, além de contribuir para o desenvolvimento do sistema nervoso central, pois tem papel na proliferação, migração e diferenciação celular cerebral[17].

Existem diferentes receptores opioides, sendo os mais estudados os receptores μ (mu), δ (delta) e k (kappa), que são acoplados a proteínas-G, e os principais peptídeos opioides são as encefalinas, endorfinas e dinorfinas. Os receptores opioides, quando ativados por seus peptídeos ligantes, sofrem mudanças conformacionais que levam a inibição da adenil-ciclase e, como consequência, a redução intracelular da concentração do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e da liberação de neurotransmissores[18.]

6. EXCESSO DE OPIOIDES

Diversos estudos identificaram elevadas concentrações de peptídeos, aminoácidos e metabólitos derivados do catabolismo protéico em amostras de urina e outros fluidos corporais de indivíduos autistas. Com essas evidências, teorias que relacionam metabolismo protéico e autismo foram postuladas. Entre elas, a teoria do excesso de peptídeos opioides vem ganhando espaço e adeptos na área científica.

Em 1979 Dr. Jaak Panksepp observou que animais expostos a drogas opioides desenvolviam comportamento semelhante ao observado em crianças autistas e sugeriu que peptídeos incompletamente digeridos atravessariam a barreira intestinal e atingiriam o sistema nervoso central, agindo como opioides e provocando os sintomas do autismo[19].

A administração de substâncias opioides em ratos altera o tamanho de estruturas específicas do cérebro relacionadas ao comportamento, achado comumente encontrado em exames de ressonância magnética do cérebro de autistas. Também foi observado que opioides sintéticos e as β-casomorfinas (peptídeos derivados da caseína) induzem a ataques epiléticos. A prevalência de epilepsia é maior em autistas quando comparado a indivíduos saudáveis[20].

Em 1980, o estudioso Dohan levantou a hipótese, pela primeira vez, de que peptídeos derivados do trigo e do leite estariam associados à etiologia da esquizofrenia[21]. Estudos posteriores comprovaram a capacidade dos peptídeos derivados do leite e trigo de atravessar a barreira hematoencefálica e afetarem a transmissão de impulsos nervosos do cérebro, agindo como opioides[21-27].

7. PEPTÍDEOS OPIOIDES DERIVADOS DE ALIMENTOS

Algumas proteínas de alimentos de origem animal (ex. peixe, leite e ovo) e vegetal (ex. espinafre, soja e trigo), após sofrerem hidrólise, formam peptídeos bioativos que exercem diversas funções fisiológicas: antioxidante, hipocolesterolêmica, bioconservação de íons (ex. Fe, Ca e Zn), antimicrobiana, antitrombótica, anti-hipertensiva, imunomoduladora e opioide[28]. Os peptídeos bioativos com ação opioide de origem alimentar são chamados exorfinas e podem ter ação agonista ou antagonista nos receptores endógenos.

O glúten corresponde a 80% do total de proteínas do trigo. As exorfinas derivadas do glúten são formadas a partir da hidrólise enzimática, durante a digestão no intestino. Quando a permeabilidade intestinal está aumentada, como comumente acontece nos autistas, as exorfinas podem atravessar a parede intestinal, penetrar na corrente sanguínea, no sistema nervoso central e atuar como opioides [29].

Foram identificados quatro peptídeos opioides (exorfinas) derivados do glúten: A4, A5, B4 e B5. O peptídeo B5 é a exorfina de origem alimentar mais potente, possivelmente devido a sua estrutura similar a encefalina. Estudos *in vivo* com animais mostram que esse peptídeo possui elevada capacidade de modificar a neurotransmissão[30,31].

As proteínas do leite de vaca, ovelha, búfala e seus derivados compreendem duas frações: as caseínas (80% do total de proteínas no leite bovino) e proteínas do soro (20%). As exorfinas derivadas da caseína e das proteínas do soro podem produzir analgesia e alterar o comportamento social. Estudos que visavam quantificar as exorfinas presentes no sangue após a ingestão de leite falharam em sua detecção em humanos adultos. Entretanto, os resultados são discrepantes quando analisados indivíduos com doença celíaca, autismo, esquizofrenia, depressão e psicose pós-parto, sendo identificados níveis elevados de β-casomorfinas (peptídeo derivado da caseína) na urina e sangue, indicando que podem atravessar a barreira intestinal quando há alteração da permeabilidade da parede. Os peptídeos derivados da caseína possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, embora o mecanismo envolvido não tenha sido totalmente elucidado[32].

8. MECANISMOS ENVOLVIDOS

É possível evidenciar a ação dos peptídeos opioides sobre o sistema nervoso central de autistas, mas o mecanismo de ação pelo qual exercem tais alterações não é totalmente conhecido. Acredita-se que 3 principais mecanismos são implicados: aumento da permeabilidade intestinal, redução da produção de proteases e alterações da resposta imunológica.

8.1 AUMENTO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL

A prevalência de sintomas gastrintestinais em crianças autistas é de 46-76%, enquanto crianças com desenvolvimento normal apresentam taxas de 10-30%. Os sintomas mais comuns são: constipação, diarréia, dor abdominal, vômitos frequentes, intolerância alimentar, gases, padrão anormal das fezes e refluxo gastresofágico[33].

Entre as anormalidades do trato gastrintestinal em autistas, destacam-se: processos inflamatórios do intestino, elevada colonização de bactérias do gênero Clostridium e sensibilidade a alimentos. Todos estes fatores contribuem para aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, que permite a passagem das substâncias opioides do lúmen do intestino para a corrente sanguínea[33,34].

Além das patologias que conhecidamente aumentam a permeabilidade intestinal, pacientes autistas que não manifestam doenças do trato digestório também apresentam maior permeabilidade intestinal do que crianças com desenvolvimento típico[35]. O achado suporta a teoria de que a elevada permeabilidade da parede intestinal de autistas seria uma condição intrínseca do transtorno não relacionada à patologias do trato digestório[22].

8.2 ALTERAÇÕES NA PRODUÇÃO DE ENZIMAS

Analisando fluidos de autistas (urina, sangue e líquido cefalorraquidiano) foram encontrados resíduos de aminoácidos derivados da dieta com uma estrutura rica em prolina. Esse fato indica que autistas provavelmente apresentam deficiência da enzima dipeptidil peptidase IV (DPPIV), uma protease encontrada na borda em escova intestinal essencial para a hidrólise de peptídeos que possuem o aminoácido prolina ou alanina[36]. Os peptídeos que não sofrem hidrólise devido a deficiência enzimática se acumulam no lúmen e utilizam-se de vias alternativas entre os enterócitos para alcançar a corrente sanguínea.

8.3 ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Crianças autistas são mais susceptíveis a diversas infecções como otites e infecções respiratórias superiores, além de apresentarem um prolongado período do curso de doenças quando comparado a crianças com desenvolvimento normal. Ainda é possível identificar maior prevalência de doenças do trato digestório como hiperplasia nodular linfoide, panenterite e doença inflamatória intestinal não específica[37,38,39].

Foram identificadas diversas alterações imunológicas em autistas como:

- Elevados níveis do fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucina 1 β (IL-1 β) em células mononucleares do sangue periférico;

- Elevados níveis séricos de IgE, IgG e autoanticorpos contra células neuronais;

- Nível elevado do antagonista dos receptores de interleucina 1 (IL-1RA), o que indica aumento da resposta celular de macrófagos.

- Desequilíbrio no padrão de secreção de Th1 e Th2 com predomínio de citocinas Th2[40].

Os peptídeos derivados do glúten e caseína ligam-se a receptores de linfócitos e enzimas presentes em membranas, estimulando a produção de linfócitos T-helper, citocinas inflamatórias e produção de anticorpos contra as proteínas da dieta. Consequentemente, são desencadeadas respostas inflamatórias, reações autoimunes e intensifica-se a resposta imune já exacerbada dos autistas. Os anticorpos da gliadina e da caseína podem desencadear reações-cruzadas com antígenos do sistema nervoso central e conduzir a uma reação autoimune com desregulação neuroimune, reação autoimune e disfunção neuronal, contribuindo com o comportamento característico da síndrome[41.]

9. REVISÃO DE LITERATURA

Tabela I – Estudos e relatos de caso com pacientes autistas e a implantação de uma dieta livre de glúten (LG), livre de caseína (LC) e livre de glúten e caseína (LGLC).

Autores, ano	**Número de casos estudados**	**Intervenção**	**Resultados**
Patel and Curtis, 2007[42]	10 crianças com TEA e TDAH, idades entre 4-10 anos	Dieta LGLC e agentes quelantes por 3-6 meses	Pais relatam melhora comportamental; menor concentração urinária de metais pesados

Seung et al, 2007[43]	13 crianças com TEA, idades entre 2-16 anos	Dieta LGLC por 6 semanas	Não foram observadas alterações significativas
Nazni et al, 2008[44]	30 crianças com TEA, idades entre 2-16 anos	Grupo 1: Dieta LC; Grupo 2: Dieta LG; grupo 3: dieta LGLC, por 2 meses	Significativa melhora comportamental
Hsu et al, 2009[45]	Relato de caso de paciente com TEA, 42 anos de idade com	Adesão a dieta LGLC	Significativa melhora comportamental. Melhora de contato visual, da biometria de relações interpessoais e no desenvolvimento
Hyman et al, 2010[46]	30 crianças com TEA	18 semanas com dieta sem restrições e dieta LGLC alternadamente	Não foram observadas alterações significativas
Gannage, 2010[47]	Relato de caso de criança de 3 anos com TEA	Adesão a dieta LGLC por 3 anos associada a agentes quelantes e suplementação nutricional	Melhora significativa da linguagem, uso do banheiro, interação social e redução da hiperatividade. Aos 11 anos de idade, não apresenta sintomas autísticos
Genuis and Bouchard, 2010[48]	Criança de 5 anos de idade com TEA	Adesão a dieta LG com suplementação nutricional	Após 3 meses, apresentou significativa melhora comportamental e funcional, dispensando as aulas individualizadas até então necessárias
Johson et at, 2011[49]	22 crianças com TEA, idades entre 3-5 anos	Dieta LGLC durante 3 meses	Não foram observadas alterações comportamentais

Hebert and Buckley, 2013[50]	Criança de 5 anos de idade com TEA	Dieta cetogênica LGLC	Melhora imediata na linguagem e gradual da sensibilidade auditiva. Sintomas austísticos reduziram progressivamente até se tornarem imperceptíveis
Pedersen et al, 2014[51]	27 crianças com TEA, idades entre 4-12 anos	Dieta LGLC durante 10 meses	Melhora significativa dos sintomas
Ghalichi et al, 2015[52]	40 crianças com SEA; Controle: 40 crianças com SEA	Dieta GFCF por 6 semanas	Melhora significativa comportamental e dos sintomas gastrintestinais

CONCLUSÃO

O autismo corresponde a um quadro de extrema complexidade que não possui biomarcadores ou exames específicos, fazendo com que os resultados sejam sempre subjetivos, baseados em formulários e relatos de pais, cuidadores, médicos e outros profissionais. Pela sua complexidade, o transtorno requer acompanhamento multidisciplinar com diferentes abordagens terapêuticas (farmacológica, psiquiátrica, psicológica, social, motora, entre outras). Com esta revisão, conclui-se que pesquisas a respeito da teoria do excesso de opioides e seus resultados sugerem que é possível melhorar os sintomas do autismo com a implantação de uma dieta sem glúten e sem caseína, sendo uma alternativa simples, de baixo custo e ampla aceitação para a complementação do tradicional tratamento. Embora as mais respeitadas instituições pediátricas mundiais não reconheçam a implantação de uma dieta restritiva como tratamento de portadores de TEA, o autor acredita que essa linha de tratamento adjuvante tem se mostrado promissora e mereça maiores e mais específicos estudos que confirmem, ou não, a possibilidade de promoção da melhoria da qualidade de vida desses pacientes através da formulação de uma dieta adequada.

REFERÊNCIAS

1. Fombonne, E. The epidemiology of autism: a review. *Psychological medicine*, 1999;*29*(04), 769-786.
2. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The Rise in Autism and the Role of Age at Diagnosis. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2009;20(1):84-90.
3. London E. CDC findings in Brick Township: autism spectrum disorders 1 per 150 children. Narrative 2000;16-17.
4. Hart J, Bock KA, Cartaxo A, Converse J, Ferro P. Round table discussion: the impact of GI and nutritional issues on autism. Altern Complement Ther. 2015;21(2):84–89.
5. Bradstreet J, Kartzinel J. Biological interventions in the treatment of autism and PDD. DAN; 2001.
6. Amaral D, Dawson G, Geschwind D. Autism spectrum disorders. 2001; Oxford University Press.
7. Wolff, S. The history of autism. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2004;*13*(4), 201-208.
8. Frith, U, Mira, M. Autism and Asperger syndrome. *Focus on Autistic Behavior*, 1992;*7*(3), 13-15.
9. Lyons V, Fitzgerald M. Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism. J Autism Dev Disord. 2007; 37:2022-23
10. Bosa C. Autismo: atuais interpretações para antigas observações. Autismo e educação: Reflexões e propostas de intervenção. 2002; 21-39.
11. Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. Rev. bras. ter. comport. cog, 2014;16(1):67-82.
12. Christensen D, Baio J, Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino J et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. MMWR Surveillance Summaries. 2016;65(3):1-23.
13. Barbosa MF. Qualidade de vida dos cuidadores de crianças com transtorno do espectro autístico. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. 2009;14(4):482-486.
14. Rutter M. Aetiology of autism: findings and questions. Journal of Intellectual Disability Research. 2005;49(4):231-238.
15. Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. Pediatrics, 2004;113(5), e472-e486.

16. Bertoglio KH. New Developments in Autism. Psychiatric Clinics of North America. 2009;32(1):1-14.
17. Trigo J, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. Drug and Alcohol Dependence. 2010;108(3):183-194.
18. Trigo J, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. Drug and Alcohol Dependence. 2010;108(3):183-194.
19. Panksepp, J. A neurochemical theory of autism. *Trends in Neurosciences*, 1979;*2*, 174-177..
20. Reichelt, KL, Knivsberg, AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? Nutritional Neuroscience, 2003; 6(1) 19-28.
21. Dohan, FC. Hypothesis: genes and neuroactive peptides from food as cause of schizophrenia. Advances in Biochemical Psychopharmacology, 1980; 22 535-548
22. White, JF. Intestinal pathophysiology in autism. Minireview. Experimental Biology Medical, Maywood, 2003; 228 639-649.
23. Hemmings W. The Entry into the Brain of Large Molecules Derived from Dietary Protein. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 1978;200(1139):175-192.
24. Sun Z,Cade J. A Peptide Found in Schizophrenia and Autism Causes Behavioral Changes in Rats. Autism. 1999;3(1):85-95.
25. Sun Z, Cade J, Fregly M, Privette R. β-Casomorphin Induces Fos-Like Immunoreactivity in Discrete Brain Regions Relevant to Schizophrenia and Autism. Autism. 1999;3(1):67-83.
26. Lindstrom LH; Nyberg F, Terenius L, Bauer K, Besev G, Gunne LM, Lyrenás S, Willdeck-Lund G, Lundberg B. CSF and plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis. American Journal of Psychiatry. 1984;141(9):1059-1066.
27. Nyberg F, Lieberman R, Lindstrom LH, Lyreanaes S, Koch G, Terenius L. Immunoreactiveβ-Casomorphin-8 in Cerebrospinal Fluid From Pregnant and Lactating Women: Correlation With Plasma Levels*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1989;68(2):283-289.
28. Lord J, Waterfield A, Hughes J, Kosterlitz H. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. Nature. 1977;267(5611):495-499.
29. Fanciulli G, Azara E, Wood TD, Delitala G, Marchetti M. Quantification of Gluten Exorphin A5 in cerebrospinal fluid by liquid chromatography–mass spectrometry. Journal of

Chromatography B. 2006;833(2):204-209.
30. Hartmann RMeisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. Current Opinion in Biotechnology. 2007;18(2):163-169.
31. Möller N, Scholz-Ahrens K, Roos N, Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. European Journal of Nutrition. 2008;47(4):171-182.
32. Silva S, Malcata F. Caseins as source of bioactive peptides. International Dairy Journal. 2005;15(1):1-15.
33. Erickson, C.A, Craig, A. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. Journal of autism and developmental disorders. 2005;35(6): 713.
34. Ashwood, P., Anthony, A., Pellicer, A. A., Torrente, F., Walker-Smith, J. A., & Wakefield, A. J. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. Journal of clinical immunology, 2003;23(6), 504-517.
35. d'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M, Giardini, O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatrica, 1996;85(9), 1076-1079.
36. Shanahan MR, Venturini AJ, Daiss JL and Friedman AE. Peptide diagnostic markers for human disorders. European Patent application. 2000. EP 0 969 015 A2 1-44:1-44.
37. Comi, AM., Zimmerman, AW., Frye, VH., Law, PA, Peeden, JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. Journal of child neurology, 1999;14(6), 388-394.
38. Ashwood, P, Anthony, A, Pellicer, AA, Torrente, F, Walker-Smith, JA, Wakefield, AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. Journal of clinical immunology, 2003;23(6), 504-517.
39. Torrente, F, Ashwood, P, Day, R, Machado, N, Furlano, RI, Anthony, A, Murch, SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. Molecular Psychiatry, 2002;7(4), 375.
40. Pardo-Govea, T, Solís-Áñez. Aspectos inmunogenéticos del autismo. Revisión. Investigación Clínica, 2009;50(3), 393-406.
41. Jyonouchi, H, Sun, S, Le, H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. Journal of neuroimmunology, 2001;120(1), 170-179.
42. Patel, K, Curtis, LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study. The Journal of Alternative and

Complementary Medicine, 2007;13(10), 1091-1098.
43. Seung H, Rogalski Y, Shankar M, ELDER J.The gluten- and casein-free diet and autism: Communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. Journal of Medical Speech-Language Pathology, 2007;
44. Nazni P, Wesely E, Nishadevi V. Impact of Casein and Gluten Free Dietary Intervention on Selected Autistic Children. Iranian Journal of Pediatrics, 2008; 244-250
45. Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. Chang Gung Med J. 2009;32(4):459–465.
46. Hyman, SL, Stewart, PA., Foley, J, Peck, R, Morris, DD., Wang, H, Smith, T. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. Journal of autism and developmental disorders, 2016;46(1), 205-220.
47. Gannage J. Integrative autism treatment: foretelling medicine's future. J Orthomol Med. 2010;25(4):166–168.
48. Genuis, SJ, Bouchard, TP. Celiac disease presenting as autism. Journal of child neurology, 2010;25(1), 114-119.
49. Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. J Dev Phys Disabil. 2011;23(3):213–225
50. Herbert, MR, Buckley, JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. Journal of child neurology, 2013;28(8), 975-982.
51. Pedersen L,Parlar S,Kvist K,Whiteley P,Shattock P.Data mining the Scan Brit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response. Nutr Neurosci. 2014;17(5):207–213
52. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World Journal of Pediatrics. 2016;12(4):436-442.

Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO

ISOFLAVONAS DE SOJA COMO ALTERTNATIVA TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE NA PÓS MENOPAUSA

Soy isoflavones as a therapeutic alternative for osteoporosis in postmenopause

Julianne Abreu Reis

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientadora: Profª Agnes Bueno dos Santos

Teresópolis - RJ

2017

RESUMO

Introdução: Dentre as consequências do processo de senilidade feminina, destaca-se a repercussão à nível ósseo. A queda interrupta de estrogênio após a menopausa leva à quebra da homeostase do metabolismo ósseo contribuindo ativamente para osteoporose após a menopausa. A terapia de reposição hormonal tem papel protetor no curso da osteoporose e o uso de isoflavonas de soja, com química e funcionalidade semelhante à molécula do estradiol, como alternativa na terapia de reposição hormonal oferece benefícios equivalentes na prevenção e controle da perda de massa óssea.

Objetivo: Destrinchar as interações e benefícios das isoflavonas de soja por meio de suas propriedades estrogênicas para o tecido ósseo, capazes de agir como protetores da perda de massa óssea e, consequentemente, da osteoporose.

Métodos: Foram estudadas referências de periódicos, revistas científicas e plataformas como SciElo e PubMed, considerando estudos populacionais e ensaios clínicos in vitro e in vivo randomizados, placebo-controle e duplo-cego, sendo selecionados entre 23 artigos de 1998 à 2014 os mais abrangentes e relevantes para discussão.

Resultados: A revisão apontou que as isoflavonas de soja mostraram-se eficientes como protetoras da perda de massa óssea e na prevenção de fraturas em situações de hipoestrogenismo e em populações femininas na pós-menopausa.

Conclusão: Isoflavonas de soja são capazes de reproduzir funções estrogênicas e agir como protetoras da massa óssea, porém é necessária uma padronização quanto a doses, origem e momento de administração para que seja digna de reconhecimento para sua indicação e prescrição segura.

Descritores: Isoflavonas de soja. Terapia de reposição hormonal. Menopausa. Osteoporose.

ABSTRACT

Introduction: Among the consequences of the process of female senility, the repercussion at the bone level stands out. The interrupted fall of estrogen after menopause leads to the breakdown of bone metabolism homeostasis actively contributing to osteoporosis after menopause. Hormone replacement therapy plays a protective role in the course of osteoporosis and the use of soy isoflavones with chemistry and functionality similar to the estradiol molecule as an alternative offers equivalent benefits in preventing and controlling bone mass loss.

Aim: To disclose the interactions and benefits of soy isoflavones through their estrogenic properties to the bone tissue, capable of acting as protectors of the loss of bone mass and, consequently, of osteoporosis.

Methods: References from journals, scientific journals and platforms such as SciElo and PubMed, considering population-based studies and randomized, placebo-controlled, double-blind in vitro and in vivo clinical trials, were select 23 articles from 1998 to 2014 the most comprehensive and relevant for discussion.

Results: The soybean isoflavones were effective in protecting bone mass loss and in preventing fractures in hypoestrogenic conditions and in postmenopausal women.

Conclusions: Soy isoflavones are able to reproduce estrogenic functions and act as protectors of bone mass, however, it is necessary to standardize doses, origin and moment of administration so that it is worthy of recognition by larger health agencies for its indication and safe prescription.

Descriptors: Soy isoflavones. Hormone replacement therapy. Menopause. Osteoporosis.

INTRODUÇÃO

Uma das principais alterações que ocorrem na pós-menopausa, é a perda de massa óssea decorrente do hipoestrogenismo gerado pela extinção dos ciclos mensais femininos e a principal consequência dessa quebra da homeostase óssea é a osteoporose[1].

As complicações clínicas da osteoporose incluem dentre outros fatores fraturas, dor crônica, deformidade, dependência, invalidade, depressão e aumento da mortalidade[2].

Considerando que 33% da população feminina se concentra na faixa etária do climatério e está sujeita às determinadas alterações, assim como ao impacto da osteoporose tanto na qualidade de vida de quem porta, quanto ao seu custo para a saúde pública, o diagnóstico precoce e uma eficaz abordagem terapêutica faz-se necessária de maneira efetiva e de máxima taxa de adesão[3].

A terapia de reposição hormonal com estrogênio exógeno é a prescrição mais tradicional para atenuação e prevenção das repercussões pós-menopausa. Porém o conhecimento de seus efeitos adversos como fatores de risco para desenvolvimento de neoplasias de mama, endométrio e ovário, doença coronariana, acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda, demência e doença de Alzheimer abriram portas para a busca de terapias alternativas que oferecessem menores riscos. Dentre elas, ganha-se cada vez mais destaque nas pesquisas as de fontes naturais e aqui daremos ênfase aos dados relacionados às isoflavonas[2] .

As isoflavonas de soja são conhecidas como fitoestrogênios naturais que são capazes de ligarem-se aos receptores de estrogênio e comportarem-se como o próprio hormônio endógeno em menores proporções. Apesar do seu fraco poder estrogênico, a sua interação principalmente com os receptores do tipo beta, predominantes no tecido ósseo, mostra-se eficaz e benéfica ao ponto que diminui a perda de massa óssea e reduz a incidência de fraturas em situações hipoestrogênicas e em mulheres pós-menopausa[4].

A indicação quanto ao uso de isoflavonas de soja como terapia na prevenção da osteoporose no período pós-menopausa é controversa, uma vez que seus efeitos são conhecidos, mas não padronizados ou efetivamente comprovados. Mesmo na presença de diversos estudos in vitro e in vivo que evidenciaram seu efeito positivo ainda é informal sua indicação[5]. Isso ainda ocorre pela dificuldade de controle efetivo da matéria-prima, não podendo, portanto, conhecer a real concentração de isoflavonas tanto na dieta a base de soja, quanto em suplementações manipuladas e sintéticas como é o caso da ipriflavona[6].

OBJETIVOS

Conhecer as propriedades estrogênicas das isoflavonas de soja e sua interação com o tecido ósseo, reunir evidências que indiquem sua participação na prevenção da osteoporose e fatores que contribuem para sua inserção no tratamento de mulheres pós-menopausa para fins de redução na perda de massa óssea.

MÉTODOS

Para abordagem ampla do tema em questão, foi feita uma revisão de literatura nas últimas duas décadas em diversos compêndios acadêmicos. Foram acumuladas referências de periódicos, revistas científicas e publicações científicas na internet por meio do site SciElo e PubMed. Analisados estudos populacionais e ensaios clínicos in vitro e in vivo randomizados, placebo-controle e duplo-cego, selecionado para discussão os de maior abrangência e relevância. A busca fora realizada pelos descritores: isoflavonas de soja, terapia de reposição hormonal, menopausa e osteoporose.

DESENVOLVIMENTO

As mulheres são a maioria da população brasileira e as principais usuárias do Sistema Único de Saúde[7]. De acordo com o DATASUS[3] são aproximadamente 99 milhões de mulheres e, dentre essas, 33 milhões encontram-se na faixa etária entre 35-65 anos; o que nos leva a considerar que 33 % da população feminina concentra-se no período conhecido como climatério.

Esse período é marcado por diversas repercussões sistêmicas devido ao hipoestrogenismo, dentre elas as relacionadas ao tecido ósseo, contribuindo para o desenvolvimento de osteoporose. A prevenção desse processo é baseada em terapias de reposição hormonal (TRH)[8].

O tratamento fitoterápico nos últimos anos mostrou-se abrangente e eficaz no que diz respeito à redução e proteção relacionadas ao período climatérico e pós menopausa; as isoflavonas de soja encaixam-se nesse perfil e vêm sendo alvo de estudos sobre suas repercussões e benefícios[9] .

1.O Climatério

O climatério é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma fase biológica da vida que compreende a transição entre o período reprodutivo (menacme) e o não reprodutivo (senectude) da vida da mulher. A menopausa é um marco dessa fase e corresponde

ao último ciclo menstrual, reconhecida após 12 meses da sua ocorrência[7]. Há grande variação desse evento entre a faixa dos 35 aos 59 anos, especialmente em populações diversas, visto que uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos são influenciadores tanto no início, quanto na intensidade na qual o processo se dá[8].

Quanto mais próximo à idade da menopausa, as alterações sistêmicas vão se desenrolando diretamente proporcional à quantidade e qualidade da população folicular ovariana. A menopausa propriamente dita, ou seja, o esgotamento de ciclos menstruais, ocorre quando os folículos chegam a um nível incapaz de prosseguir em um novo ciclo, sendo esse momento individualizado a cada mulher[8].

Na perimenopausa, período que antecede por 2 anos a menopausa e estende-se 1 ano após, a secreção de estrogênios apresenta caráter decrescente por influência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Uma vez que os níveis de estrogênio estão baixos, o hormônio folículo estimulante (FSH) reage em caráter crescente na tentativa de preservar algum grau de foliculogênese em folículos remanescentes, porém não tão eficazes, propiciando um estado de maturação folicular irregular. Por esse motivo as primeiras manifestações são progressivas, espelho da insuficiência ovariana[10].

Em vigência da insuficiência hormonal, uma série de alterações ocorrem no organismo feminino em resposta aos níveis baixos de estrogênios, dentre elas instabilidade vasomotora, sangramento menstrual irregular, sintomas psicológicos e atrofia gênito-urinária, assim como consequências que podem levar à repercussões a longo prazo como alterações cardiocirculatórias e a osteoporose[8].

2. Comportamento do tecido ósseo no climatério e período pós menopausa

O tecido ósseo está constantemente sofrendo um processo de renovação chamado de remodelamento. Esse processo, também chamado de turnover ósseo, depende de osteoclastos e osteoblastos, os principais tipos celulares envolvidos no processo. Osteoblastos são as células responsáveis pela síntese da parte orgânica da matriz óssea composta por colágeno tipo I, glicoproteínas e proteoglicanos; além de participar da mineralização óssea por concentrarem o fosfato de cálcio. Osteoclastos pertencem ao tipo celular que praticam a absorção e remodelação

do tecido ósseo. Logo, a formação e reabsorção óssea adequada depende do equilíbrio entre os tipos celulares [11].

Entretanto, diversos são os fatores que influenciam diretamente neste processo como hormônios, medicamentos, atividade física e envelhecimento[12]. Alterações hormonais que iniciam-se durante o climatério até que as gônadas deixam de produzir principalmente estrogênio tem um efeito direto e indireto sobre o metabolismo ósseo. O estrogênio tem função de estimular a formação óssea por meio dos osteoblastos, inibir a reabsorção óssea por meio dos osteoclastos e elevar os níveis de paratormônio, um hormônio secretado pela paratireóide que atua provocando aumento da mobilização do cálcio por estimulo à reabsorção óssea[13].

Devido a isso, o hipoestrogenismo pode alterar a homeostase óssea, fazendo predominar a reabsorção às custas dos osteoclastos, assim como deixar o tecido ósseo mais sensível ao paratormônio repercutindo em maior estado catabólico. Há evidências que também seja responsável pela diminuição da diidroxilação da vitamina D ao nível renal e pela redução da quantidade de calcitonina liberada pela tiróide[14]. Normalmente a ação dos osteoclastos ocorre precocemente, seguida por uma atividade acoplada, paulatinamente, da atividade osteoblástica[15].

Perante todos esses fatores contrários à preservação da formação óssea, aceita-se, baseado em diversas análises, que a diminuição ou ausência de estrógenos leva a progressiva redução da massa óssea. Algumas mulheres passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, outras chegam a perder 5% e, no final de 5 anos, estão com perda superior a 25%[16].

Considerando que o hipoestrogenismo paira sobre a fisiologia feminina principalmente na fase pós menopausa, é preconizada a realização de um exame de densitometria óssea, o qual determina a Densidade Mineral Óssea de uma ou mais regiões anatômicas do paciente permitindo o diagnóstico de doenças ósseas metabólicas e endócrinas[17].

De acordo com o Consenso Brasileiro de Osteoporose de 2012, o exame de densitometria óssea é indicado para todas as mulheres de 65 anos ou mais, mulheres em deficiência estrogênica com menos de 45 anos, e mulheres na peri e pós-menopausa (com um fator de risco maior ou dois menores); fato que exalta a necessidade de acompanhamento do comportamento ósseo nessa população para a prevenção e identificação precoce de doenças ósseas, principalmente a osteoporose[18].

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas[16]. É definida pela Organização Mundial de

Saúde (OMS) como uma densidade mineral óssea (DMO) com 2,5 desvios padrões ou mais abaixo do pico médio de massa óssea de adultos jovens, saudáveis, conforme medido pelo exame de densitometria óssea por DEXA.

Segundo a International Osteoporosis Foundation estima-se que aproximadamente 10 milhões de brasileiros sofram com osteoporose, sendo que 2,4 milhões sofrem fraturas anualmente e destes, cerca de 200 mil morrerão em decorrência direta de suas fraturas. No Brasil, há uma defasagem na avaliação específica epidemiológica, porém aproximadamente 30% das mulheres pós-menopausa são portadoras de osteoporose nos EUA e na Europa[19]. Uma mulher de 50 anos apresenta um risco de fratura osteoporótica durante a vida de 17,5% para o colo do fêmur, 15,6% para as vértebras, 16% para o rádio distal, e de aproximadamente 40% em qualquer outro local do esqueleto[20].

A osteoporose tem uma classificação em primária ou secundária, e a forma primária é classificada em tipo I e tipo II. A tipo I, é do tipo pós-menopausa, na qual ocorre rápida perda óssea e atinge o osso tipo trabecular, presente no interior de vértebras, costelas, pelve, crânio e extremidades de ossos longos, sendo associada a fraturas das vértebras e do rádio distal[21]. Tamanha sua prevalência e sua interferência na qualidade e curso de vida de seus portadores, principalmente no que tange às mulheres após a menopausa, é de suma importância um diagnóstico precoce, e melhor ainda sua prevenção, intervindo por meios extrínsecos em busca de melhor adaptação do comportamento ósseo à nova condição de extinção estrogênica.

3.Abordagem terapêutica da osteoporose na mulher pós menopausa

A principal forma de evitar o quadro de osteoporose é por meio de ações de prevenção, como a prática de exercício físico, evitando quedas, tabagismo e etilismo. Uma vez diagnosticada o tratamento baseia-se em elementos pilares: manutenção da massa óssea, que é dependente do aporte calórico, da ingestão de cálcio e vitamina D, estabilização da questão hormonal e atividade física; e a prevenção da reabsorção pós-menopausa pelos agentes terapêuticos anti-reabsortivos[22].

3.1 Tratamento medicamentoso

Numerosos nutrientes estão ligados ao metabolismo ósseo envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e a vitamina D são os mais importantes. Assim sendo, a suplementação de cálcio e vitamina D é indispensável na prevenção de fraturas, na dose diária mínima em todos os casos. Tanto para a prevenção como para o tratamento da osteoporose

recomenda-se ingerir cerca de 1000 a 1500 mg de cálcio/dia. Além disso, recomenda-se exposição solar e ingestão de alimentos ricos em vitamina D no mínimo recomendado de 400 a 800 UI/dia[22].

3.1.1 Tratamento de primeira linha segundo o Ministério da Saúde

Os bisfosfonatos são considerados o tratamento de primeira linha pelo Ministério da Saúde. O primeiro a ser utilizado foi o de nome alendronato, que mostrou eficácia na redução de fraturas de pacientes com osteoporose. Age reduzindo o quantidade e atividade dos osteoclastos e cerca de 86% apresentam um aumento na densidade óssea, assim como reduz significativamente a incidência de todas as fraturas clínicas em pacientes com história de fraturas vertebrais[7].

Risedronato, um novo bisfosfonato também revela ser eficaz na redução de fraturas de pacientes osteoporóticos, tendo ação mais ligeira e sendo mais bem tolerado do que o alendronato. Ambos são contraindicados em pacientes com doença gastrintestinal ativa[22].

O pamidronato, é um bisfosfonato de uso intravenoso, indicado como alternativa para pacientes que não toleram bem os de administração oral. Estudos controlados não randomizados e retrospectivos, evidenciam que pamidronato associado a cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa[18].

3.1.2 Tratamento de segunda linha segundo o Ministério da Saúde

Os estrogênios atuam diretamente no osso via receptores e indiretamente mediante a citocinas e fatores locais de crescimento. Levando em conta sua maneira natural de atuação e estudos comprovativos, são indicados para a prevenção da osteoporose ao ponto que possui a capacidade de controlar a perda de massa óssea e até mesmo aumentá-la, interferindo na diminuição da reabsorção óssea. Comprovou-se que nos primeiros anos após a menopausa, a TRH é a melhor opção para prevenção de fraturas. Porém a densidade mineral óssea é conservada até mesmo quando se inicia até mais que 10 anos após a última menstruação[20].

Apesar da vantagem da terapia de reposição ser disponível sob várias formas, doses e vias de administração e ser financeiramente acessível, quando prescritos devem ser pelo menor tempo possível e com a dose individualizada, uma vez que apresentam riscos potenciais como de acidente vascular encefálico, desenvolvimento de câncer de mama e tromboembolia venosa. Além disso, deve ser feito exame clínico, excluindo história familiar, neoplasias estrógeno-

dependentes, realizar o exame físico com ênfase no ginecológico e avaliação laboratorial para que não seja despercebido nenhuma contraindicação ao uso[18].

Moduladores específicos dos receptores de estrogênio, como o raloxifeno, produz aumento na densidade mineral óssea no fêmur e coluna vertebral e reduz o risco de fraturas vertebrais em pacientes com ou sem fraturas vertebrais prévias. Efeitos adversos incluem câimbras de membros inferiores, sintomas vasomotores e tromboembolismo venoso[23].

A calcitonina é indicada em caso de intolerância ou contraindicação de bisfosfonatos, estrógenos conjugados e raloxifeno. Em uso de calcitonina há redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas[20].

Outra alternativa terapêutica de segunda linha, seria a Teriparatida, derivada do hormônio da paratireóide (PTH). Sua atuação consiste na estimulação de formação óssea por meio de ativação de osteoblastos, aumentando seu tempo de vida e, consequentemente, prolongando sua atuação. Mostra redução significativa de fraturas vertebrais e não vertebrais, assim como aumento da densidade óssea nos principais locais de fratura[22]. A depender de sua forma de administração, o PTH causa reabsorção óssea na infusão contínua e formação óssea em administração intermitente via subcutânea[20].

A decisão clínica do tratamento de primeira linha deve ser, em grande parte, baseada em uma combinação de julgamento clínico aliado à preferência e condição financeira do paciente. A adesão a medidas farmacológicas e não farmacológicas deve ser avaliada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para a má adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta[24].

3.2 Tratamento fitoterápico

Nos últimos anos, alternativas naturais à terapia de reposição hormonal na menopausa vem sendo descobertas, devido a prevalência de efeitos adversos e a larga escala de contraindicações ao uso de drogas sintéticas que comprometem a adesão ao tratamento. Observa-se cada vez maior procura pelas " medicinas verdes", conjunto de elementos fitoterápicos conhecidos por eficácia e constância de sua qualidade[25].

Fitoterapia é a terapêutica que utiliza os medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais[26]. A planta medicinal é aquela capaz de aliviar ou curar enfermidades. Uma vez conhecida pode ser industrializada para que possa obter um

medicamento passando por processo de proteção contra microrganismos, agrotóxicos e substâncias estranhas, além de adequar à dose padronizada e à forma que deve ser tomada, adquirindo propriedades que garantam sua absorção e metabolização satisfatória para fins terapêuticos. Após este processo, tem-se um fitoterápico que deve apresentar critérios similares de qualidade, segurança e eficácia requeridos pela ANVISA para todos os tipos medicamentos[27].

Entre os fitoterápicos, estão os fitoestrogênios. Tratam-se de hormônios de origem vegetal que mimetizam o estrogênio, por apresentarem compostos fenólicos heterocíclicos com similaridades estruturais aos estrogênios naturais e sintéticos, portanto podem ocupar seus receptores. Estas substâncias são encontradas em grandes concentrações na soja, *Cimicifuga* racemosa, *Trifolium pratense* e outras, sob a forma de isoflavonas[28].

O uso de terapias alternativas e complementares para enfermidades neoplásicas, cardiovasculares, climatério e osteoporose, alcançou nos EUA no ano de 2000, entre 40-55% da população adulta. Com fins terapêuticos de problemas associados apenas à menopausa, venderam-se 600 milhões de dólares em produtos de medicina alternativa, dentre os quais 24% desses produtos incluíam fitoestrogênios[21].

Os quatro maiores grupos de fitoestrogênios encontrados são: isoflavonas, lignanos, flavonóides e os coumestranos. Comparando a atividade estrogênica de cada um com o hormônio genuíno varia de 100 a 1000 vezes inferior; porém o grupo de isoflavonas tem maior atividade estrogênica e maior afinidade pelos receptores[22].

4.Isoflavonas de soja

As isoflavonas são principalmente encontradas na soja, mas também em outros grãos como na ervilha verde, lentilha, feijão e seus derivados e em legumes e a quantidade encontrada em cada alimento é diferente; visto que diversos fatores interferem nessa concentração desde a maneira de cultivo, até mesmo a época e forma de colheita[16].

Existem 12 formas diferentes de isoflavonas de soja que são divididas em aglicones, e glicosídeos, associados ou não às moléculas de glicose respectivamente. As formas dos glicosídeos são: daidzin, glycitin, genistin, malonyldaidzin, malonylglycitin, malonylgenistin, acethyldaidzin, acetylglycitin e acetylgenistin; e as dos agliconas são: daidzeina, gliciteína e genisteína[9].

As isoflavonas são mais ativas na forma de agliconas, por serem absorvidas em maior quantidade e velocidade; mas a maioria encontrada está na forma de glicosídeos (genistina e daidzina)[5].

Quando nessa forma, necessitam ser metabolizadas pela flora bacteriana intestinal até livrarem-se do açúcar associado. No entanto a biodisponibilidade do que é ingerido depende das particularidades de cada organismo[9].

A propriedade estrogênica, ligando-se a receptores estrogênicos, e antiestrogênica, competindo com o estrogênio endógeno pelos mesmos receptores, depende da concentração dos fitoestrogênios, da concentração dos esteróides sexuais endógenos e do órgão alvo específico.

Existem dois tipos de receptores: alfa e beta. Os α-receptores (RE-α) concentram-se principalmente na mama e no útero, e os β-receptores (RE-β) no osso e no sistema cardiovascular[5].

As isoflavonas são mais seletivas para os RE-β. Agem na regulação da atividade de proteínas (especialmente das tirosinas quinases), na regulação do ciclo celular e efeitos antioxidantes. Tem por vantagem serem mais estáveis e possuir meia-vida maior que estrógenos endógenos, exercendo, portanto, os efeitos equivalentes por maior tempo quando acopladas aos mesmos receptores[5;16].

4.1 Efeitos da isoflavona de soja no tecido ósseo e sua participação na prevenção da osteoporose

Considerando a similaridade estrutural, a possibilidade de uma fonte natural de estrógenos exógenos que pudessem produzir as mesmas funções do hormônio endógeno no que diz respeito a prevenção de perda de massa óssea, diversos estudos foram direcionados para:

- Compreender o real valor da interação da isoflavona e seus componentes com os receptores estrogênio
- Identificar benefícios de atuação no tecido ósseo
- Relatar aspectos da suplementação da isoflavona na pré-menopausa e pós-menopausa e sua implicância na redução da massa óssea e prevenção de fraturas
- Revelar populações que podem se beneficiar com a suplementação natural ou sintética.

O que confere consistência à ação estrogênica das isoflavonas é sua semelhança estrutural com os estrogênios endógenos. Por esse motivo, tem a capacidade de ligar-se seletivamente em receptores de estrogênio (RE), principalmente ao receptor do tipoβ, podendo

agir como moduladores seletivos do receptor estrogênico naturais (fito-SERMs), ativando vias de sinalização intracelular, com atividade agonista e/ou antagonista, sendo seus principais compostos a genisteína, e a daidzeína[30].

Em um ambiente hipoestrogênico, as isoflavonas funcionam predominantemente como agonistas dos estrógenos e sua interação com receptores a nível ósseo desencadeia processos semelhantes ao papel dos estrógenos na regulação para menos dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea[31].

Alguns autores explicam a inibição dos osteoclastos pelas isoflavonas por serem inibidoras de receptores tirosina quinase (PTK), pois essas células dependem de sua atividade para funcionarem[32].

Os efeitos estrogênicos das isoflavonas de soja mostraram-se ativos no aumento da densidade mineral óssea em mulheres pós-menopausa, implicando diretamente na redução de ocorrência de osteoporose[4.]

Um estudo de cultivo de células humanas revelou a seletividade da genisteína, superior às demais isoflavonas pelos receptores estrogênicos e com afinidade de 7 a 30 vezes maior ainda pelo tipo beta, encontrados no tecido ósseo[33;34]. In vivo, ratas ooforectomizadas em uso de genisteína 5mg/dia apresentaram menor perda de massa óssea; defendendo sua ação na formação óssea e não efeito anti-reabsortivo no tecido ósseo. Essa conclusão foi feita após notarem níveis séricos de osteocalcina, um marcador proveniente dos osteoblastos que indica formação óssea; o que não foi visto perante as dosagens de D-piridinolina, um marcador de atividade osteoclástica[35].

Em um outro estudo colocou-se em comparação a genisteína, a daidzeína e estradiol em ratos ovariectomizados. Os três grupos foram suplementados durante noventa dias e então tiveram medida a densidade mineral óssea nas vértebras lombares e fêmur. Ao final da comparação, a daidzeína foi superior na prevenção de perda da massa óssea nos roedores[36].

Arjmandi, utilizando igualmente roedores, alimentou animais após realização de ovariectomia com soja enriquecida de isoflavonas, estrogênio e caseína. Obteve-se resultados que provaram que a densidade óssea foi semelhante no grupo às custas de estrogênio e soja, porém inferiores aos de caseína[37].

Uma complementação a esse estudo também demonstrou a importância das isoflavonas na composição da soja para que se alcance os benefícios, pois perante utilização de soja pobre em isoflavonas os objetivos alcançados foram drasticamente inferiores aos vistos em estudo de Arjmandi[38].

Outro importante estudo relatou que após seis meses de consumo de 40g de proteína de soja contendo 2,25 mg de isoflavonas/g de proteína/ dia, mulheres apresentaram densidade mineral óssea de coluna lombar maiores em relação aos valores basais. Entretanto, a ingesta de dose inferior com apenas 1,39 mg de isoflavonas/ g de proteína / dia não mostrou diferença ao valor basal[38].

Em outra pesquisa o grupo de análise foi constituído por mulheres pós menopáusicas precoces, observou-se que essas tiveram 5% de aumento da densidade mineral óssea após 3 meses de consumo de farinha de soja[38.]

Em estudo para avaliar a vantagem da ingestão de isoflavonas anteriormente à ovariectomia para prevenção de perda de massa óssea realizado em roedores, observou-se que nos grupos que receberam a dieta de 25 mg/dia de isoflavonas um mês antes da cirurgia, não foi observado diminuição da perda de massa óssea. No entanto, um dos grupos recebeu a mesma dieta por mais dois e três meses pós cirurgia e mostrou benefício importante, proporcional ao tempo de uso. Ao determinar o peso da cinza óssea dos ossos longos e da coluna lombar completa, notou-se que, comparado ao grupo controle, a massa óssea foi maior no grupo com dieta rica em isoflavonas durante três meses na medida da tíbia e fêmur[39].

Silvinia Levis MD por meio de um estudo randomizado, placebo-controle, duplo-cego de julho de 2004 a março de 2009, avaliou mulheres de 45 a 60 anos com 5 anos após menopausa e com densidade mineral óssea no escore de –2.0 ou menor na lombar ou quadril, submetidas à capsulas de isoflavona com 200 mg ou placebo aleatoriamente. Ao final de dois anos a taxa de perda de massa óssea espinhal foi menor naquelas que receberam isoflavonas de soja quando os níveis basais de 25-hidroxivitamina D estavam abaixo de 20 ng/mL[40].

Alekel avaliou 69 mulheres perimenopáusicas por 24 semanas em um ensaio randomizado, onde as participantes foram divididas em três grupos: controle, soja com teor reduzido de isoflavonas e soja com alto teor de isoflavonas. Durante o exame e ao final foram dosados marcadores urinários e séricos e ao final das 24 semanas, foram avaliadas quanto a densidade mineral óssea da coluna lombar. O grupo que recebeu soja com alto teor de isoflavona, na faixa de 80,4 mg/dia apresentou perda diminuída, aumentava em 5,6% a densidade do osso e em 10,1% do conteúdo mineral[41]. Outro estudo avaliou os efeitos da suplementação diária com 80 ou 120 mg de isoflavonas de soja, acompanhados de cálcio e vitamina D, em 403 mulheres pós-menopausa. Anualmente, foram avaliadas sua densidade mineral óssea (DMO), conteúdo mineral ósseo (BMC) e marcadores bioquímicos do

metabolismo ósseo. Na suplementação de 120 mg ao dia, a redução da DMO foi drasticamente menor, de corpo inteiro, do que no grupo placebo quanto maior o tempo de suplementação[42].

Estudos comparativos entre a população ocidental e oriental, mais precisamente entre japonesas e norte americanas mostrou incidência de fraturas em diferentes locais, levantando uma comparação entre os dois grupos considerando a ingesta de produtos derivados da soja. No ocidente, ingere-se 5mg/dia de fontes de isoflavonas, em oposição aos países asiáticos onde se consome 40-50 mg/dia e, especificamente no Japão 200mg/dia[43].

Um grupo de pesquisadores baseou seu trabalho em 132 mulheres chinesas na faixa de 30 a 40 anos por 3 anos e 2 meses que responderam um questionário quantitativo sobre a frequência de ingesta de proteínas oriundas da soja, ao tempo que realizaram exame para detecção de densitometria óssea aos 0, 12, 24 e 36 meses. A partir dos resultados, concluíram que no grupo analisado de mulheres na pré-menopausa, uma dieta rica nesses elementos relacionou-se diretamente com aumento e manutenção do pico de massa óssea na coluna lombar[44].

Acerca dos efeitos das isoflavonas de soja sobre os marcadores de turnover ósseo, duas meta-análises avaliaram sua influência em um marcador de reabsorção óssea (desoxipiridinolina) e dois marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina e osteocalcina). O grupo de mulheres na pós-menopausa que utilizaram isoflavonas de soja mostrou redução importante de desoxipiridinolina, o mesmo não foi observado no grupo de mulheres na pré-menopausa que tiveram alimentação rica em isoflavonas. Em contrapartida, os níveis de fosfatase alcalina e osteocalcina não foram alterados em nenhum dos grupos [45;46].

Em estudo publicado no JAMA em março de 2001 os autores constataram que usuárias de um preparado de ipriflavona, na dose de 200mg três vezes ao dia por quatro anos, não apresentaram benefícios sobre a densidade mineral óssea[47]. Em ratos com osteoporose induzida por glicocorticoides, o grupo que recebeu ipriflavona no seu coquetel de tratamento apresentou enorme vantagem sobre os outros, causando ganho em densidade mineral óssea[48].

A American Heart Association (AHA) publicou em 2006 um aconselhamento visando esclarecer as repercussões das isoflavonas de soja, a partir de 19 estudos randomizados e destacou que os resultados foram controversos a respeito da perda da massa óssea após menopausa; posicionando-se contrária em relação a suplementação de isoflavonas de soja[49].

De acordo com a ANVISA, existem dois produtos com isoflavonas registrados como medicamento fitoterápico, apenas com indicações para alívio das ondas de calor associadas à menopausa ("fogachos") e como auxiliar na redução dos níveis de colesterol. Portando, os

produtos de soja comercializados no Brasil, não podem fazer qualquer outra menção aos benefícios das isoflavonas na rotulagem[6].

Em 2009, um posicionamento do ministério da saúde notificou a entrada das isoflavonas de soja como medicamento do SUS com a finalidade de minimizar efeitos provocados no período do climatério. No entanto sua prescrição é baseada em evidências, a depender do desejo da mulher e como alternativa na existência de contraindicação da terapia de reposição hormonal tradicional[50].

DISCUSSÃO

É de amplo conhecimento que o uso de estrógenos exógenos apresenta benefícios diversos, inclusive na preservação de massa óssea, e está presente há décadas nas prescrições de mulheres pós-menopausa. Porém, com o passar do tempo seus efeitos adversos também ganharam conhecimento, e o câncer de mama, o câncer de endométrio , o câncer de ovário, o risco de doença coronariana, de acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda, demência e doença de Alzheimer são alguns dos riscos já amplamente discutidos[2] . Em decorrência, iniciou-se uma busca por testar terapias alternativas, dentre elas a isoflavona de soja.

Inicialmente, buscou-se analisar in vitro o comportamento das principais isoflavonas, genisteína e daidzeína reconhecendo-se que se portavam como estrógenos-like ao ponto que interagiam com os receptores específicos de estrogênio, principalmente com o tipo beta. Além disso, uma vez ligados aos RE, desencadeiam processos intracelulares necessários para sua atuação, ou seja, além de estruturalmente serem semelhantes ao estrógeno, suas funções também são correspondentes, em menor proporção [30-34].

Apesar de apresentar fraco poder estrogênico, seu desempenho é considerado satisfatório. Grande número de estudos in vivo em animais, principalmente roedores, mostrou que em estado de hipoestrogenismo, as isoflavonas têm papel agonista ao estrogênio. No que diz respeito ao tecido ósseo, em interação com os RE do tipo beta, estas são protetoras da perda de massa óssea baseando-se na medida da densidade mineral óssea dos animais estudados, fato que comprova a sua contribuição para a prevenção da osteoporose[35-42;45;46].

Em estudos populacionais, em locais onde a soja está presente na dieta em maior proporção pesquisas também permitem observar um comportamento menos intenso de comprometimento do tecido ósseo, como demonstrado em uma análise comparativa da população feminina do oriente e ocidente, em que observou-se que quanto maior a ingesta de

soja, menor é a ocorrência de fraturas na idade pós-menopausa. No entanto, mais uma vez em análise em animais, a suplementação com isoflavonas anterior à menopausa não apresentou benefícios como a suplementação após o evento[42;44].

As pesquisas relacionadas a ipriflavona, uma isoflavona sintética a base de daidzeína também apresenta resultados controversos. Alguns estudos não mostraram efeito algum em comparação com o grupo controle, enquanto em estudos em animais é potencialmente eficaz [47;48].

Um ponto que dificulta qualquer conclusão quanto a sua indicação encontra-se no fato de que sendo a soja uma fonte natural, torna-se complexa a realização de uma abordagem padrão. A depender de suas condições de cultivo e momento da colheita a soja tem composições diferentes, colocando em dubiedade qualquer estudo que utiliza-se da fonte natural de isoflavonas, pela ausência de dosagem exata estipulada[4].

Outro importante fator concentra-se na questão de que a isoflavona depende também de condições do trato gastrointestinal para sua absorção e biodisponibilidade, pois é individual a composição da flora intestinal de cada mulher. O aproveitamento da soja uma vez que é ingerida, depende da capacidade de conversão em equol, que chega a ser dez vezes mais eficiente que as próprias isoflavonas. Porém é questionável a parcela da população capaz de produzi-lo, mesmo que as evidencias indiquem que populações que apresentam alimentação natural possuem maior poder de produzir o equol[51].

Apesar dos diversos estudos discutidos, no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a osteoporose estabelecido pelo Ministério da Saúde em 2014, não se cita isoflavonas de soja como tratamento da osteoporose, nem de primeira nem de segunda linha. Tampouco é reconhecida como terapia alternativa ou terapia não recomendada como outras foram comentadas[18].

CONCLUSÃO

É inquestionável a reposição hormonal (TRH) como limitadora da osteoporose pós menopausa e perante a comprovação dos efeitos adversos dos estrogênios exógenos como terapia, assim como suas contraindicações, é de grande valor a abrangência de pesquisas que coloquem em prova e em vigor a existência de outros meios de se alcançar resultados semelhantes.

As isoflavonas de soja mostraram-se equivalentes às demais TRHs por meio de estrogênios exógenos não só na questão estrutural como funcional, além de apresentar-se como

uma substância de fácil acesso e surpreendentemente presente no cotidiano na maioria das populações, sendo uma alternativa terapêutica com potencial, boa adesão e resultados satisfatórios.

O que se pode evidenciar é que, em quase unanimidade, a suplementação ou dieta rica em soja oferece vantagens na redução de fraturas e na diminuição da perda de massa óssea. Objetivamente, o que falta em pauta é estabelecer em que dose específica os benefícios se ressaltam, a dose segura em que podem ser ingeridos, até que ponto a suplementação é eficaz e quais as repercussões à longo prazo.

Espera-se que com a inclusão das isoflavonas pelo SUS como possibilidade de prevenção dos sintomas do climatério e reconhecimento da ANVISA de alguns fatores benéficos às repercussões do climatério e pós-menopausa, a questão de sua atuação sob a osteoporose pós menopausa receba maior atenção e maiores estudos esclarecedores sejam publicados, principalmente estudos in vivo com grupos numericamente significativos e que respeitem um padrão na quantidade e origem das isoflavonas para que se alcance credibilidade com estudos científicos mais conclusivos e de maior abrangência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Silveira GG. A mulher climatérica. Rev Bras Med Esporte. 1997; 3(4): 113-6.
2) Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2004; 1 (6).
3) IBGE/Censos demográficos (1991, 2000 e 2010), contagem populacional (1996) e projeções e estimativas demográficas.
4) Ferrari RA, Demiate IM. Isoflavona de soja: uma breve revisão.Biological and Helth Sciences. 2001; 7(1): 39-46.
5) Bonilla CA. Isoflavonas en ginecología: terapia no convencional. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2004; 55(3): 209-217
6) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe do workshop sobre isoflavonas realizado em 29/08/2002. Disponível em URL: http:// www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2002/270902.htm.

7) Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília : Ministério da Saúde, 2008.
8) Febrasgo. Manual de Orientação – Climaté- rio. São Paulo: Ponto; 2004. p.372).
9) Fonseca AM, Bagnoli VR, Souza MA, et al. Fitoestrogênios no tratamento da melhora no climatério. Rev Bras. Med. 2013; 71(5): 145-151.
10) Aldrighi, J. M. Como diagnosticar e tratar alterações sistêmicas no climatério. Revista Brasileira de Medicina. Editora Jr Moreira. 2013,p.15-51.
11) Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest. 2008, 118: 3820.
12) Siqueira D. Osteoporose: uma análise ultraestrutural do tecido ósseo em camundongos c57f e Apo EKO [tese]. Vitória. Universidade Federal do Espirito Santo. 2014
13) Marciano EP, Moreiro JG, Gonçalves FG. Osteoporose decorrente do hipoestrogenismo: uma revisão bibliográfica. Londrina: Instituto Superior de Londrina(UNESUL):2011.
14) Silveira GG. A mulher climatérica. Rev Bras Med Esporte. 1997; 3(4): 113-6.
15) Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Faves MJ. Primer on the metabolic bone disease of mineral metabolism. Philadelphia Lippincott-raven. 1996; 3(6): 29-35.
16) Russo LA. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001; 45(4):401-6.
17) Silva, MC.Densitometria óssea. (Internet). 2012 disponível em: http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Densitometria_ossea.pdf
18) Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014.
19) EPIDEMIOLOGY. International Osteoporosis Foundation. (Internet). 2015. disponível em: https://www.iofbonehealth.org/epidemiology.
20) Radominsky SC, Pinto-Neto AM, Marinho RM, Costa-Paiva LHS, Pereira PAS, Urbanetz AA, Ferrari AEM, Baracat EC. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2004; 44(6): 426-434.
21) Gali JC. Osteoporose. Acta Ortop Bras. 2001; 9(2): 53-62.
22) Freire FM. Osteoporose: um artigo de atualização [monografia]. Goiânia. Universidade Católica de Goiás. 2004.

23) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et aI. R eduction of vertebral fra cture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinicaI trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. AMA . 1999. 282:637-45.
24) Fontes TMP, Araújo LFB, Soares, PRG.Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento .FEMINA. 2012; 14 (4). B
25) Barreto BB. Fitoterapia na Atenção Primária à Saúde – a visão dos profissionais envolvidos. (Tese Mestrado). Juiz de Fora: UFJF; 2011.
26) Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde,2012.
27) Netto EM, Shuqair NS, Balbino EE, Carvalho AC. Registro de Fitoterápicos. Revista Fitos. 2006; 1(3).
28) Fonseca AM, Bagnoli VR, Cardoso EB, Assis JS. Climatério: abordagem atual do diagnóstico e tratamento. RBM Rev Bras Med. 2004; 61(1-2): 65-9.
29) Han K K, Junior JS, Haidar MA, Girão JBC, Nunes MG, Lima GR, Baract EC. Efeitos dos Fitoestrogênios sobre Alguns Parâmetros Clínicos e Laboratoriais no Climatério .RBGO 2002, 24(8): 547-552.
30) Carbonel AAF, Simões RS, Baracat MCP, et al. Ação das isoflavonas no estresse oxidativo na pós-menopausa da mulher. Reprod Clim. 2011; 26(2):39-43.
31) Halbe, HW et al. Fitoestrógenos e osso. RBM Ver Bras Med. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2833
32) Williams JP, Jordan SE, Barnes S. Tyrosin kinase inhibitor effects on osteoclastic acid transport. American Journal of clinical nutrition. Bethesda, 1998; 68(6): 1369-1374.
33) Fitzpatrick LA. Phytoestrogens mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32: 233-252.
34) Alvernia S, Palacios S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. Revista Colombiana de Menopausia 2000; 6(1):
35) Fanti P. et al. The Phytoestrogen Genistein Reduces Bone Loss in Short-Term Ovariectomized Rats. Article in Osteoporosis International .1998; 8:274–281.
36) Picherit C, Coxam V, Catherine Bennetau-Pelissero C , Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP. Daidzein Is More Efficient than Genistein in Preventing Ovariectomy-Induced Bone Loss in Rats. The American Society for Nutritional Sciences. 2000. 130(7): 1675-1681

37) Arjimand et al. Dietry soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. Jn nutrition org by guest , 2011; 161-7.
38) Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. Am J Clin Nutr. 1999. 70(3): 439-450.
39) Tsuang YH. Isoflavones prevent bone loss following ovariectomy in young adult rats. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2008. 3(12): 1749-1799.
40) Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy Isoflavones in the Prevention of Menopausal Bone Loss and Menopausal Symptoms. .Arch Intern Med. 2011;171(15):1363-1369.
41) Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr. 2000. 72(3): 844-852.
42) Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P, Young RL, Barnes S, Ellis KJ , Shypailo RJ, Fraley JK , Konzelmann KL, Fischer JG, Smith EO. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. Am J Clin Nutr. 2009. 90(5): 1433-1439.
43) Head K. In: Pizzorno JE Jr, Murray M, eds. Textbook of Natural Medicine. Soy isoflavones and other constituents. New York: Churchill Livingstone. 1999; 2: 953-65.
44) Ho SC. Soy Intake and the Maintenance of Peak Bone Mass in Hong Kong Chinese Women. American Society for Bone and Mineral Research. 2001; 16(7): 1363-9.
45) Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 2008; 62(2): 155–61.
46) Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Bone 2010; 47(2): 413–23.
47) Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al . IPRIFAVONE Multicenter European Fracture Study - Ipriflavone in the treatment of pos-menopausal esteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001. Mar 21; 285. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000400005.
48) Silva PA, Toledo TO , Junqueira DR, Jorge NT, César FC, Kling MG. Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na

osteoporose induzida com dexametasona em ratas. Rev. Bras. Cienc. Farm. 2006; 42(1): 99-107.

49) Fernandes LF, Aldrighi AP, Aldrighi JM. Prescrever ou não isoflavonas de soja à mulher no climatério?. Rev. Assoc. Med. Bras. 2006; 52(3): 132-132.

50) Jornal Folha de São Paulo. Seis novos medicamentos são incluídos na lista do SUS. São Paulo: 2009. Disponível em: http://www1.folha.uol.com.br/fsp/saude/sd0112200903.htm

51) Queiros LD. Biotransformação de compostos fenólicos do extrato de soja para obtenção de produto rico em compostos bioativos. (tese Doutorado) Campinas: Unicamp; 2015.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

A distribuição dos focos de endometriose pela Ressonância Nuclear Magnética.

The distribution of endometriosis foci by Magnetic Nuclear Resonance.

Karolina Pinto Pelegrini Cancela

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em medicina
no Centro Universitário Serra dos Órgãos.
- UNIFESO – 2017.

Orientador: Prof. Carlos R. B. Gama

Teresópolis – RJ

2017.

RESUMO:

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo primário conhecer a distribuição dos focos de endometriose constatados por exames de Ressonância Nuclear Magnética da pelve feminina. Ainda identificar possíveis relações com fatores individuais. A hipótese inicial do estudo foi que o ovário seria o órgão mais acometido.

Métodos: A análise é descritiva analítica documental e retrospectiva. Como nicho investigativo, foram coletados exames de Ressonância Nuclear Magnética da pelve realizados entre os anos de 2013 e 2015 em um serviço particular de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da cidade de São José dos Campos, São Paulo. A amostra teve como critério de seleção a presença de achados de endometriose. Foram analisados 54 exames, através do uso de banco de dados do serviço. Os critérios de mensuração dos dados obtidos foram analisados e digitalizados em planilha excel.

Resultados: O local mais acometido pelos focos de endometriose foi o ovário. Além disso, constatou-se que a faixa etária das pacientes é entre 30-50 anos. Observou-se que 20 pacientes (37%) têm formação em nível superior. Como sintomatologia, a dor pélvica crônica apresentou-se como dominante. A maioria das pacientes com endometriose não são tabagistas.

Conclusões: Ao final da análise, conclui-se que a distribuição anatômica da doença foi concordante à literatura, apontando o ovário como um dos principais órgãos acometidos. Não foi constatada significante relação entre as queixa das pacientes com a localização dos achados pela Ressonância Nuclear Magnética. A faixa etária entre 30-50 anos está associada ao período reprodutivo feminino, achado compatível com a fisiopatologia da doença, que defende a necessidade de estímulo hormonal para o desenvolvimento da endometriose. O nível socioeconômico das pacientes confirma que pacientes mais esclarecidas tendem a procurar cuidados médicos com maior frequência, possibilitando diagnósticos e intervenções precoces, fato antes já referenciado pela literatura. Não houve ligação entre o fator tabagismo e a presença de endometriose. Este último achado ainda apresenta-se como assunto controverso na literatura, embora algumas evidências científicas sugiram que fumantes podem apresentar menores riscos para desenvolver tal patologia, devido aos efeitos antiestrogênicos do fumo

Descritores: Endometriose; Imagem por Ressonância Magnética; Infertilidade.

ABSTRACT:

Objective: The present study has as main objective to know the distribution of the foci of endometriosis verified by Magnetic Nuclear Resonance examinations of the female pelvis. Still identify possible relationships with individual factors. The initial hypothesis of the study was that the ovary would be the most affected organ.

Methods: The analysis is descriptive analytical documentary and retrospective. As an investigative niche, Magnetic Resonance Magnetic Resurfacing examinations were performed between the years of 2013 and 2015 in a private radiology and diagnostic imaging service in the city of São José dos Campos, São Paulo. The sample selection criteria were the presence of endometriosis findings. Fifty-four examinations were analyzed through the use of the service database. The measurement criteria of the obtained data were analyzed and scanned in Excel spreadsheet.

Results: The ovary was the site most affected by outbreaks of endometriosis. In addition, it was found that the age group of the patients is between 30-50 years. It was observed that 20 patients (37%) had a higher education. As symptomatology, chronic pelvic pain was dominant. Most patients with endometriosis are not smokers.

Conclusions: At the end of the analysis, it was concluded that the anatomical distribution of the disease was concordant to the literature, pointing to the ovary as one of the main affected organs. There was no significant relationship between the complaints of the patients with the location of the findings by Nuclear Magnetic Resonance. The age range between 30-50 years is associated to the female reproductive period, a finding compatible with the pathophysiology of the disease, which defends the need for hormonal stimulation for the development of endometriosis. The socioeconomic status of the patients confirms that more enlightened patients tend to seek medical care more frequently, enabling diagnosis and early intervention, a fact previously mentioned in the literature. There was no link between the smoking factor and the presence of endometriosis. This latter finding is still a controversial subject in the literature, although some scientific evidence suggests that smokers may present lower risks to develop such pathology due to the antiestrogenic effects of smoking.

Keywords: Endometriosis; Magnetic Resonance Imaging; Infertility.

A) INTRODUÇÃO

Caracterizada pela presença de tecido ectópico de endométrio, a endometriose, uma doença geralmente de evolução crônica, acomete cerca de 10 a 15% da população feminina em fase reprodutiva.

O diagnóstico desta enfermidade é um desafio na prática médica. Muitos casos são sub-diagnosticados e tratados de maneira empírica, ficando sem comprovação registrada.

As preocupações se voltam cada vez mais para a busca do diagnóstico rápido e seguro da endometriose, uma vez que a doença representa prejuízo à qualidade de vida das pacientes. São frequentes as queixas de infertilidade e dor pélvica crônica.

Assim sendo, torna-se imperativa a utilização de métodos de imagem como a Ressonância Nuclear Magnética da Pelve para o rastreio das lesões da doença. Trata-se de um método não invasivo, o qual permite estabelecer planejamento pré-operatório e estudo evolutivo comparativo[1].

B) OBJETIVOS:

Primário:

O presente estudo tem como objetivo conhecer a distribuição anatômica dos focos de endometriose detectados através de exames de Ressonância Nuclear Magnética da pelve do serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da TOMOVALE – São José dos Campos, entre os anos de 2012 a 2015.

Secundários:

- Avaliar os locais mais acometidos pelos focos de endometriose diagnosticados pela Ressonância Nuclear Magnética;
- Avaliar a faixa etária que obteve mais achados de endometriose pélvica;
- Investigar o motivo da realização do exame de imagem, analisando as repercussões clínicas da endometriose;
- Identificar possível relação entre o tabagismo e a presença de endometriose;
- Conhecer a presença de comorbidades como diabetes melitus e hipertensão arterial sistêmica em pacientes portadoras de endometriose pélvica;
- Avaliar a relação da endometriose com o histórico de cirurgias prévias;

C) MÉTODOS:

O estudo é descritivo, analítico, documental e retrospectivo. Procuraram-se exames de imagem que apresentassem diagnósticos de endometriose e destes, extraiu-se a localização topográfica da doença, buscando ainda correlações com características de cada paciente.

Foi utilizado como nicho de investigação exames de Ressonância Nuclear Magnética da pelve realizados pelo Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da TOMOVALE – São José dos Campos/SP, entre os anos de 2013 à 2015.

Os aparelhos utilizados para a realização dos exames são do modelo Ressonância Magnética Signa Excite HD 1,5 ST, marca GE Helthcare. A bobina utilizada é do tipo 8 – Channel Body Cirray, 1,5 T, marca GE Signa.

Os exames realizados pela TOMOVALE ficam armazenados em um sistema informatizado digital. Dessa forma, a análise dos exames foi realizada em estações de diagnósticos do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da TOMOVALE que possuam o programa *PACS*. Esta programa permitiu o acesso à imagens, laudos, questionários pré – exames realizados pelo serviço, além de documentos de cada paciente.

O estudo tem como regra de inclusão pacientes em período de reprodução. O critério de exclusão por sua vez é a não contabilização de exames de Ressonância Nuclear Magnética da Pelve sem alterações.

As variáveis levantadas para a pesquisa foram: identificação geral, história da doença história clínica pregressa e história social, além da localização anatômica do(s) foco(s) de endometriose pélvica.

Na identificação geral, os dados coletados foram: número e data da realização do exame, iniciais dos nomes das pacientes, idade, profissão e peso.

Em relação à história da doença atual, foi analisado o motivo da realização do exame, dado armazenado no questionário respondido por cada paciente no momento anterior ao exame.

Da história clínica pregressa, foram consideradas a presença ou não de cirurgias prévias, bem como se a paciente é portadora ou não de patologias como a Diabetes Mellitus e a Hipertensão Arterial Sistêmica. Como histórico social, foi pesquisado o tabagismo, o qual parece ter uma associação com a doença. Todos estes dados acima também foram retirados do questionário pré-exame.

No quesito localização dos focos anatômicos, foram analisados os laudos confeccionados pelos médicos radiologistas da instituição já revelada, que indicam tal informação. Os laudos também são armazenados juntamente com as imagens no banco de

dados. Os critérios de mensuração dos dados obtidos foram analisados e digitalizados em planilha excel.

D) RESULTADOS:

A análise dos 54 exames coletados permitiu a identificação do ovário como órgão mais acometido pela endometriose. Foram 46 focos de endométrio nos ovários. Outros órgãos afetados, em ordem decrescente respectivamente: miométrio, ligamento útero-sacro, retrocervical, intestino, vagina, septo vesicouterino, septo retovaginal, ligamento redondo, paramétrio, bexiga, nervo sacral, ureter e cérvice uterina.

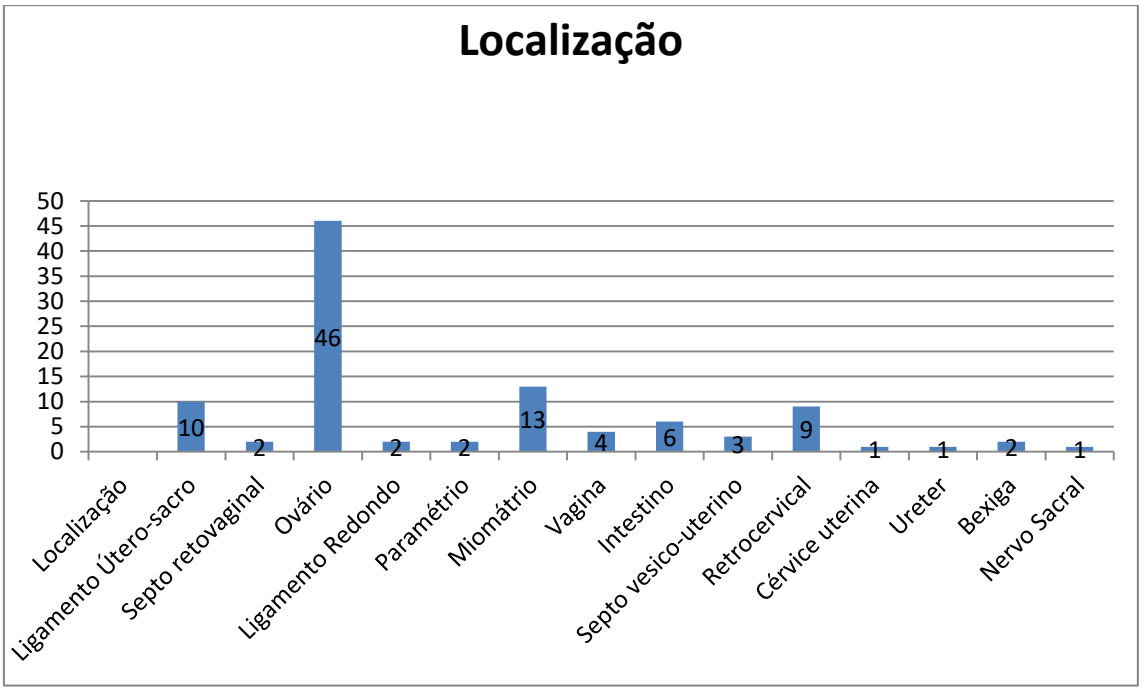


*Gráfico de localização topográfica dos focos de endometriose evidenciando o ovário como principal órgão acometido.

Sendo o ovário acometido pela endometriose denominado endometrioma, verificou-se variação de tamanhos destes entre 0,5 a 4,3 cm, sendo a média de 2,05 cm.

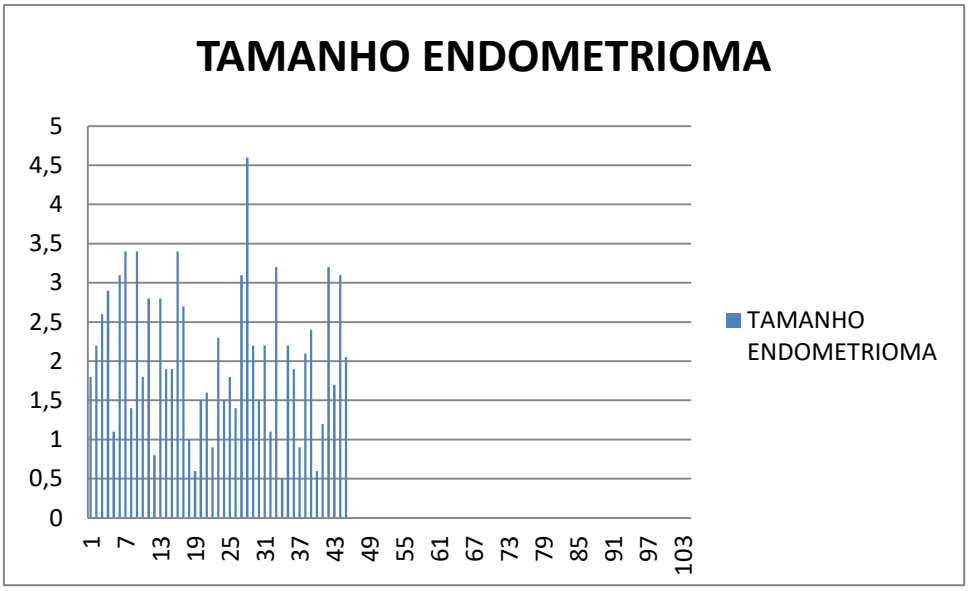


*Gráfico de análise da variação do diâmetro dos endometriomas.

Outro aspecto investigado foi a idade das pacientes. Notou-se que a maior parte das mulheres se encontra entre 30 e 50 anos.

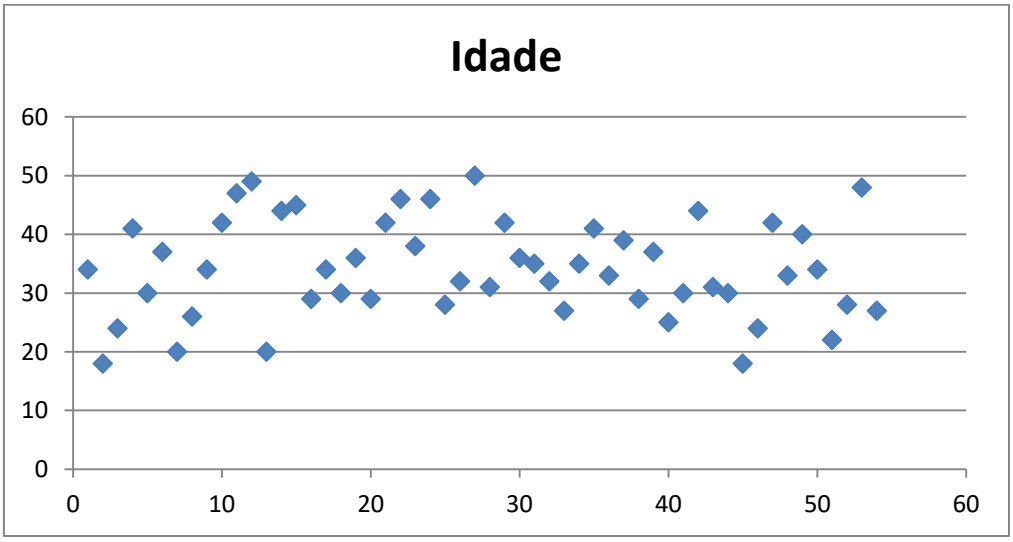


*Gráfico da variação de faixa etária das pacientes. Prevalência entre 30 à 50 anos de idade.

Dentre o motivo para a realização do exame de Ressonância Nuclear Magnética, o quadro clínico de dor pélvica crônica foi o predominante. As pacientes ainda apresentaram outros sintomas que justificassem a investigação pelo exame de imagem. Destacam-se exames de imagem prévios alterados, infertilidade, dismenorreia, metrorragia, disúria e até mesmo assintomática.

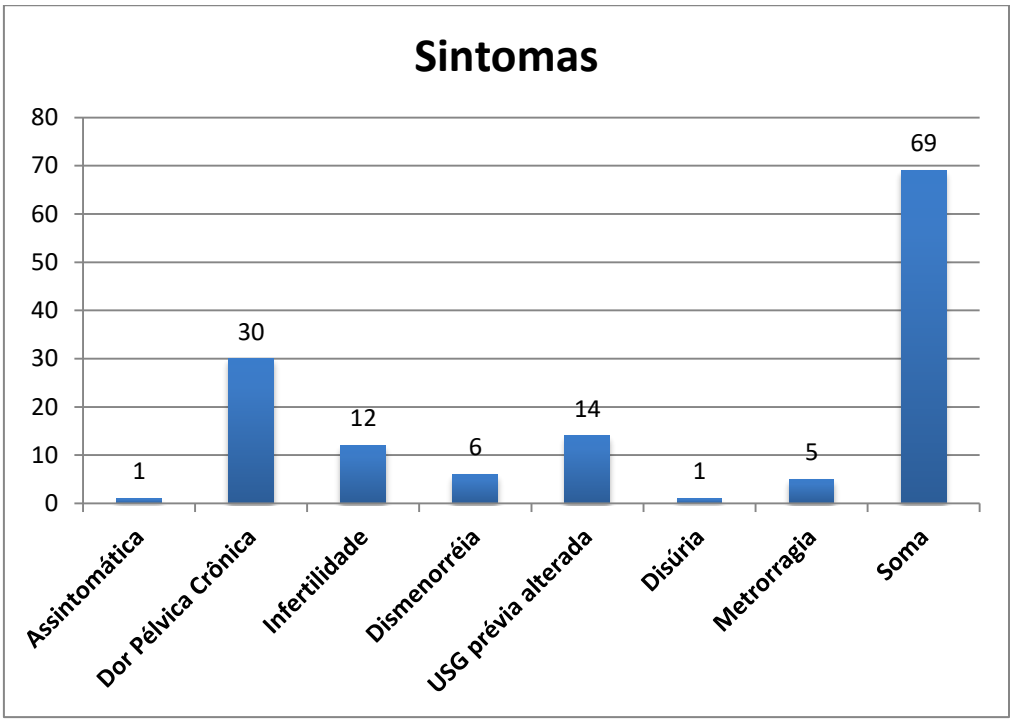


*Gráfico da variação do quadro clínico das pacientes, evidenciando a dor pélvica crônica como o principal sintoma.

O fator de consumo de cigarros foi analisado. Das 54 pacientes, 8 confirmaram serem tabagistas.

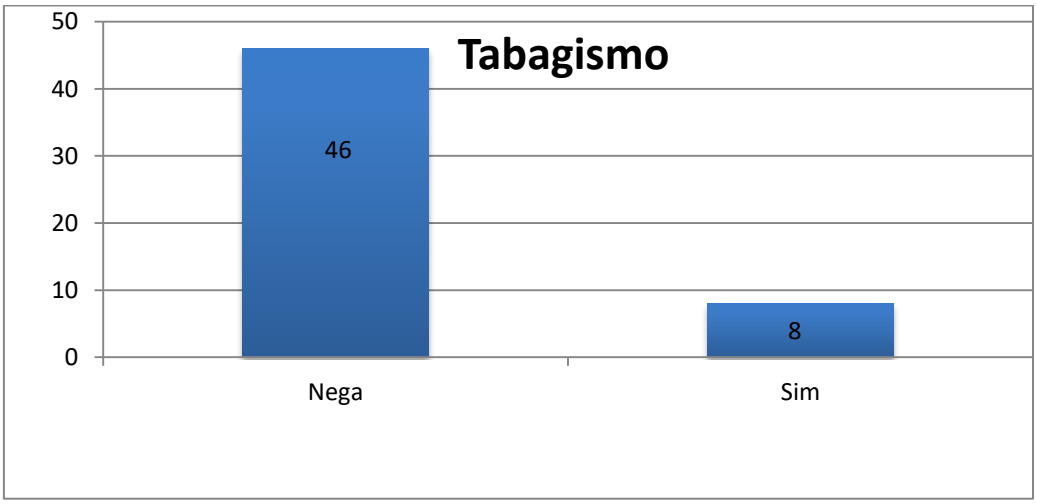


*Gráfico evidenciando que a maioria das pacientes não são tabagistas.

E) DISCUSSÃO:

Considerada uma patologia ginecológica, a endometriose é caracterizada pela presença de células glandulares e estroma fora da cavidade endometrial[1.]

A história natural da endometriose apresenta-se de maneira crônica na maioria das mulheres. As pacientes têm como principais queixas dores pélvicas crônicas e infertilidade.

O diagnóstico desta enfermidade é um desafio na prática médica. Muitos casos são sub-diagnosticados e tratados de maneira empírica, ficando sem comprovação registrada[2].

Com o crescente número de mulheres com suspeita de endometriose pélvica, tem sido cada vez mais necessário investir em métodos diagnósticos mais eficientes, que permitam a identificação rápida e não invasiva dos focos da doença. Dessa maneira, a Ressonância Nuclear Magnética da pelve se destaca como importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico por imagem[3].

A ressonância da pelve permite identificar os focos acometidos pelos tecidos ectópicos, além de facilitar um planejamento pré-operatório para cada paciente. Outro aspecto encontrado durante a pesquisa, foi o acompanhamento pós-cirúrgico, que se mostrou eficaz em detectar a recidiva da doença.

Assim sendo, a utilização deste meio representa avanços no diagnóstico por imagem evitando atrasos nos diagnósticos e consequentemente, minimizando desfechos desfavoráveis.

A sintomatologia da doença pode significar ameaça para algumas relações matrimoniais, já que a infertilidade pode ser encarada por muitos cônjuges como problema exclusivo das mulheres[4.]

Além disso, muitas enfermas relatam que os sintomas alteram negativamente o desempenho e capacidade nos seus respectivos trabalhos, o que pode ameaçar a permanência do emprego. Observou-se que a maior parte das pacientes analisadas possuem trabalho fixo, e a sintomatologia poderia apresentar ameaça à qualidade do desempenho de serviços.

Conclui-se que tal situação repercute na situação socioeconômica do país, representando importante tema para a classe médica.

A endometriose é classificada como uma patologia ginecológica de caráter crônico, benigno, definida pela presença de tecido endometrial funcionante (glândula e estroma) heterotópico, tendo sido descrita pela primeira vez em 1860[1].

Pode acometer vagina, bexiga, cavidade peritoneal e estruturas outras
como ligamento útero-sacro e ovário[2].

Os sintomas da endometriose são os mais diversos. As pacientes podem se apresentar desde assintomáticas até com queixas típicas e comuns como dor pélvica crônica e infertilidade[5].

Embora não seja patognomônico de endometriose, a dor pélvica tem sua provável explicação na presença de fatores como citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas secretadas pelo tecido endometriótico. Além disso, as invasões de tecidos e estruturas nervosas pelos focos de doença determinariam o estímulo doloroso. A topografia da dor sugere o local de invasão[4,9].

Os dados levantados na pesquisa constatam que a sintomatologia mais referida pelas mulheres é realmente a dor pélvica crônica, fato previamente citado por estudos prévios.

A queixa álgica pode se apresentar através de dismenorreia, com baixa resposta à terapêutica inicial com anti-inflamatórios não esteroidais[2.]

A endometriose ainda pode se manifestar como dispareunia, principalmente se de aspecto profundo[2].

Dor durante a micção é relatada em alguns casos. A suspeita de endometriose deve ocorrer na presença de urinoculturas negativas com disúria, principalmente se esta ocorrer apenas durante o período menstrual, associada à hematúria nesta mesma fase[3].

Queixas de diarreia e sensação de inchaço também são descritas pelas pacientes e relato de disquezia na fase menstrual podem apontar para endometriose acometendo vagina, septo retovaginal e reto[4].

A infertilidade pode ser resultado de aderências induzidas pelos focos de endometriose em tubas uterinas, obstruindo os processos de ovulação e fertilização. Alterações imunológicas também podem estar envolvidas neste mecanismo. Assim sendo, pacientes com endometriose apresentam altas taxas de dificuldade de engravidar[7].

No presente estudo, foi verificado ainda que um motivo importante para a realização da Ressonância Nuclear Magnética da pelve foi a presença de outros métodos de imagem como a ultrassonografia previamente alterados, com sinais sugestivos da doença.

Diante do exposto, o quadro clínico apresentado pode comprometer de forma extremamente relevante a qualidade de vida das pacientes.

Diagnóstico

Diante de uma paciente com suspeita de endometriose, utiliza-se uma sequência ordenada e bem definida de pesquisa, o qual consiste em anamnese, exame físico, exames

laboratoriais, exames de imagem, cirurgias e por fim, estudo histopatológico, sendo este último necessário para confirmação diagnóstica[8].

O diagnóstico clínico inicia-se com a história da paciente. O profissional de saúde deve questionar detalhes e conhecer ciclo menstrual, patologias pregressas e evolução dos sintomas atuais. Durante o exame físico, atentar para inspeção da vulva, vagina e colo. À palpação, investigar nódulos ou deslocamento da região de fundo de saco, além do possível aumento dos ovários[8].

São necessários exames complementares para confirmação diagnóstica. Com esta finalidade, estão à disposição exames laboratoriais e de imagem.

Testes laboratoriais para endometriose ainda não possuem especificidade relevante. Entretanto, alguns marcadores são utilizados na tentativa de excluir outras possibilidades diagnósticas. O CA-125, antígeno comum à estruturas de origem epitelial celômica, parece estar aumentado em período menstrual nas pacientes portadoras de endometriose. Ele pode ter sua dosagem seriada, principal para constatar possível recorrência da doença previamente tratada[9,10].

Dentre os diversos exames radiológicos hoje existentes, podemos citar o enema opaco e a colonoscopia, os quais têm baixa acurácia na investigação de endometriose, visto que apontam apenas sinais indiretos na superfície interna intestinal e dessa maneira, só são capazes de evidenciar lesões de mucosas[11].

Para análise de comprometimento de bexiga e ureteres, a urografia excretora pode ser usada, a qual assim como a tomografia computadorizada, utiliza contraste iodado e radiação ionizante, tornando-se um método que oferece riscos. Além do mais, alguns focos diminutos não podem ser identificados por este exame[12].

Por não permitir boa diferenciação entre densidades de partes moles, a tomografia computadorizada não delimita com acurácia órgãos pélvicos. Desta maneira, não tem sido o método de imagem mais aconselhado para a interpretação de tecidos endometriais ectópicos[12].

O ultrassom transretal requer sedação. É realizado em poucos locais, demanda alto custo e avalia apenas a região retossigmóide e tecidos adjacentes[11].

As análises dos exames da pesquisa certificaram que os exames citados acima vêm em desuso, não sendo realizados com frequência na investigação para endometriose, visto que outros meios mostram-se vantajosos.

Considerando os aspectos citados, os métodos de imagem mais indicados para a avaliação da endometriose atualmente são a Ultrassonografia Transvaginal e a Ressonância Nuclear Magnética da Pelve com gel[12].

Para a realização destas modalidades de exame, é necessário preparo no departamento de radiologia, no dia do exame.

Com a finalidade de distender o fundo de saco da vagina e possibilitar melhor demarcação anatômica dos focos de endometriose nesta região, utiliza-se 20 mL de gel, que são introduzidos na vagina das pacientes[11,12,13].

Outra técnica também empregada é a injeção de 80 mL de solução salina por via retal, determinando preparo intestinal adicional, uma vez que permite detecção de lesões intestinais menores.

As pacientes ainda são orientadas à urinar, já que a presença de líquido vesical prejudica a realização do exame devido aos artefatos produzidos. Com o esvaziamento vesical, aumenta a identificação de lesões menores[13].

Portanto, estas duas formas de exames de imagem são capazes de identificar e estadiar os focos de tecido endometrial de maneira mais fidedigna considerando a anatomia pélvica, permitindo um planejamento cirúrgico adequado[9]. Ainda, apresentam-se como métodos que não utilizam radiação ionizante[13].

Embora não haja um consenso sobre a sua superioridade, a Ressonância Nucelar Magnética da Pelve apresenta-se como um melhor método, uma vez que não é operador dependente como a Ultrassonografia, além de detectar lesões menores que um centímetro. Assim sendo, ela vem atualmente recebendo grande destaque como método de imagem diagnóstico[14]. Isso se confirmou durante a pesquisa, uma vez que algumas pacientes apresentaram como motivo da realização do exame de ressonância a presença de ultrassonografia prévia alterada. Ou seja, diante de uma ultrassonografia duvidosa, utiliza-se a ressonância nuclear magnética como via alternativa.

À ressonância, pequenos focos de endometriose são reconhecidos como lesões hiperintensas às sequências ponderadas em T1, enquanto as placas maiores de tecido glandular ectópico apresentam similar aspecto em T1, com características variáveis à sequência ponderada em T2[15].

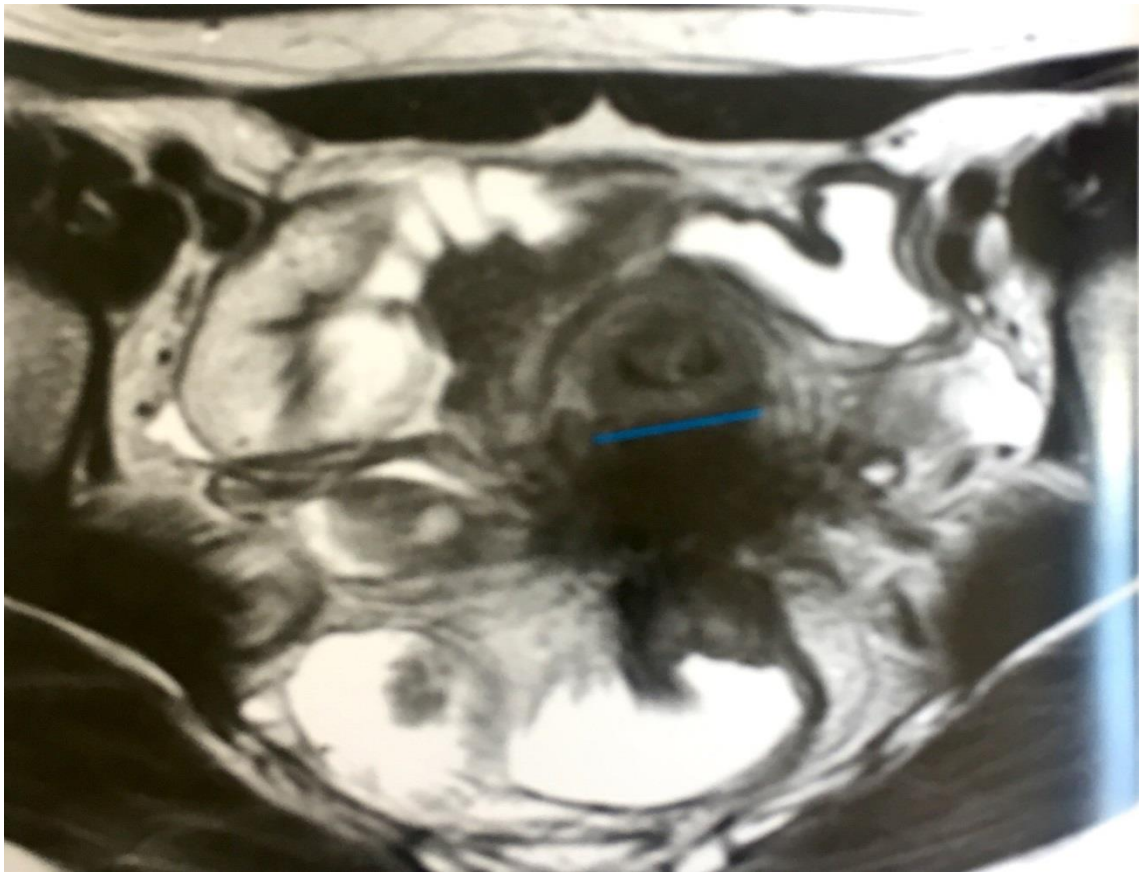


Fig.1: Ressonância Nuclear Magnética em corte axial, na sequência ponderada em T2. Linha azul evidenciando evidenciando o comprimento da lesão em eixo transversal.

Diversos são os sítios localizados com focos de endometriose pela Ressonância Nuclear Magnética da Pelve. Podemos citar a utilização de 60 ml de gel intravaginal ao exame, que facilita a identificação de focos vaginais, permitindo analisar a necessidade de desbridar a parede vaginal ou não[14].

Ao exame de ressonância, os endometriomas são identificados como lesões hiperintensas em T1, com tendência à hipointensidade em T2. Geralmente cursa com anel hipointenso ao seu redor, que sofre realce após injeção do meio de contraste[15]. São unilaterais e mais frequentes à esquerda. São cistos contendo líquido de aspecto achocolatado e aparecem com aderências com o peritônio posterior na grande maioria das vezes[2,17]. No presente trabalho, observou-se que a variação do tamanho dos endometriomas foi entre 0,5 à 4,5 cm de diâmetro. Ainda, em concordância com os estudos, os endometriomas se apresentaram em sua maior parte unilateral e à esquerda. E o principal, os endometriomas representaram a maior parte das lesões de endometriose, assim como já exposto pelas evidências científicas.

A ressonância ainda pode ser utilizada para análise do acometimento das vias urinárias. Deve-se atentar para a presença de sinais de hidronefrose e se há presença de tecido glandular endometrióide no músculo detrusor[16].

Nota-se que a Ressonância apresenta importante papel na detecção da doença em sítios mais profundos como região retro cervical (ligamentos útero-sacros, e tórus uterino), vagina, intestino (reto, sigmoide, íleo e apêndice), bexiga e ureteres.

O radiologista responsável em interpretar o exame deve atentar-se para o número e tamanho dos focos que invadem as camadas intestinais bem como a circunferência intestinal comprometida, além da distância até a borda anal[15].

Na tentativa de se criar uma padronização dos achados e facilitar estudos comparativos feitos pelos médicos, sejam ginecologistas, cirurgiões ou radiologistas, fundamentou-se uma classificação baseada nos tipos morfológicos da endometriose, que são**:** endometriose superficial, profunda e endometrioma ovariano. Considerando este aspecto, conclui-se que esta classificação pode analisar indiretamente os mecanismos fisiopatológicos e ainda a correlação com as queixas clínicas apresentadas pelas pacientes. Geralmente, o grau da doença é diretamente proporcional ao grau da sintomatologia[14].

Na endometriose peritoneal superficial, os achados são os de lesões avermelhadas que tendem à progredir para coloração escurecida devido ao depósito de hemossiderina, além da queda da atividade inflamatória[17].

Já a endometriose profunda tem padrão de infiltração mais agressivo, com profundidade acima de 5 cm pelas lesões. Possuem grande quantidade de tecido fibrótico e hiperplasia da camada muscular abaixo do peritônio[3]. Geralmente se apresenta como lesões múltiplas e acomete mais frequentemente os ligamentos útero-sacros, cólon descendente, reto, septo reto-vaginal, bexiga e ureteres[2,15]. O trabalho verificou que dentre as lesões profundas, as localizações mais acometidas foram ligamento útero-sacro e região retrocervical.

Fig 2.: Ressonância Nuclear Magnética em corte sagital, na sequência ponderada em T1 com supressão da gordura, com uso de gadolínio endovenoso. Setas vermelhas evidenciando lesão vesical em parede posterior, mediana.

É de extrema relevância citar que os métodos de imagem evitam a realização de cirurgias desnecessárias para a elucidação diagnóstica de endometriose[17].

Se a conduta for cirúrgica, o mapeamento das lesões de endometriose pela Ressonância permite uma abordagem pré-programada por uma equipe multidisciplinar, envolvendo desde cirurgiões ginecológicos, cirurgiões gerais e urologistas, por exemplo. Tal planejamento proporciona uma intervenção única para a retirada de todos os focos, evitando-se novas operações, em tempos distintos[1].

Consequentemente, observamos o impacto do uso da ressonância no diagnóstico de endometriose pélvica, já que as pacientes são expostas à menores números de cirurgias para tratamento, e assim, menores tempos de internações, baixos índices de recidivas e dor crônica pós-operatória, além do melhor resultado estético para as mulheres.

A Ressonância Magnética da Pelve atua ainda no controle evolutivo das lesões após tratamento, seja ele cirúrgico ou clínico[15].

É importante a análise de exames realizados antes e depois do procedimento terapêutico, visando o acompanhamento da efetividade do tratamento. A análise destes exames, através de banco de dados capazes de armazená-los, facilita a interpretação por médicos radiologistas que conseguem afirmar ou não a existência de novos focos, por exemplo.

O investimento em métodos de estudos informatizados vem ganhando cada vez mais espaço no setor da radiologia. Destaca-se por proporcionar maior segurança ao paciente, o qual tem seus dados e exames acessados apenas por pessoas autorizadas. Além disso, a informatização permite estudos futuros e comparação evolutiva de cada caso.

Muitas pacientes são abordadas com condutas empíricas diante das queixas de infertilidade e dor pélvica. Sem uma investigação precisa, acabam ficando sem confirmação da causa do problema. O sub-diagnóstico da endometriose representa hoje um viés na análise estatística da doença, sendo difícil quantificar a sua real incidência[2].

Frente a este quadro, nota-se mais uma vez o valor dos exames de imagem no diagnóstico da endometriose. Com o rastreio para focos da doença através do exame de Ressonância Nuclear Magnética da pelve ocorre esclarecimento da origem dos sintomas e registro destes achados, seja pela imagem, seja por laudos.

Cabe ressaltar ainda que o arquivamento eletrônico permite rápido acesso aos exames, favorecendo as análises epidemiológicas da doença.

O estudo da endometriose tem se baseado em mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência de cerca de 5% a 10% nessa população. Nas pacientes acima de 40 e abaixo de 45 anos, a incidência de casos de endometriose é estimada em 2%[2].

Embora o presente estudo apresente como faixa etária predominante entre 30 à 50 anos, destaca-se o crescente da doença em adolescentes, com prevalência de cerca de 66%. Este último grupo pode apresentar queixa clínica antes mesmo dos 20 anos de idade, o que justifica uma atenção maior por parte do profissional de saúde que acompanha tais casos, a fim de que haja tempo suficiente para intervir e evitar desfechos críticos como a infertilidade[3].

Considerando o estado civil, embora alguns estudos evidenciarem que a maioria das mulheres se considera como solteiras, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia

e Obstetrícia aponta que há predomínio de pacientes com parceiros estáveis, tendo em comum a mesma queixa clínica: infertilidade[2].

Além da faixa de idade e do estado civil, a endometriose tem-se demonstrado de forma predominante em mulheres com níveis socioeconômicos e culturais mais elevados[2]. Pacientes de classe social favorecida possuem acesso facilitado ao sistema de saúde, o que explica os crescentes gastos econômicos com a busca pelo diagnóstico e para com o tratamento da endometriose, principalmente no setor privado.

As pacientes com melhores condições tendem à maior procura por atendimento médico frente a sintomas como dor pélvica e infertilidade, quando comparadas às de classe mais baixas, o que é reflexo indireto da análise da escolaridade e grau de instrução das pacientes com endometriose, uma vez que as pacientes com maiores níveis escolares mostram-se mais esclarecidas. Estudos apontam maiores taxas de diagnóstico da doença em pacientes com nível superior (27%) e segundo grau de escolaridade (30%)[2].

Por isso, é indispensável que se amplie o conhecimento desta patologia, e que os responsáveis administrativos da saúde pública entendam seus respectivos deveres, oferecendo às pacientes maneiras de diagnóstico precoce, como através de exames de imagem, evitando consequências irreversíveis e guiando estas pacientes em direção à busca pela melhora da qualidade de vida.

Tratamento

O tratamento da endometriose depende dos sintomas, da localização dos focos da doença, e o desejo de fertilidade da paciente[18].

Devemos considerar o tratamento multidisciplinar em pacientes com dor crônica. Independente de conduta clínica expectante ou cirúrgica há necessidade de se individualizar cada paciente e respeitar suas decisões. Avaliar o encaminhamento para centros mais especializados, visto que nem sempre somente a ressecção de focos de endometriose é resolutiva. O enfoque do tratamento deve ser sempre nas consequências da doença: dor e infertilidade.

Medidas de prevenção são constantemente discutidas. Ainda há necessidade de comprovação científica em relação à atividade física e ao uso de contraceptivos hormonais orais[4]. Entretanto, fica claro que diante da suspeita clínica de endometriose, o rastreio através de exames de imagem como a Ressonância Nuclear Magnética pode conceber um diagnóstico preciso e evitar desfechos graves e irreversíveis.[18]

Deve-se considerar que os exames coletados evidenciaram o ovário como o órgão mais acometido pela doença, o que confirma o já anteriormente descrito na literatura. Dos casos diagnosticados e computados, o ovário é o apontado como o mais atingido pela patologia. Entretanto, é válido ressaltar que algumas lesões diminutas podem não ser detectados por exames de imagem, não sendo computadas. A ultrassonografia também pode ser utilizada como meio diagnóstico. Assim sendo, nem todas as pacientes com endometriose são submetidas à Ressonância Nuclear Magnética, visto que este último se mostra como um exame de maiores custos e menos disponível na prática médica.[19]

Em relação à idade, confirma-se que a fase reprodutiva é a mais acometida, fato relacionado à uma das teorias da patologia da doença, a da menstruação retrógrada. Esta defende que durante a menstruação, tecido endometriótico podem refluir pelas tubas, alcançando variados órgãos. Ou seja, mulheres em período fértil, que menstruem, podem desenvolver endometriose.

Durante a pesquisa, verificou-se que cerca de 37% das pacientes possui formação em nível superior. Isso permite estabelecer correlação entre nível socioeconômico com o diagnóstico da doença, o que já havia sido relatado em estudos anteriores. Pacientes mais esclarecidas buscam mais atendimento diante dos sintomas apresentados. Além disso, situações financeiras mais elevadas possibilitam maiores investigações com exames complementares. Muitas vezes, pacientes dependentes do sistema público de saúde não têm acesso à exames de imagem por exemplo, tornando muitos casos de endometriose subdiagnosticados.[18]

A associação do tabagismo ao desenvolvimento patológico da doença ainda gera dúvidas, segundo os estudos. Entretanto, durante a pesquisa, verificou-se que a maioria das pacientes nega ser usuária de tabaco. Ou seja, com tais achados, não há indicação de cessar o tabagismo para impedir o desenvolvimento da doença. Contudo, mais investigações a cerca deste fator devem ser executadas.[19.]

F) CONCLUSÃO:

Conclui-se que o objetivo primário de identificar a distribuição dos focos de endometriose na pelve feminina foi alcançado. Constatou-se o ovário como órgão mais acometido, fato concordante com as publicações já feitas.

A sintomatologia apresentada pelas pacientes confirmou o quadro clínico apresentado pelos estudos. Entretanto, os achados topográficos pela ressonância nuclear magnética não mostraram relação com as queixas das pacientes.

Objetivos secundários de estabelecer ligação entre co-morbidades como diabetes e hipertensão arterial sistêmica e histórico de cirurgias não mostraram relevância no presente estudo.

Além disso, notou-se que o percentual de mulheres com diagnóstico de endometriose e tabagistas corresponde ao mesmo percentual encontrado na literatura em relação à população geral. Neste estudo não foi possível relacionar o efeito protetor do tabaco com o desenvolvimento da doença conforme relatado em alguns estudos. Entretanto, tal afirmação ainda necessita de mais estudos e comprovações científicas, de acordo com a literatura.

Fatores individuais como idade e nível socioeconômico também foram analisados e confirmaram as estatísticas. A fase reprodutiva parece ser fator causal, dada a dependência de estrogênio para o desenvolvimento da doença. A faixa etária mais acometida foi entre 30 e 50 anos. Nível socioeconômico mais elevado permite maiores taxas de diagnóstico, comprovando a acessibilidade ao diagnóstico radiológico por partes destas pacientes.

Dessa forma, nota-se a importância do diagnóstico precoce de endometriose, o qual vem sendo cada vez mais realizado através de meios de imagem como a ressonância nuclear magnética e, assim, impedir a progressão da doença com desfechos mais graves e irreversíveis. Além disso, proporcionar melhoria na qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Leyland, N.; Casper, R. Endometriosis: Diagnosis and Management. Journal of Obstetrics and Gynaecology, p. S4-S5, 2010.
2. Schorge, J.; Schaffer, J.; Halvorson, L. Williams. Traducao . 1. ed. Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana, 2009. p. 225-240.
3. Podgaec, S. Manual de Endometriose. Traducao . 1. ed. São Paulo: Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.
4. de oliveira, R. Perfil Epidemiológico das pacientes inférteis com Endometriose. Reprodução e Climatério, p. 5-10, 2015.

5. Fauconnier, A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Human Reproduction Update, v. 11, n. 6, p. 595-606, 2005.
6. Pluchino, N. et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. Human Reproduction Update, v. 22, n. 6, p. 762-774, 2016.
7. de Sousa TR, Queiroz AP, Assumpção Baron R, Flores Sperandio F. Prevalência dos sintomas da endometriose: Revisão Sistemática. Rev CES Med 2015;29(2): 211-226.
8. Bassil Lasmar, R.; Portugal Lasmar, B. Endometriose: o que nos leva a suspeitar da doença e quando indicar cirurgia para a pacientes com endometriose?. FEMINA, v. 43, n. 3, p. 93-95, 2015.
9. Trovó de Marqui, A. Polimorfismos genéticos e endometriose: A contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 58, n. 5, p. 620-632, 2012.
10. Andrade, A. et al. Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 32, n. 6, p. 279-285, 2010.
11. A Ultrassonografia Transvaginal no diagnóstico de endometriose profunda. Revista Brasileira da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia, v. 4, n. 18, p. 34-39, 2015.
12. L. MOUNSEY, A.; WILGUS, A. Diagnosis and Management of Endometriosis. American Family Physician, p. 594-600, 2006.
13. Dunselman, G.; Vermeulen, N. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human Reproduction - Oxford Academic, p. 400-12, 2014.
14. Fouad Sherif, M.; Ezzaty Badavy, M. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, p. 159-165, 2015.
15. Pardini Chamié., L. Endometriose pélvica: aspectos à ressonância magnética e correlação com laparoscopia e anatomia patológica. Radiologia Brasileira, v. 42, n. 3, p. 156-158, 2009.
16. Magnetic resonance imaging correlation to intraoperative findings of deeply infiltrative endometriosis. Washington, DCAmerican Society for Reproductive Medicine, , 2016.
17. Brandão, A.; Crispi, C.; Oliveira, M. Atlas de Ressonância em Endometriose Profunda. Traducao . 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2014. p. 416-418
18. Nácul, A.; Spritzer, P. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 32, n. 6, p. 298-307, 2010.
19. Podgec, S.;Endometriose: aspectos atuais do diagnóstico e tratamento; Revista Brasileira de Medicina; São Paulo, v.61, n.1, p.2, fev 2004.

Centro Universitário Serra dos órgãos

UNIFESO

A Influência do Fumo Passivo dos Cuidadores nas Doenças Respiratórias em Crianças Abaixo de 03 Anos: Uma Revisão Sistemática.

The Influence of Caregivers' Passive Smoke on Respiratory Diseases in Children Up to 03 Years: A Systematic Review.

LAIANE ARAPIRACA GOMES

Trabalho apresentado como requisito
Para obtenção de grau em Medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

A) **Introdução**: As infecções agudas pulmonares representam as maiores taxas de morbimortalidade em crianças nos países em desenvolvimento. O tabaco corresponde a principal causa de poluição doméstica. Existe uma correlação entre a inalação dos produtos da queima do tabaco e as afecções agudas pulmonares, com ocorrências maiores de infecções respiratórias em crianças de cuidadores tabagistas do que em crianças com cuidadores não fumantes.

B) **Objetivo**: O objetivo deste trabalho é proporcionar uma visão geral sobre a influência do fumo passivo e as doenças respiratórias em crianças abaixo de três anos.

C) **Metodologia**: O exposto trabalho representa uma revisão de literatura científica publicada nos últimos 17 anos sobre a relação das doenças respiratórias em crianças abaixo de três anos e o fumo passivo dos cuidadores.

D) **Conclusão**: Ficou evidente o impacto do tabagismo nas infecções respiratórias de crianças expostas ao fumo passivo. As afecções mais envolvidas são asma brônquica, rinossinusite e laringite. O tratamento base das três doenças citadas é a retirada do agente alérgeno, no caso do trabalho exposto, o tabaco.

Descritores: Poluição por fumaça de tabaco; Doenças respiratórias; Hábito de fumar.

ABSTRACT

A) **Introduction**: The Acute Pulmonary Infections represent the higher rates of morbidity and mortality in children in developing countries. The tobacco corresponds to the main cause of domestic pollution. There’s a correlation between inhalation of the tobacco

burning products and the acute pulmonary affections, with occurrence of higher respiratory infections in children under supervision of caretakers who smokes than the children with non-smoking caretakers.

B) **Aims**: The aim of this article is to provide a general view of the influence of passive smoking and respiratory diseases in children under 3 years old.

C) **Methodology**: This article represents a review of the scientific literature published on the last 17 years of the correlation between respiratory diseases of children under 3 years old and passive smoking caused by its caretakers.

D) **Conclusion**: It's evident the impact of smoking in respiratory infections on children exposed to passive smoking. The most related affections are Asthmatic Bronchitis, Rhinosinusitis and Laryngitis. The basic treatment of the three diseases is the removal of the allergenic agent, in this review, the tobacco.

Keywords: Tobacco Smoke Pollution; Respiratory Tract Diseases; Smoking.

1. INTRODUÇÃO

As afecções agudas das vias aéreas baixas são as principais causas das altas taxas de morbimortalidade em crianças da primeira infância, nos países em desenvolvimento, responsáveis por mais de 4 milhões de óbitos anuais. A inalação dos produtos do tabaco é, não obstante, a principal causa de poluição doméstica.[1] Atualmente, o tabagismo é reconhecido como doença crônica devido à dependência que a nicotina, principal substância encontrada no tabaco, causa aos seus usuários.[2] Além de doenças respiratórias, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), o tabagismo também promove consequências deletérias ao sistema cardíaco, como doenças isquêmicas, e cânceres.[3] O câncer de pulmão corresponde ao tipo mais relacionado ao uso do tabaco, tendo cerca de 90% dos diagnósticos apresentando esta associação.[4] Há uma correlação bem definida entre as afecções pulmonares e a exposição aos produtos do tabaco, incluindo bronquite e sibilância.[5] Pesquisas comprovam que crianças de cuidadores fumantes apresentam uma ocorrência três vezes maior de infecções respiratórias (pneumonia, sinusite, bronquite aguda) do que crianças com cuidadores não fumantes.[6]

Uma parcela do fumo que se desprende da combustão do cigarro difunde-se pelo ambiente, originando o fumo de tabaco ambiental (FTA) , denominado, também, de fumo passivo. O FTA tem 85% da sua constituição formada pelo fumo que é desprendido imediatamente durante a combustão do cigarro, denominado pela corrente de fumo lateral ou secundária; e pelo fumo que, após ter sido inspirado, o fumante exala, reconhecido como corrente de fumo terciário. A chamada corrente secundária contém maiores quantidades de alcatrão, nicotina, monóxido de carbono amônia e compostos cancerígenos do que a corrente primária.[7]

Tabagismo passivo é a inspiração da fumaça de produtos do tabaco, tais como cigarro, cigarro de palha, pitura, cigarrilhas, e outros formadores de fumaça, pela população de não fumantes, que coabitam com fumantes em ambientes fechados inalando as mesmas substâncias tóxicas que o fumante inspira.[8]

Fumantes passivos são mais prejudicados com o tabaco, pois fumantes ativos possuem a barreira do filtro na inalação.[9] O fumante passivo eleva o seu risco de internação hospitalar por afecções de vias aéreas em 4 vezes, de faringites em 1,5 vezes e de broncopneumonias em 2 vezes.[2]

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é proporcionar uma visão geral sobre a influência do fumo passivo e as doenças respiratórias em crianças abaixo de três anos. Com este intuito, serão apresentados os efeitos do tabaco no sistema respiratório e a correlação com as doenças respiratórias.

3. METODOLOGIA

O exposto trabalho representa uma revisão de literatura científica publicada nos últimos 17 anos sobre a relação das doenças respiratórias em crianças abaixo de três anos e o fumo passivo dos cuidadores. Foram consultados periódicos, livros, revistas e sites de pesquisa como o Google acadêmico, Scielo e PubMed, na língua portuguesa.

Foram utilizadas as palavras-chaves: Tabagismo Passivo, Tabagismo, Doenças Respiratórias, Fumo Passivo, Poluição por Fumaça de Tabaco e Fumo de Tabaco Ambiental.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 EFEITOS DO TABACO NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

O fumo é altamente tóxico ao ser humano. Estima-se que contém cerca de 7.000 substâncias, sendo cerca de 4.700 identificadas.[10]

Quando inspirada, a nicotina afeta o cérebro após 7 a 10 segundos, ativando receptores de acetilcolina no sistema nervoso e no sistema nervoso autônomo, promovendo a liberação de dopamina e outros neurotransmissores como serotonina, norepinefrina, vasopressinas, beta-endorfinas e glutamato, que são causadores de consequências, cardiovasculares, neurológicas e respiratórias. A inalação de nicotina induz o aumento de receptores cerebrais, levando à dependência.[2]

Um efeito analisado do tabagismo é a indução a enfisemas pulmonares. Um dos mecanismos é o mecânico. Resulta da bronquiolite e do estreitamento da luz dos bronquíolos membranosos, periféricos, do aumento da produção de muco, pelo aumento do tamanho das

glândulas mucíparas e obstáculo de sua condução para o exterior pela diminuição da quantidade dos cílios. O segundo mecanismo é o chamado modelo do desequilíbrio enzimático, causando desequilíbrio entre proteases e anti-proteases. Ocorre um aumento da elastase no pulmão, através da ativação dos macrófagos que por quimiotaxia atraem neutrófilos contendo elastase no seu citoplasma, liberando-a no lóbulo ácino. Segue com produção de grande quantidade de oxidantes que inativarão o núcleo ativo da alfa1-antiprotease, incapacitando-o de bloquear a enzima elastase e causando uma neutralização da lisil-oxidase, impedindo a ressíntese da elastina.[11]

A fumaça que sai da ponta do cigarro é responsável por irritação da mucosa respiratória.[2] Antes do surgimento da sintomatologia de enfisema e bronquite, o tabagismo pode ocasionar modificações nos valores da função respiratória. O edema ou inflamação da mucosa ou broncoespasmo dos bronquíolos produzem modificações nas provas espirométricas.[11]

Uma pesquisa referente às consequências do tabagismo passivo a respeito do desenvolvimento funcional dos pulmões da criança demonstrou que após 5 anos em contato ao tabagismo da mãe, os pulmões da criança se desenvolvem em 93% do desenvolvimento relativamente aos das crianças de cuidadores não fumantes.[12]

Os sintomas respiratórios considerados foram: dispneia, tosse, irritação de garganta, coriza e sibilo. Otite, bronquite, asma e pneumonia relatadas pelos cuidadores só foram levadas em consideração se diagnosticadas pelo profissional de saúde.[7]

Há relatos da existência de associação entre crianças fumantes passivas e o surgimento de câncer de pulmão na vida adulta. Um estudo mostrou que o contato com 25 “anos-maço” durante a infância dobra o risco de neoplasia de câncer de pulmão em relação aos que nunca fumaram.[13]

4.2 RINOSSINUSITE

Este termo denomina infecções que atingem os seios paranasais, visto que frequentemente rinite e sinusite são doenças concomitantes. A rinite pode surgir à parte (alérgica ou infecciosa), todavia a sinusite fortuitamente se desenvolve sem a presença da rinite.[14]

O processo inflamatório e o edema do agrupamento óstio-meatal podem acarretar na oclusão dos óstios de drenagem dos seios paranasais, levando à diminuição da oxigenação do seio com

redução do deslocamento ciliar e por conseguinte do *clearance* mucociliar, estase e processo infeccioso.[14]

A rinite alérgica é uma afecção inflamatória da mucosa nasal que tem por características prurido, rinorreia e congestão nasal, sendo, na maioria das vezes, acompanhado de espirro e irritação da conjuntiva.[15] A respiração faz-se bucal, as olheiras tornam-se frequentes em sinal da obstrução do fluxo sanguíneo através do edema da mucosa nasal.[9] A rinite alérgica na infância dobra as chances de risco de asma na idade adulta.[15]

O risco para rinite aumenta nas crianças cujos cuidadores são fumantes, principalmente em crianças a baixo de 1 ano de vida, nas crianças expostas a alérgenos domésticos, ou crianças em contato com fórmulas infantis e alimentos nos primeiros meses de vida.[15]

O tratamento para a rinite alérgica tem como fundamento a prevenção e diminuição de exposição aos fatores desencadeantes, tais como fumaça de cigarro, mofo, poeira, pelos de animais.[9]

A sinusite tem por definição a inflamação das fossas nasais e seios paranasais, provenientes de uma infecção ou alergia. A inflamação, transudação de líquido e edema, promovem uma congestão nasal que levará a uma obstrução das cavidades nasais, propiciando o crescimento bacteriano.[9]

Os sinais e sintomas desta afecção são rinorréia mucopurulenta com duração superior a 10 dias acompanhada de infecções respiratórias não complicadas, apresentando febre baixa, tosse, respiração com odor fétido, edema periorbitário indolor, cefaleia e dor facial em crianças e adolescentes.[9]

4.3 ASMA BRONQUICA

A asma é uma afecção crônica das vias respiratórias, resultando em episódios de obstrução do fluxo aéreo. Esse mecanismo causa uma hiper-responsividade das vias aéreas em contato com as substâncias irritantes.[16]

A fisiopatologia da asma tem relação com fatores genéticos e exposição a determinados alérgenos, agentes infecciosos e ao tabagismo. Os indivíduos hiperresponsivos desenvolvem sintomas respiratórios como tosse, chiado, dispneia e sensação de peso no tórax.[17]

A fumaça produzida pela combustão do tabaco é um fator de risco para o aumento da responsividade e do processo inflamatório das vias aéreas. Sendo assim, não é aconselhável o fumo em ambientes onde possuam indivíduos asmáticos inseridos, uma vez que a constituição da fumaça é feita por partículas muito finas que permanecem nas cortinas e mobília destes ambientes.[9]

A redução do contato dos indivíduos asmáticos com os alérgenos dentro de casa reduz os sintomas de asma, a hiper-responsividade das vias aéreas, a necessidade de medicação e as exacerbações da asma.[16] O tratamento da asma tem como base, inicialmente, a eliminação dos alérgenos, redução da obstrução brônquica decorrente do edema ou da contração da musculatura lisa dos brônquios e a eliminação das vias aéreas.[9]

Bronquite é a denominação para a inflamação inespecífica dos brônquios. A bronquite aguda é caracterizada por tosse e produção de catarro com duração de cerca 1 a 3 semanas. A bronquite crônica é definida como tosse produtiva durando ≥ 3 meses por ano, por, no mínimo, 2 anos.[16]

A bronquite ocorre geralmente após um processo infeccioso do tipo viral no trato respiratório superior, ocorrendo, principalmente, no inverno, quando as infecções virais do trato respiratório predominam.[16] Pode ter etiologia viral, como pela inalação de pós nocivos, fumaça, gases e pelo fumo. As crianças são mais susceptíveis a essa patologia por possuírem menores concentrações de anticorpos contra os germes provocadores das infecções das vias aéreas e pela anatomia infantil, cujas vias respiratórias são mais curtas, o que facilita o acesso desses micro-organismos.[9]

4.4 FARINGOAMIGDALITE

A faringite aguda tem por definição processo infeccioso ou inflamatório na garganta, promovendo, quadros álgicos nesta região.[1] A ocorrência de faringoamigdalites aumenta nas idades pré-escolar e escolares, e quando existe associação com processos alérgicos, ocasionados pela exposição a alergenos, como exemplo, a fumaça do tabaco.[14] Na maioria das vezes acompanhada, surgem com a amigdalite, podendo ocorrer de forma isolada.[9]

Os principais sintomas apresentados pela faringite aguda são febre, indisposição, dor de garganta, linfonodomegalia cervical dolorosa, hiperemia das tonsilas e membrana faríngea e folículos linfoides apresentando edema e com coloração branco-purpureo.[1]

Ao lado da orofaringe, encontram-se as amigdalas ou tonsilas, servindo como local de infecção aguda, sendo denominada de tonsilite ou amigdalite; localizadas na parede posterior da nasofaringe, as adenoides, acompanham a infecção aguda das tonsilas, sendo denominada de adenoidite.[9]

As amigdalites agudas, tanto virais quanto as causadas por bactérias, possuem sinais e sintomas gerais, a saber: astenia, febre, calafrios, odinofagia, cefaleia, comprometimento do estado geral, linfonodomegalia cervical. Contudo, outras formas clínicas podem ser apresentadas. A eritematosa, apresenta-se como hiperemia difundida e expressão congesta da mucosa faríngea, tendo potencial para a presença de exsudato esbranquiçado, possuindo, neste caso etiologia viral; A Eritêmato-pultáceas, apresentando exsudato esbranquiçado ou purulento, encontrado na extensão das tonsilas palatinas e nas criptas; A pseudomembranosas, apresentando placas nas amígdalas, podendo invadir o palato mole e a úvula; e a ulcerosa, podendo ocorrer erupção vesiculosa , chamada de superficial, ou necrose do tecido, chamada profunda.[14]

4.5 LARINGITE

A laringe encontra-se na porção mediana e superior do pescoço, antecedentemente ao esôfago e em continuidade com a traqueia.[14]

A laringite tem por definição processo inflamatório da laringe, tendo como fatores de desenvolvimento, o cigarro, abuso vocal, exposição à alérgenos ou substâncias químicas. Mudanças súbitas de temperatura e um estado imunodeprimido também estão entre os fatores causais.[9]

Em relação ao cigarro, o tabaco apresenta um forte componente irritativo para a mucosa laríngea, inibindo o desenvolvimento do correto movimento ciliar do epitélio respiratório, proporcionando a inércia de substâncias tóxicas.[14] Para tratamento desta afecção, além de repouso vocal e aerossolterapia, o fumo ativo e passivo estão como medidas principais e eficazes.[9]

Estão presentes como sinais e sintomas iniciais, irritação da garganta, evoluindo para tosses, evoluindo para dor local e rouquidão.[9]

4.6 OTITE

Compreende a infecção das vias respiratórias superiores que mais é diagnosticada. Tem por definição, a infecção do ouvido médio, constituído pela tuba auditiva, caixa timpânica e células da mastoide .[9]

O diagnóstico é realizado em sinais e sintomas, como irritabilidade, otalgia, febre, presença de pus, falta de apetite e choro. A exposição ao fumo passivo esta entre os causadores da otite.[9]

5. DISCUSSÃO

O contato com a fumaça pode acarretar imediatamente irritação da mucosa nasal, da garganta, dos olhos e dos pulmões, cefaleia, vertigens, náuseas, aumento dos níveis da pressão arterial e angina.[7]

Um estudo realizado no período de maio a outubro de 2009, na policlínica CECAP, na cidade de Botucatu-SP, entrevistou 101 crianças, através de um formulário entregue aos pais e/ou responsáveis. Em relação aos sintomas respiratórios, foram considerados tosse, dispneia, sibilo, irritação de nariz, garganta e coriza. Otite, asma, pneumonia e bronquite foram informadas pelos responsáveis e apenas consideradas se diagnosticadas pelo médico.[7]

No referido estudo, a idade média das crianças era de dois anos e em relação às condições de moradia, foi investigado a presença de umidade e a ventilação. Das crianças entrevistadas, 33,4% vivem em casas com umidade/mofo e 22,6% em residências com pouca ou nenhuma ventilação. Apenas 17,4% dos cuidadores das crianças são fumantes; entretanto, 49,6% das crianças estão expostas ao fumo passivo. O agrupamento de crianças sem a exposição ao fumo passivo apresentou menos ocorrência de doenças.[7]

Em um estudo realizado na Cidade de Cuiabá, entre agosto de 1999 e janeiro de 2000, nas crianças que compareceram aos postos de saúde referidos da cidade, verificou que o predomínio de sintomas respiratórios no grupo estudado foi de 59,9%, com a parcela maior para as crianças que eram expostas ao fumo passivo dos cuidadores. A relação entre o fumo passivo dos cuidadores e a faixa etária da criança evidenciou que crianças com idade inferior a um ano e expostas ao fumo passivo em casa apresentam chances de sintomas respiratórios 1,7 maiores do que crianças com a mesma idade ou acima de um ano.[18]

Na cidade de Rio Grande, no estado do Rio Grande do Sul, entre os meses de agosto e novembro de 1997, foi realizado um estudo com setecentas e setenta e cinco crianças com até 5 anos de idade. Em relação aos pais, 40% dos pais eram fumantes e 37% das mães também tinham o hábito de fumar. O escore ambiental produzido neste estudo possibilitou analisar, concomitantemente, os aspectos do ambiente doméstico. As condições de que representam aglomeração e o hábito de fumar foram as de maior representatividade no escore formulado.[19.]

6. CONCLUSÃO

As crianças com idade igual ou inferior a 03 anos de idade estão mais susceptíveis aos danos do tabagismo passivo dos cuidadores por não terem condições físicas e/ou psicossociais para ficarem sozinhos, causando maior exposição à fumaça do tabaco no domicílio, possuindo maiores riscos de infecções respiratórias baixas.

Diante da exposta revisão bibliográfica pode-se concluir que existe relação entre o fumo passivo dos cuidadores e as afecções respiratórias nas crianças. As principais doenças respiratórias relacionadas aos efeitos deletérios do tabaco são a rinossinusite, asma brônquica e laringite.

A rinossinusite tem como fator desencadeante o tabaco, ocorrendo principalmente em crianças abaixo de 1 ano de vida. Isso pode ser atribuído ao sistema imunológico que adquire, com o passar da idade, imunidade específica para maiores agrupamentos virais.

A fisiopatologia da asma brônquica tem relação com o tabagismo, onde os indivíduos responsivos produzem sintomas como tosse e dispneia. A fumaça aumenta a responsividade e o processo inflamatório das vias aéreas.

Na laringite, o tabaco irrita a mucosa laríngea impedindo o correto movimento ciliar, levando a um processo inflamatório.

Fica evidente que a cessação do contato com os agentes alérgenos, no caso estudado, o tabaco, é o tratamento base para essas doenças[9]. Pensando nesta forma, o médico, principalmente o pediatra, pode atuar informando os malefícios do cigarro aos pais e/ou responsáveis, principalmente usando de artifícios como informar aos pais diretamente que os sintomas apresentados pelo filho são consequências do cigarro por ele utilizado.

7. REFERÊNCIAS

1. Prietsch SOM, Fischer GB, Cesar JA, et.al. Doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos: influência do ambiente doméstico e do tabagismo materno. Jornal de Pediatria. 2002;78(5):415-422.
2. Lotufo, JPB. Tabagismo, Uma Doença Pediátrica. In: Lopez FA, Júnior DC. Tratado de Pediatria. 2ª edição. Barueri: Editora Manole; 2010. p 2055-2066.
3. Schimidt V, Jost RT, Gass R, et.al. Prevalência de sintomas respiratórios e tabagismo em escolares em Santa Cruz do Sul-RS. Cinergis. 2011;12(2):29-37.
4. INCA [homepage na internet]. Tipos de Câncer. [acesso em março 2017]. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao.
5. Watts KD, Goodman DM. Sibilância, Bronquiolite e Bronquite. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, et.al. Tratado de Pediatria. 19ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2014. P 1454-1458.
6. Araújo AMF, Silva AHMFT, Vabo RV. Prevalência de sintomas e doenças respiratórias em crianças na idade escolar, fumantes ou não-fumantes passivas. Pulmão RJ. 2006;15(1):16-19.
7. Coelho SA, Rocha SA, Jong LC. Consequências do tabagismo passivo em crianças. Cienc Cuid Saúde. 2012;11(2):294-301.
8. INCA [homepage na internet]. Programa Nacional Controle Tabagismo. [acesso em ago 2016]. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/ acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo/ tabagismo-passivo.
9. Garcia JD, Sutter TCM, Oliveira LC, et.al. A influência do tabagismo passivo em crianças com doenças respiratórias da UBS da Vila Margarida de Ourinhos-SP: Um estudo comparativo. Revista Hórus. 2010;4(2):110-129.
10. Tarantino AB, Silva R F, Sallut J. Pneumonias. In: Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013. P 167-232.
11. Rosemberg J, Sobreiro MC. Tabagismo e Doenças Pulmonares. In: Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013. p 140-154.
12. Salmória JG, Oliveira BRG. Crianças de centros de educação infantil: exposição ao fumo passivo. Ciência, Cuidado e Saúde. 2006;5(1): 16-23.
13. Pereira EDB, Torres L, Macêdo J, et.al. Efeitos do fumo ambiental no trato respiratório inferior de crianças com até 5 anos de idade. Revista de Saúde Pública. 2000;34(1):39-43.
14. Figueiredo C, Pignatari SSN. Infecções das Vias Respiratórias Superiores. In: Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013. p 156-166.
15. Milgrom H, Leung DYM. Rinite Alérgica. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, et.al. Tratado de Pediatria. 19ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2014. p 774-779.
16. Liu AH, Covar RA, Spahn JD. Asma Infantil. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, et.al. Tratado de Pediatria. 19ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2014. p 780-800.
17. Hetzel JL, Silva LCC, Silva LMC. Asma Brônquica. In: Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013. p 515-536.

18. Gonçalves-Silva RMV, Valente JG, Lemos-Santos MGF, et.al. Tabagismo no domicílio e doença respiratória em crianças menores de cinco anos. Cad Saúde Pública. 2006;22(3):579-586.
19. Prietsch SOM, Fischer GB, Cesar JA, et.al. Doença respiratória em menores de 5 anos no sul do Brasil: influência do ambiente doméstico. Ver Panam Salud Publica. 2003;13(5):303-310.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Atualizações no tratamento da hepatite C crônica no Brasil: Uma revisão sistemática

Updates in the treatment of hepatitis c in Brazil: a systematic review

Lara Graziele Hermógenes Rodrigues

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em Medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C consiste em grave problema de saúde pública, pois é a principal causa de cirrose e transplante hepático no mundo ocidental, determinando, portanto, altas taxas de morbimortalidade e custos para os serviços de saúde. Nas últimas três décadas há uma mobilização mundial para o desenvolvimento de esquemas terapêuticos cada vez mais eficazes, com menos efeitos colaterais e menores custos.

Objetivo: Este trabalho tem por objetivo abordar os aspectos relevantes sobre os novos fármacos utilizados no tratamento da hepatite C no Brasil.

Métodos: Trata-se de uma revisão da literatura científica publicada nos últimos 16 anos sobre a hepatite C e seu tratamento.

Resultados: diante da pesquisa bibliográfica realizada ficou evidente que as recentes atualizações no tratamento da hepatite C elevaram as taxas de sucesso da terapêutica, diminuíram os efeitos adversos e reduziram os custos do tratamento.

Conclusões: Os recentes avanços do tratamento da hepatite C crônica se mostram promissores e representam a oportunidade de mudar o cenário nacional e mundial desta doença e suas consequências.

Descritores: Hepatite C; Terapêutica; Preparações farmacêuticas.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus infection is a serious public health problem because it is the main cause of cirrhosis and liver transplantation in the Western world, thus determining high morbidity and mortality rates and costs for health services. In the last three decades there has been a worldwide mobilization for the development of increasingly effective therapeutic regimens, with fewer side effects and lower costs.

Aim: This study aims to address the relevant aspects of the new drugs used in the treatment of hepatitis C in Brazil.

Methods: This is a review of the scientific literature published in the last 16 years on hepatitis C and its treatment.

Results: it was evident from the bibliographic research that recent updates in the treatment of hepatitis C increased the success rates of the therapy, decreased adverse effects and reduce treatment costs.

Conclusions: Recent advances in the treatment of chronic hepatitis C are promising and represent the opportunity to change the national and global scenario of this disease and its consequences.

Keywords: Hepatitis C; Therapy; Pharmaceutical preparations.

1. INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da hepatite C (VHC) consiste em grave problema de saúde pública e é a principal causa de cirrose e transplante hepático no mundo ocidental, determinando, portanto, altas taxas de morbimortalidade e custos para os serviços de saúde. No Brasil o Ministério da Saúde estimou em 2015 que um total de 1.450.000 de pessoas estariam infectadas com o VHC, e acredita-se que relevante parcela de indivíduos desconheça o fato de portar o vírus uma vez que a infecção é assintomática na maioria das vezes (1).

Define-se Hepatite C crônica através do anticorpo anti-VHC positivo e enzimas hepáticas elevadas por mais de seis meses (2).

A infecção pelo vírus C se cronifica em 70-85% das vezes e estima-se que em 20% dos infectados possa ocorrer evolução para cirrose hepática ou hepatocarcinoma em período de aproximadamente vinte anos, caso não seja instituído o tratamento (3).

A descoberta do vírus em 1989 por Michel Honghton e colaboradores levou a intensas pesquisas em busca do tratamento que culminou no emprego do primeiro medicamento, o interferon alfa em 1997 nos Estados Unidos (4)(5).

Desde então, já houve grandes mudanças no tratamento e são realizadas pesquisas a nível mundial a fim de aumentar a eficácia do tratamento e diminuir seus custos e efeitos colaterais.

O presente trabalho visa tratar sobre os novos fármacos empregados na terapêutica da hepatite C que objetivam maiores taxas de sucesso terapêutico, maior qualidade de vida para seus usuários e menores custos para os sistemas de saúde.

OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo abordar os aspectos relevantes sobre os novos fármacos utilizados no tratamento da hepatite C no Brasil, os benefícios decorrentes de tais atualizações da terapêutica e de que forma elas contribuem para a cura dessa infecção.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura científica publicada nos últimos dezesseis anos sobre a hepatite C e seu tratamento. Foram consultados periódicos, livros, revistas, diretrizes, e sites de pesquisa como, Scielo e PubMed, na língua portuguesa e inglesa. Foram utilizados como fonte quinze artigos. Os descritores usados foram: Hepatite C; Terapêutica; Preparações farmacêuticas.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1- Breve Histórico

Após a identificação dos vírus das hepatites A e B e delta na década de 70 e implementação rotineira dos testes sorológicos nos doadores de sangue, estranhamente ainda surgiam casos de hepatite pós-transfusional, motivo pelo qual a hepatite causada por agente ainda desconhecido foi denominada hepatite não-A, não-B até a sua identificação em 1989 por Michel Honghton e colaboradores, que também produziram o teste sorológico (4)(6).

A aplicação do teste sorológico nos bancos de sangue reduziu para quase 0% os casos de hepatite pós- transfusional (4)(6).

Em 1991 o FDA aprovou a primeira medicação para o tratamento da hepatite C, o interferon alfa que deveria ser aplicado três vezes por semana (6)(7).

Em 1998 o FDA aprovou a associação de interferon alfa e ribavirina que se mostrou eficaz no tratamento com duração de 24 a 48 semanas (dependendo do genótipo) (6).

Em 2001 o interferon peguilado foi aprovado a fim aumentar a eficácia e proporcionar maior comodidade posológica em relação ao interferon alfa, tendo em vista que aquele tem como posologia uma aplicação semanal (7)(6).

2.2-Epidemiologia

Em 2015 a OPAS/OMS declarou que cerca de 170 a 200 milhões de pessoas estavam infectadas pelo VHC em todo o mundo (8).

Estima-se que anualmente mais de 350.000 mortes resultem de consequências da infecção pelo VHC, principalmente cirrose e hepatocarcinoma (9).

O Ministério da Saúde estimou em 2015 que um total de 1.450.000 de pessoas estariam infectadas com o VHC no Brasil. As regiões Sul e Sudeste apresentam 86% dos casos notificados, sendo que a Região Sudeste concentra 60% dos casos. A predominância das regiões Sul e Sudeste sobre as demais pode ser devido a deficiências no sistema de notificação nas regiões Norte e Nordeste (1).

Segundo o Ministério da Saúde cerca de 10 mil casos novos são notificados anualmente no Brasil (1).

2.3- O agente

O VHC é um vírus de RNA, pertencente á família flaviviridae e ao gênero flavivírus. Possui 06 genótipos virais e diversos subtipos, sendo que os genótipos possuem diferentes respostas à terapêutica. O genótipo mais prevalente no Brasil é o 1, principalmente subtipos 1a e 1b, sendo que esse é o genótipo que possui maior patogenicidade e menor possibilidade de resposta favorável à terapêutica (10)(2).

O VHC não possui mecanismo de revisão de erros durante sua replicação, o que permite o surgimento de muitas espécies mutantes. Isso explica a dificuldade do sistema imunológico de eliminar eficazmente o vírus em uma parcela considerável dos infectados, bem como a dificuldade na criação de uma vacina (2).

A replicação do VHC só ocorre no interior dos hepatócito, mas ele pode se hospedar em outros tecidos, servindo como reservatório do vírus, podendo transmiti-lo para as células hepáticas (10).

2.4- Transmissão

A transmissão do VHC é possível por via parenteral, sexual e vertical, sendo que a via parenteral é a mais comum, por isso, é fator de risco o uso de drogas injetáveis, pacientes em hemodiálise prolongada, hemofílicos, profissionais de saúde por estarem sujeitos a acidentes com perfuro cortantes, e pessoas que foram submetidas a transfusão sanguínea, principalmente antes de 1993 quando passou a ser obrigatório a triagem para o vírus C nos bancos de sangue (8).

As vias sexual e vertical se mostram menos importantes, pois a contaminação de parceiro sexual ocorre em 6-10% e a transmissão materno-fetal é pouco significativa (11).

O compartilhamento de lâmina de barbear, escova de dente, alicates de manicure, materiais odontológicos, de acupuntura ou tatuagem oferecem risco, pois é sabido que o VHC possivelmente sobrevive por até quatro dias na superfície desses objetos (9).

2.5- História Natural da Doença

A história natural da infecção pelo VHC é de difícil avaliação e apenas parcialmente elucidada tendo em vista que inúmeros fatores podem alterar sua evolução (9).

Após a contaminação, o tempo de incubação pode variar de 1-13 meses. Os anticorpos surgem de 4-20 semanas do início da infecção (9).

A fase aguda, que é definida como os seis primeiros meses após a contaminação, é assintomática em aproximadamente 80% dos casos, desses cerca de 54-86% se tornam portadores crônicos, os demais evoluem para a cura espontânea. Dos portadores crônicos 15-56% desenvolverão cirrose. Anualmente, 1-4% desses cirróticos desenvolvem carcinoma hepatocelular (CHC). Os portadores crônicos que evoluem para cirrose ou CHC, muitas vezes apresentam como primeiro sintoma a descompensação dessas patologias (9).

São características da infecção aguda a presença do vírus C no soro (detectado através do ARN viral), o aumento das aminotransferases (ALT e AST) e o surgimento de anticorpos anti-VHC – soro conversão (9).

Aqueles que apresentaram sintomas na fase aguda da infecção têm menor chance de evoluir para cronicidade em relação aos assintomáticos, o que sugere que a imunidade celular age fazendo o clareamento viral e causando sintomas (3).

Alguns trabalhos afirmam que a persistência da infecção pode estar relacionada ao genótipo. Além disso, a capacidade de mutação do VHC facilita o “escape imune”. Outro fator relevante para a cronificação é a idade no momento da infecção, pois foi observada resolução espontânea maior em crianças e mulheres jovens, sendo que em indivíduos com idade menor que 20 anos o índice de cronificação foi de cerca de 30%, e chegou a 76% em pessoas de 45 a 50 anos. Outros fatores que parecem influenciar na evolução para cronicidade são o sexo e a etnia, uma vez que homens e pessoas afros descendentes apresentam maior risco. Existe ainda influência da coinfecção com o vírus B e HIV. A resposta terapêutica também é influenciada por tais fatores (2)(12).

2.6-Diagnóstico

O diagnóstico pode ser obtido por meio de dois testes, sendo um para triagem e outro confirmatório. Os testes de triagem são o teste rápido e o imunoensaio, que diferem pelo fato do primeiro ser de execução simples, sem necessidade de mão de obra especializada, enquanto o segundo requer estrutura laboratorial e mão de obra, especializados. Ambos são testes qualitativos do anticorpo anti-HCV, o que apenas afirma que já houve contato com o vírus C, há necessidade, portanto de confirmação com teste que informe se há VHC circulante, o que é feito através de testes moleculares que são quantitativos, o HCV-RNA ou “carga viral”. Em caso de resultado negativo em um primeiro teste não é necessário confirmar (13).

2.7-Tratamento

O tratamento tem como objetivo erradicar o vírus, a erradicação (resposta virológica sustentada) é considerada quando em 12-24 semanas após a conclusão do tratamento o HCV-RNA é indetectável. O teste deve ser realizado em 24 semanas para aqueles tratados com esquemas contendo interferon peguilado e 12 semanas para os que fizeram uso apenas dos demais esquemas (13).

O primeiro medicamento utilizado no tratamento da hepatite C foi o interferon (IFN), aprovado para esse fim no início da década de 90. No entanto essa terapêutica resultou em altas taxas de recidivas e efeitos colaterais. Em razão disso, em 1998 o interferon foi associado à ribavirina, a partir dessa mudança houve aumento das taxas de resposta virológica sustentada (RVS). Além disso, tal associação consegue combater um maior número de genótipos (2)(10)(6).

Essa associação provoca efeitos colaterais significativos, tais como: alterações pulmonares, dermatológicas, metabólicas, gastrointestinais, distúrbios psiquiátricos e hematológicos (10).

Um novo tipo de IFN foi desenvolvido, sendo aprovado pelo FDA em 2001, o interferon peguilado, com características vantajosas em relação ao interferon comum, tais como: maior meia vida, o que permitiu uma posologia mais cômoda com apenas uma aplicação semanal, além de maior tempo de concentração do fármaco no organismo, o que determina maior eficácia e resultou em maiores taxas de RVS (2)(10)(7)(6).

A associação de interferon peguilado e ribavirina foi utilizada entre 2001 e 2011 e estudos estimaram que a RVS desse esquema foram de 40% a 50% para o genótipo 1 e de 70% a 80% em infectados com o genótipo 2 e 3. Portanto a terapêutica ainda resultava em RVS insatisfatórias além de efeitos adversos importantes, o que motivou a continuidade de estudos em busca de novas drogas (2)(10).

Em 2011 surgiram os antivirais de ação direta de primeira geração, boceprevir e telaprevir, e em 2013 o Ministério da Saúde (MS) os incluiu na lista de medicamentos excepcionais, que poderiam ser utilizados apenas por portadores do genótipo 1 e com fibrose avançada ou cirrose hepática compensada. Tais medicamentos aumentaram a RVS, mas a custa de efeitos adversos mais intensos e elevados custos. Além disso, em monoterapia não garantiam RVS adequada, necessitando estarem combinados com interferon peguilado ou ribavirina, em terapias duplas ou triplas, acarretando numa posologia inconveniente, além ~~de~~ da permanência dos efeitos adversos do interferon e ribavirina (2)(14)(10).

Em 2013 surgiu o primeiro fármaco do grupo dos antivirais de ação direta de segunda geração, o simeprevir, que foi usado em terapia tripla com interferon e ribavirina, mas apresentou baixa RVS em pacientes infectados por genótipo 1a. Em seguida foram desenvolvidos novos fármacos do mesmo grupo, daclastavir, e sofosbuvir. Apresentam como vantagens menos efeitos adversos, menor tempo de tratamento (12 semanas), administração mais simples que os interferons, o que contribui para maior adesão ao tratamento. Além disso, as taxas de RVS chegam a cerca de 90% (10).

Quanto aos efeitos adversos dos antivirais de ação direta de segunda geração, sabe-se que o sofosbuvir associado a ribavirina tem como efeitos adversos mais comuns fadiga e

cefaleia (cerca de 20%.) Já o simeprevir provocou leve e transitória hiperbilirrubinemia sem outras evidências laboratoriais de acometimento hepático em cerca de 10% dos usuários, e quando associado com ribavirina e interferon peguilado levou a náuseas, prurido e aparecimento de erupções cutâneas em 3% dos casos. O Daclatasvir apresentou como efeitos mais frequentes náuseas, fadiga e cefaléia (16).

No protocolo do MS de 2015 é a primeira vez que estão indicados esquemas livres de interferon para tratamento da hepatite C crônica. Além disso, no referido protocolo é recomendado que preferencialmente seja descontinuado o uso de boceprevir e telaprevir em razão de desvantagens na eficácia, segurança, posologia e custos (15).

Anteriormente ao surgimento dos fármacos de ação direta, o tratamento para o genótipo 1 era baseado na combinação de interferon peguilado e ribavirina, por um período de no mínimo 48 semanas. Com os novos antivirais de ação direta (segunda geração), o tratamento tem duração de 12 semanas e é feito com sofosbuvir em associação com daclastavir ou simeprevir. Já pacientes genótipo 1 coinfectados com HIV, cirrose avançada , e que já fizeram uso de boceprevir e telaprevir devem ser tratados com Sofosbuvir + daclatasvir durante 24 semanas (2)(13).

Para o genótipo 2 está indicado o uso de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas (13).

Para o genótipo 3 pode ser usado interferon peguilado+ribavirina+sofosbuvir e em pacientes que têm contra indicação ao uso de interferon peguilado+ribavirina, é indicado sofosbuvir+ daclastavir, ambos os esquemas devem durar 12 semanas (13).

Para o genótipo 4 é indicado Daclatasvir + PEG-IFN + ribavirina por 24 semanas, ou Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas em caso de contraindicações ao uso de interferon e ribavirina (13).

Apesar das combinações triplas incluindo um dos antivirais de ação direta de segunda geração ser mais bem toleradas do que a terapia tripla incluindo telaprevir ou boceprevir, os seus efeitos colaterais ainda são um desafio em razão do uso de interferon peguilado e ribavirina (13).

Pesquisas mostraram que as taxas de RVS em cada esquema terapêutico são dependentes de fatores como: paciente virgem de tratamento ou previamente tratados, sem cirrose hepática ou com cirrose compensada (Child Pug A) ou descompensada (Child Pug B ou

C), coinfecção com HIV ou vírus B. A variação de RVS foi entre 60 e 100%, dependendo dos fatores citados acima e do estudo analisado, pois estudos diferentes mostraram resultados discordantes com o uso do mesmo esquema terapêutico em indivíduos com os mesmos fatores determinantes para a resposta ao tratamento (13)(2).

A implantação da terapia por via oral possibilita considerável redução de custos**,** pois o valor que trata 6.000 infectados passará a tratar 25.000 mil infectados por ano no Brasil (14).

3- CONCLUSÃO

Diante das informações expostas, fica evidente que a infecção pelo vírus da hepatite C é uma grave afecção de modo que se trata atualmente de um problema de saúde pública mundial, resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade.

O objetivo proposto para o presente trabalho foi apresentar os novos fármacos e esquemas terapêuticos indicados para o tratamento da hepatite C crônica no Brasil, além de avaliar os benefícios dos novos esquemas em relação aos antigos.

É possível concluir que a recente atualização do tratamento da hepatite C crônica no Brasil se trata de grande avanço para os pacientes e para o sistema de saúde, visto que os pacientes em uso dos novos esquemas atingem uma maior porcentagem de cura, com menor tempo de tratamento e menos efeitos colaterais, o que tem impacto direto na qualidade de vida e adesão ao tratamento, sendo que esta é determinante para o êxito da terapêutica. Além disso, espera-se que haja expressiva diminuição de gastos do sistema de saúde a curto e longo prazo, pois os esquemas terapêuticos atuais são mais baratos e usados por um período menor em cada paciente, e em longo prazo haverá redução do número de pacientes portadores de cirrose hepática e hepatocarcinoma.

BIBLIOGRAFIA

1- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, Ano IV - nº 1, 2015:

2- Costa EMOPR. Hepatite C – recentes avanços na terapêutica [Projeto de Pós-Graduação/Dissertação]. Porto, Portugal: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde Ciências Farmacêuticas, 2015.

3- Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 68: 14-57.

4- Paraná R. Almeida D. História das hepatites virais. Disponível em : http://sbhepatologia.org.br/pdf/historia.pdf

5-Acras RN, Pedroso MLA, Caum LC et al. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. Arq Gastroenterol 2004 jan/mar; 41(01): 3-9.

6-Mandal A. Hepatitis C History. Disponível em: http://www.news-medical.net/health/Hepatitis-C-History-(Portuguese).aspx

7- Bezerra,CA; Silveira JdO; Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. ConScientiae Saúde 2007; 06(01): 19-28.

8- Malacrida AM, Miyamoto SK, Menezes HC et al. Prevalência dos genótipos do vírus da Hepatite C na Macrorregião noroeste do estado do Paraná, Brasil. SaudPesq 2016; 09(02): 381-388.

9- Lopes RMM. História natural da hepatite C (Tese mestrado). Porto, Portugal: Universidade do Porto, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2015 .

10- Ferreira VL. Terapias livres de interferon para hepatite C crônica: revisão sistemática e meta-análise (Tese de mestrado). Curitiba/PR: Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde; 2016.

11- Strauss E. Hepatite C. Rev Soc Bras Med Trop Jan/feb 2001; 34(01): 68-82.

12- Leonard B. Seeff MD. Natural history of chronic hepatitis. Hepatology 2002 Vol. 36 Suppl S1: S35–S46**.**

13- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2015; pp05-98.

14- Fagundes RN. Tratamento da hepatite C pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. RUVRD 2016; 14(01): 34-43.

15- Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC. Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções, Relatório de recomendações. Brasília: Ministério da Saúde. 2015. pp02-108.

16- European Association for Study of Liver et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Journal of hepatology , 2015; v. 63, n. 1, p. 199-236.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Taxa de cesarianas: alguma modificação em seis anos?

Cesarean rates: Any changes in six years?

Larissa F. da Fonsêca

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Marcus J. A. Vasconcellos

Teresópolis-RJ

2017

RESUMO

Introdução: A cesariana é complemento na assistência, não substituindo o parto normal. O Brasil apresenta índice superior a 35%. Fatores não médicos envolvidos: socioeconômicos, ético-legais, psicológicos e culturais de médicos e pacientes.

Objetivo: Comparar uma série de indicações de cesarianas na maternidade do HCT com outras duas colhidas e criticadas anteriormente.

Métodos: Pesquisa de caráter descritivo e prospectivo, analisando prontuários entre 11/01 e 16/12 de 2016, no HCT, de pacientes que foram submetidas à cesariana. As indicações foram agrupadas, calculado percentual, taxas e feita comparação com duas séries já apresentadas.

Resultados: Amostra de 482 partos, com 228 cesarianas (47,3%). As indicações foram comparadas entre três períodos: 2011 sem crítica; 2013 com críticas; 2016 após a apresentação destas críticas ao corpo clínico. Observamos queda das indicações no HIV, sofrimento fetal e DPP, por melhor pré-natal e/ou aconselhamento familiar. A queda na rotura de membranas e gestação prolongada pelo maior uso do misoprostol. Aumento nas indicações por hipertensão (provavelmente pelo melhor diagnóstico das condições fetais), apresentação pélvica (por prevalência) e parada de progressão. O que não pode ser explicado é parada de progressão, pois, em nossa opinião, não é causa, e sim consequência.

Conclusões: A insegurança com manobras vaginais, fragmentação do atendimento e medo da responsabilização jurídica entram indiretamente nas taxas de cesarianas. Nossos resultados parecem favoráveis, pois novas condutas obstétricas (misoprostol, doppler, cardiotocografia) indicam a via alta para proteger recém-nato. O resultado não justificável é "parada de progressão" que é indicação sem aval da moderna Obstetrícia.

Descritores: Cesariana; Cirurgia Obstétrica; Saúde Pública.

ABSTRACT

Introduction: The cesarean section is a complement in the care, not replacing the normal delivery. Brazil has an index higher than 35%. Non-medical factors involved: socioeconomic, legal, psychological and cultural ethics of physicians and patients.

Aim: To compare a series of cesarean indications in the maternity hospital of the HCT, with two others collected and criticized previously.

Methods: Of descriptive and prospective nature, charts between 01/11/2016 and 16/12/2016, at HCT, of patients submitted to cesarean section. The indications were grouped, the percentages and rates were calculated and compared to the previous two series already presented.

Results: A sample of 482 births, with 228 cesareans (47,3%). The indications were compared within three periods: 2011 with no criticism, 2013 with criticism, and 2016 after a presentation of these criticisms to the clinical staff. We observed a decrease in the indications of HIV, fetal distress and premature rupture of membranes, better prenatal care and family advisory. Also decreases in membrane rupture and extended gestation because of larger use of misoprostol. There were an increase in the indications of hypertension, probably to the best diagnosis of fetal conditions. In the pelvic presentation, by prevalence. What can't be explained is the stop of progression. In our opinion it's not the cause, but consequence. What can't be explained is progression stop. In our opinion it is not cause but consequence.

Conclusions: Insecurity with vaginal maneuvers, fragmentation of care, and fear of legal accountability indirectly enter into cesarean rates. Our results seemed favorable for new obstetric behavior (misoprostol, Doppler, cariotocography) indicate the high levels to protect the new-born. The result which is not justifiable is "stop of progression" which is indication without endorsement of modern obstetrics.

Keywords: Cesarean section; Obstetric Surgery; Public Health.

1. INTRODUÇÃO

O parto representa a eliminação do feto e seus anexos do corpo materno, podendo ser classificado em normal ou cesárea.

> O desfecho do parto poderá dar-se de forma normal ou espontânea, quando resulta do equilíbrio perfeito ou adaptativo dos fatores que nele intervêm, dentre eles o canal de parto (bacia óssea e partes moles), móvel (feto) e força (contrações uterinas, prensa abdominal e diafragmática); e distócico, quando um ou mais de um dos fatores referidos fogem da normalidade e impedem a resolução espontânea do parto, exigindo manobras e/ou intervenções cirúrgicas para sua última ação. (Camano et al, 2003)

Assim, nos parece claro que a cesariana não sobrepõe o parto normal, apenas é uma alternativa à parturiente em casos de distocia.

> Nos últimos anos, o Brasil vem apresentando uma das mais elevadas taxas de cesáreas do mundo. Muitos fatores apresentam-se relacionados a este fato e envolvem, principalmente, o aprimoramento da técnica cirúrgica e anestésica, a maior oferta de recursos propedêuticos indicando riscos para o feto, o aumento da incidência de gestações e pacientes com cesariana prévia e fatores socioculturais relacionados à maior praticidade do parto programado. (Nomura et al, 2004, p. 10)

Um outro fator que deve ser considerado como causa no aumento do número de cesarianas, segundo DATASUS[3], é o fato de os obstetras brasileiros estarem cada vez menos preparados para à assistência ao trabalho de parto.

O Plano Nacional do Desenvolvimento da Saúde de 2006 (PNDS) conclui uma taxa geral de 43,6% de cesarianas no país.

> A alarmante escalada dos índices de cesariana no Brasil constitui um verdadeiro problema de saúde pública. Estima-se que, no país, mais de 40% dos partos sejam atualmente realizados por via alta, podendo exceder 80% em algumas regiões *e*, sobretudo, nos hospitais particulares. Embora a segurança das operações cesarianas em nossos dias venha se tornando cada vez maior, vale consignar que a morbimortalidade na cesárea ultrapassa em muito a do parto transpélvico, com o aumento do risco de morte materna variando de 2 a 6 vezes, além de sérias complicações como a infecção puerperal, a hemorragia, as embolias e os acidentes anestésicos. (Santos et al, 1998, p. 343)

Uma análise feita por Meller et al[5] sobre os dados do PNDS 2006, em cerca de 6 000 mulheres concluiu a mesma percentagem, mas foi clara em mostrar que existem diferenças marcantes entre algumas variáveis, como, por exemplo, região demográfica, cor de pele, idade, situação de domicílio, estado nutricional e local do parto. Portanto, devemos estar atentos para nossa população, a que lidamos diariamente, pois algumas diferenças podem gerar condutas mais adequadas para que possamos diminuir a nossa taxa de cesarianas.

> Os índices de cesarianas aumentaram em diversos países, atingindo 26% nos Estados Unidos das Américas; 23,9% na Irlanda; 21,3% na Inglaterra e 19% no Canadá. Na América do Sul, estudo mostra que em 12 países, que juntos representam 80% dos partos da região, os índices de cesariana são muito superiores aos 15% preconizados pela Organização Mundial de Saúde. O Brasil apresenta índice superior a 35%. (Cury et al, 2006, p.227)

Ainda no estudo de Cury et al[6], acredita-se que o crescimento no número de cesarianas ocorre não só devido a fatores médicos, mas também por aspectos sociais e econômicos, ético-legais, razões culturais e psicológicas tanto de médicos quanto de pacientes.

Sabemos que, nos tempos atuais, a cesariana surgiu como uma escolha materna, sem qualquer indicação médica ou contraindicação para um parto normal, realizada apenas por desejo pessoal/familiar. Em análise feita por Câmara et al[7] sobre cesariana a pedido materno, esta só deve ser aceita transcorridas 39 semanas de gestação.

2. OBJETIVOS

Este trabalho veio em consequência a duas séries que resultaram em dois trabalhos de conclusão de curso. O primeiro somente se preocupou com uma descrição das principais indicações de cesariana durante um ano.

Os resultados mostraram que a Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano do Centro Universitário Serra dos Órgãos internou e realizou durante o ano de 2011, pelo Sistema Único de Saúde, um total de 842 partos divididos em 345 cesarianas (40,97%) e 497 (59,03%) partos por via vaginal. Estes números permitem calcular a média de 2,3 nascimentos/dia durante o ano em tela.

Observou-se a seguinte distribuição das indicações de cesariana durante o ano de 2011 que estão relatadas na TABELA 1.

TABELA 1 – Distribuições das indicações de cesariana em série de 345 cesarianas realizadas na Maternidade do HCT em 2011, com o percentual respectivo.

Indicação	Número absoluto	Percentual
Iteratividade	62	17,97
Sofrimento fetal agudo	61	17,68
Hipertensão arterial	30	8,69
Gestação prolongada	29	8,40
Indicação desconhecida	26	7,53
Desproporção cefalopélvica	24	6,95
Repetição de cesariana	22	6,37

Rotura prematura de membranas	18	5,21
Parada de progressão	13	3,76
Oligodramnia	11	3,18
Apresentação pélvica	11	3,18
Descolamento prematuro da placenta	8	2,31
Gemelaridade	6	1,73
HIV	4	1,15
Distócia do colo	3	0,86
Sofrimento fetal crônico	2	0,57
Placenta prévia	2	0,57
Discinesia uterina	2	0,57

Por miomatose uterina, agitação psicomotora, insuficiência respiratória, diabetes gestacional, patologia materna cardíaca, primípara idosa, incisura uterina, falha de indução, crescimento intrauterino restrito e próximo plantão descoberto foram sinalizados um caso de cada indicação.

A segunda visita ao tema foi realizada entre 20 de janeiro de 2013 e 20 de janeiro de 2014 na mesma Maternidade, quando novamente foram consultadas as indicações. Baseado no protocolo de procedimentos da maternidade, as indicações de cesariana foram submetidas a uma auditoria, avaliando se realmente foi necessária a cirurgia abdominal.

Para as indicações de cesariana, foi calculado o percentual para cada uma delas. Foram colhidos os dados de 895 puérperas, tendo sido realizadas 372 cesarianas (41,5%) e 523 partos normais (58,5%).

Dentre os resultados, consideramos JUSTIFICADAS as indicações das quais foram encontradas comprovações clínicas, laboratoriais ou por exames de imagem que corroborassem a indicação. Estas indicações estavam em consonância com os protocolos da maternidade, que foi instalado na metade do ano de 2012.

Consideramos NÃO JUSTIFICADAS as indicações as quais não houveram comprovação registrada no prontuário compatível com a prática clínica ou com exames anexados ao mesmo. Também foram consideradas NÃO JUSTIFICADAS as indicações que não foram sustentadas pelo Protocolo de Obstetrícia do HCTCO ou na literatura base utilizada e aceita no Brasil o procedimento realizado, a cesariana.

As indicações mais prevalentes totalizam 70% das cirurgias realizadas, estando relacionadas de acordo com a frequência na TABELA 2.

TABELA 2 – Indicações principais das cesarianas realizadas na Maternidade do HCT durante 1 ano, separando as cirurgias justificadas e as não justificadas.

Indicações prevalentes	Incidência	Justificadas	Não justificadas
Sofrimento fetal agudo	19,25%	77%	23%
Hipertensão na gestação	14,50%	74%	26%
Iteratividade	12,50%	92%	8%
Rotura de membranas	9,00%	67%	33%

Gestação prolongada	8,25%	60%	40%
Desproporção cefalopélvica	7,00%	53%	47%

As demais indicações podem ser discriminadas da seguinte forma: apresentação pélvica (4%), descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (3,76%), repetição de cesariana (3,76%), sofrimento fetal crônico (2,95%) e HIV (2,95%).

As indicações menos prevalentes foram: patologia cardíaca materna (0,2%), primípara idosa (0,2%), distócia de colo (0,53%), discinesia uterina (1,07%), gemelaridade (1,6%), diabetes gestacional (1,88%) e parada de progressão (2,68%).

Vale a pena citar as indicações encontradas de forma esporádica, como a síndrome de Behçet, a infecção gonocócica ativa do canal de parto, a falta de colaboração materna com o trabalho de parto, a falta de misoprostol na maternidade para indução do parto, a prótese de quadril materna e a hidronefrose fetal bilateral.

As indicações mais corretamente indicadas em ordem decrescente, ou seja, plenamente justificadas, foram o sofrimento fetal crônico (100%), a distócia de colo (100%), a presença do vírus HIV (100%), o descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (100%), a oligodramnia (100%), a iteratividade (92%), a repetição de cesariana (86%), o diabetes gestacional (86%), a gemelaridade (83%), a apresentação pélvica (80%), o sofrimento fetal agudo (77%), a discinesia uterina (75%) e a hipertensão na gestação (74%).

As indicações que contiveram mais erros foram: a patologia cardíaca materna (100%), parada de progressão (80%), desproporção cefalopélvica (47%), gestação prolongada (40%) e rotura prematura das membranas ovulares (33%).

Porém, algumas cirurgias não justificadas foram observadas, principalmente nas cesarianas indicadas por desproporção cefalopélvica e parada de progressão, em sua maioria por não haver o preenchimento do partograma, pelo seu preenchimento incorreto, ou até mesmo por sua má interpretação.

A gestação prolongada que, muitas vezes, foi considerada erroneamente e, em muitas outras, não houve tentativa de indução do parto quando essa era permitida. Na rotura prematura das membranas ovulares, encontramos muitas falhas nos prontuários os quais, várias vezes, não continham a informação de quanto tempo havia de bolsa rota; em muitas outras, esse tempo não excedia 10h e tinham uma evolução favorável do parto. No caso de patologia cardíaca materna (ICC), o preferível teria sido o parto vaginal a submeter a paciente ao risco anestésico e de uma cirurgia abdominal.

Nas indicações por sofrimento fetal agudo, encontramos erros como líquido amniótico tinto de mecônio, DIP I na cardiotocografia, mas principalmente nos deparamos com muitos prontuários nos quais essa indicação não era comprovada por exames de quaisquer tipos anexados ou relatados no mesmo.

Nas cirurgias indicadas por hipertensão arterial, houve falha em se distinguir as diversas formas de hipertensão na gravidez, algumas indicadas em pré-eclâmpsias leves ou em hipertensas controladas sem outras intercorrências ao longo do período gestacional. Nos três casos de indicação não justificada por apresentação pélvica (20% dos casos), o erro foi que nestes a pelve materna já havia sido testada (multíparas). O mesmo ocorreu na gemelaridade, onde um caso (17%) foi considerado não justificado, pois os fetos encontravam-se em posição favorável e a mãe era multípara.

Ao se indicar erroneamente partos por via alta devido à presença de cicatriz uterina prévia, o equívoco mais encontrado foi o de não considerarem a presença de somente um parto cesáreo anterior. A repetição de cesarianas foi não justificada em sua quase totalidade por haver mais de dois anos após o último parto cirúrgico.

Muitas outras indicações foram consideradas falhas por falta de exames que as comprovassem, como a discinesia uterina, e, muitas outras, por não haver relato no prontuário ou esse ser muito pobre.

Levando em consideração as indicações mais relevantes apontadas por esse estudo, tanto por seu percentual de "não justificadas" quanto pela sua prevalência, poderíamos estimar, analisando os descuidos mais comuns cometidos ao se indicar o parto por via alta (abdominal), que 9,8% do total de cesarianas realizadas pelo Sistema Único de Saúde no HCTCO poderiam ser evitadas ou, quando não evitadas, pelo menos mais corretamente indicadas, diminuindo assim o índice dessas cirurgias para 31,7%, valor este ainda elevado em relação aquele recomendado pela Organização Mundial de Saúde (de 15%), no entanto, aceitável por se tratar de hospital de referência em uma área abrangente e dadas as más condições de pré-natal nela oferecidas.

Desta forma, sugerimos para redução dos partos cirúrgicos:

1) Partograma para fundamentar a indicação de parto cesáreo por desproporção cefalopélvica, parada de progressão, discinesia uterina, distócia de colo, entre outros.

2) Melhor preenchimento dos prontuários (casos de diabetes e hipertensão), principalmente quando citar os níveis tensionais e os valores das glicemias de pré-natal e internação.

3) Promoção do acompanhamento pré-natal na cidade e arredores buscando seu melhoramento e promoção para diminuir as complicações obstétricas que levam a indicação de cesarianas e aumentar a conscientização dos benefícios do parto vaginal em relação à cesariana.

4) Maior atenção e conhecimento dos protocolos de obstetrícia em vigência no HCTCO.

Algumas outras sugestões podem ser encontradas na literatura, como as de Amorim et al[8] que cita uma taxa de 30% de cesarianas em sua maternidade de atendimento ao Sistema Único de Saúde. Estes autores sugerem que versões externas sejam tentadas nas apresentações córmicas e pélvicas, como o uso judicioso do partograma nos casos de desproporção cefalopélvica.

A razão deste trabalho foi, dois anos após, revisitar estas indicações. Esta visão crítica foi repassada para o Serviço de Obstetrícia, discutida em sessão clínica inclusive. Será que as causas não justificadas mostraram um maior controle? Será que a taxa de cesarianas diminuiu neste período: 40,97% e 41,95%, respectivamente?

3. METODOLOGIA

A pesquisa, de caráter descritivo e prospectivo, procurou as indicações de cesariana nos prontuários das pacientes atendidas entre 11 de janeiro e 16 de dezembro de 2016 na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

No boletim operatório se copiava a indicação da cesariana, considerando sempre a primeira indicação, quando houvesse mais de uma. Mesmo sendo uma consulta de dados, a paciente assinava o termo de consentimento livre e esclarecido.

As indicações foram agrupadas e calculado o percentual para cada uma delas. Em seguida, calculada a taxa de cesarianas para aquele período em relação ao número de partos realizados e feita uma comparação com as outras duas séries antes apresentadas.

O questionário aplicado está abaixo apresentado. Podemos notar que se prestou para outras pesquisas, permitindo assim que, com maior facilidade, uma amostra mais significativa de todas as pesquisas pudesse ser obtida.

UNIFESO
Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

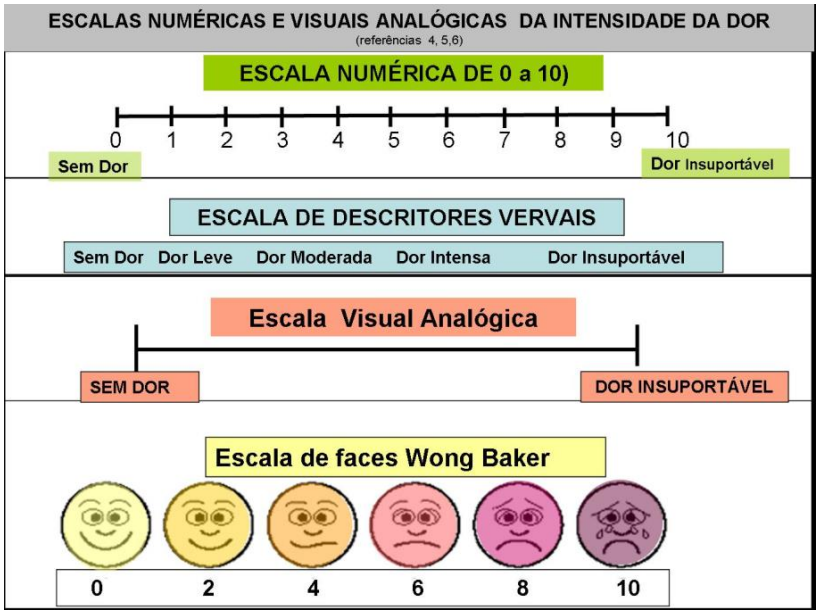
Protocolo de pesquisa

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □união estável □casada

Idade □<18 □18 – 25 □26 – 40 □> 40 **Nº de gestações** □1 □2 □3 □ > 3

ANÁLISE DA DOR NO PARTO VAGINAL



Parto há _____ horas

Curva normal de pressão arterial

Pressão arterial _____ Idade gestacional _____

Correlação entre AFU e circunferência abdominal

AFU _____ CA _____ Idade gestacional _____

INDICAÇÃO DA CESARIANA

Indicação que está escrita no boletim operatório _____

Data da aplicação do questionário _____

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa "Aspectos cirúrgicos em obstetrícia e curva da normalidade de pressão arterial e fundo de útero**".**

Esta pesquisa está sendo realizada sob a supervisão do Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis.

Existem algumas complicações que podem aparecer durante sua gestação, que são vistas através de sua relação com a pressão arterial. Portanto se o profissional que a está atendendo não tiver conhecimento destes fatores, certamente não conduzirá adequadamente sua gestação. Para isso ele precisa conhecer melhor a curva de normalidade da pressão arterial durante a gestação.

Além disso, esta pesquisa vai tentar avaliar como é o tipo de dor que acontece após um parto vaginal, procurando melhorar o atendimento após o parto. Além disso, serão citadas as causas de cesariana realizadas durante o período do estudo. Esta última parte será através uma consulta ao seu prontuário médico.

Você foi selecionado porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode

desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação fazem parte de um conjunto de atitudes que serão feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos livres dos problemas graves. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos as suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando sua privacidade.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, setor do hospital que toma conta de todas as pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador

Rua Delfim Moreira 2211 - Vale do Paraíso

Telefone do Pesquisador principal – 88873765 Telefone do CEP - 21524900

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

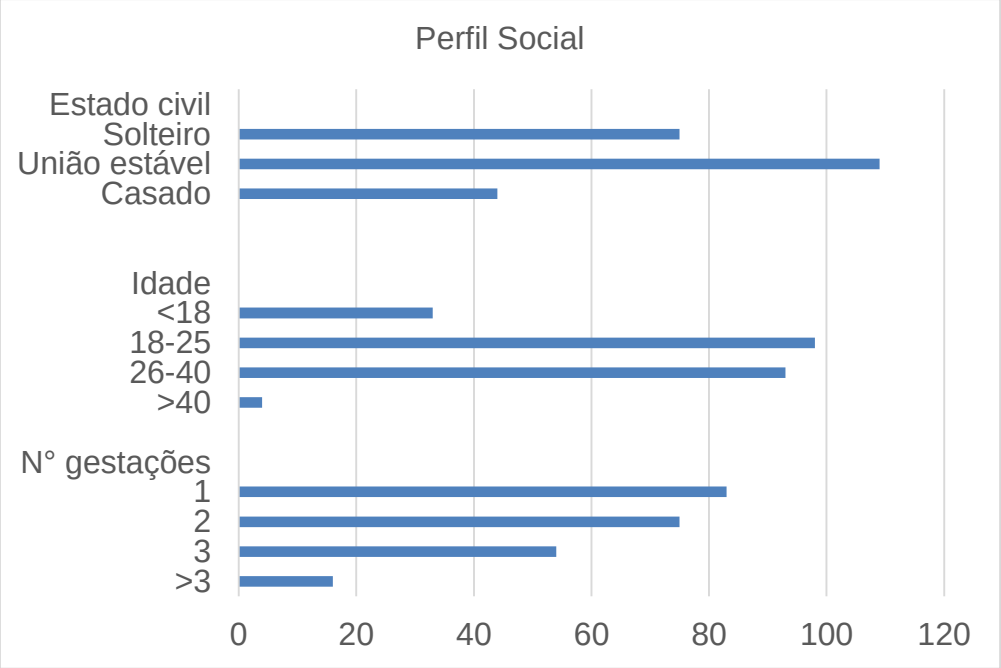
Sujeito da pesquisa

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, acima descrito, que representa praticamente onze meses completos, pois foram excluídos cerca de 30 dias que os alunos têm de férias e retornam, na sua maioria, para seus estados, aconteceram 987 partos com fetos vivos, sendo 501 partos por via vaginal e 486 pela via abdominal (49,2%).

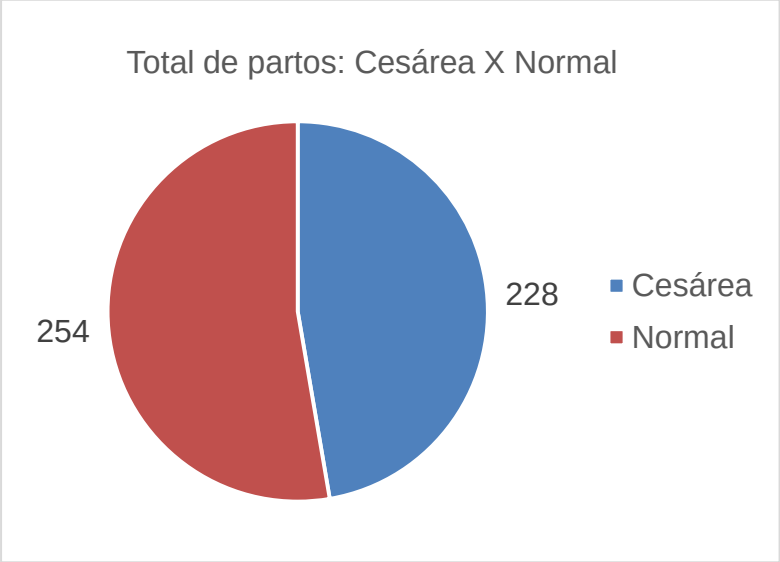
O perfil social da amostra aparece no GRÁFICO 1, com predominância da união estável, mulheres entre 18 e 25 anos e primigestas.

GRÁFICO 1- Perfil social das pacientes que constituíram a amostra pesquisada neste estudo.



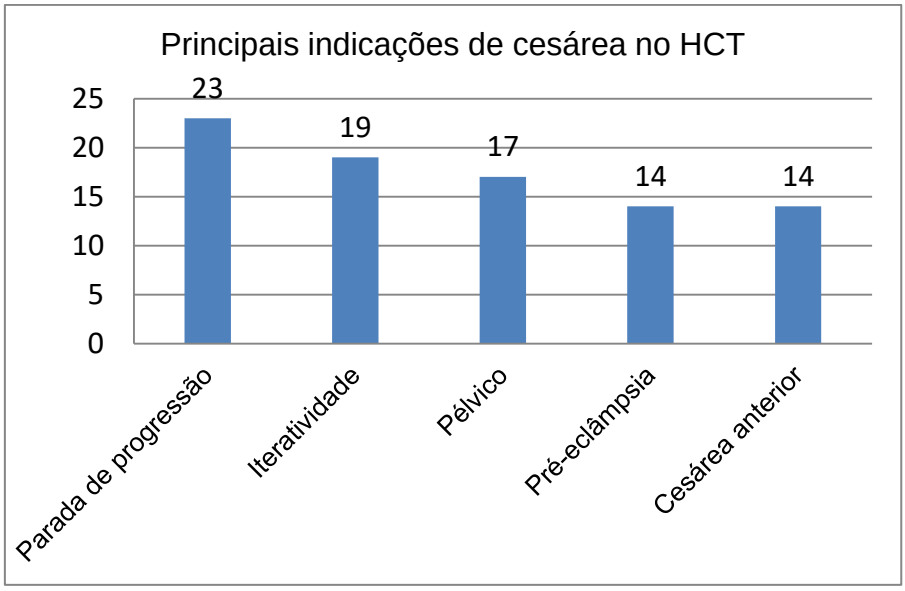
A amostra da pesquisa foi de 482 partos, com 228 cesarianas (47,3%), portanto com boa representatividade do total. O GRÁFICO 2 ilustra esta amostra.

GRÁFICO 2 – Distribuição dos tipos de parto na amostra pesquisada (482 pacientes)



Neste estudo, encontramos as seguintes causas como principais indicações da cesariana, e estão ilustradas no GRÁFICO 3.

GRÁFICO 3 – Principais causas de cesariana no ano de 2016 na Maternidade do HCT



Para que as informações sejam completas, listamos abaixo todas as indicações das 228 cesarianas com seu respectivo número de ocorrências. Importante frisar que estas indicações foram cópias do que estava escrito no boletim operatório.

Números das indicações de cesáreas descritas nos prontuários	
Amniorrexe prematura, taquicardia e DM	1
Amniorrexe prematura	6
Amniorrexe prolongada e taquicardia fetal	1
Amniorrexe prolongada e bradicardia fetal	1
Amniorrexe prolongada	1
Ausência de contração	1
Ausência de dilatação	3
Bradicardia fetal	2
Cardiopatia fetal	4
Cesária prévia	14
Centralização	6

Cicatriz uterina prévia e amniorrexe	1
Cicatriz uterina prévia, a termo e DM gestacional	1
Cicatriz uterina prévia e oligodramnia	1
CIUR e centralização	4
Condilomatose e HAS	1
Condilomatose e ITU	1
Colelitíase	1
Crise de asma	1
DM e a termo	3
DM gestacional e macrossomia	1
DM gestacional e hipotireoidismo	1
DM gestacional e ausência de dilatação	1
DM prévia tipo 1	1
Desproporção cefalopélvica	13
Desproporção cefalopélvica e distócia	1
DHEG	2
DPP	1
Eclampsia	4
Eclampsia e HAS	1
Eletiva	1
Falha de indução	1
Fratura de cóccix	1
Gemelaridade	3
Gemelaridade e distócia do colo	1
Gestação prolongada e macrossomia	1
Gestação prolongada e ausência de dilatação	1
Gestação prolongada e não entrou em trabalho de parto	2
HAS gestacional	1
HIV	3
Iteratividade	19

Iteratividade e trabalho de parto	9
Iteratividade e DM	3
Iteratividade e amniorrexe	1
Iteratividade, a termo, miomatose uterina	1
Macrossomia	3
Macrocefalia e trabalho de parto prolongado	1
Oligodramnia	3
Oligodramnia severa e falha de indução	2
Parada de progressão	23
Pélvico	17
Pélvico, pródromos e a termo	1
Pélvico em primípara e amniorrexe	1
Pico hipertensivo por pré-eclâmpsia	3
Pico hipertensivo refratário	1
Pós-termo e HANC	1
Pré-eclâmpsia	14
Pré-eclâmpsia grave	4
Pré-eclâmpsia superajuntada e HAS crônica	2
Pré-eclâmpsia grave, DM gestacional e prematuridade	1
Pré-eclâmpsia e cicatriz uterina prévia	1
Procedência do cordão	1
Procedência do cordão, oligodramnia e prematuridade	1
Prematuridade	1
SFA	13
SFA e centralização	3
Trabalho de parto prolongado	1

Para o objetivo principal deste trabalho, agrupamos as indicações deste período considerando a de maior importância e realizamos a comparação entre os três períodos estudados nesta linha de pesquisa: 2011 sem análise crítica; 2013 com críticas nas justificativas

questionáveis; 2016 após a apresentação destas críticas ao corpo clínico da maternidade. Esta comparação está na TABELA 3, percentualizando as principais indicações da via alta.

TABELA 3 – Percentual de indicações de cesariana em três momentos diferentes na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis

	2011	2013	2016	Alteração
Taxa de cesarianas	40,97%	41,50%	47,30%	Aumento 6%
Iteratividade	17,97%	12,50%	14,74%	Mantida
Sofrimento fetal agudo	17,68%	19,25%	15,35%	Queda
Hipertensão arterial	8,69%	14,50%	15,35%	Aumento
Gestação prolongada	8,40%	8,25%	2,16%	Queda
Indicação desconhecida	7,53%	----	----	----
Desproporção cefalopélvica	6,95%	7,00%	7,45%	Mantida
Repetição de cesariana	6,37%	3,76%	7,45%	Aumento
Rotura de membranas	5,21%	9,00%	4,38%	Queda
Parada de progressão	3,76%	2,68%	12,71%	Aumento
Oligodramnia	3,18%	----	2,19%	----
Apresentação pélvica	3,18%	4,00%	8,33%	Aumento
Descolamento prematuro placenta	2,31%	3,76%	0,43%	Queda
Gemelaridade	1,73%	1,60%	1,75%	Mantida
HIV	1,15%	2,95%	1,31%	Queda
Diabete	----	----	3,07%	Não aparecia

Observamos uma queda das indicações no HIV, sofrimento fetal e no descolamento prematuro da placenta, provavelmente por melhor pré-natal e/ou aconselhamento familiar. A queda na rotura de membranas e gestação prolongada pelo maior uso do misoprostol.

O aumento na repetição de cesariana está relacionado com o alto índice na gestação anterior. Na hipertensão, paradoxalmente, provavelmente pelo melhor diagnóstico das condições fetais. Na apresentação pélvica, por prevalência.

O que não pode ser explicado é parada de progressão. Em nossa opinião não é causa, e sim consequência.

5. DISCUSSÃO

Um trabalho que merece entrar na discussão deste estudo é o de Aguiar[9] (2012, p.5), que começa seu estudo com a afirmação: “as indicações desta cirurgia não têm seguido um critério clínico-obstétrico fundamentado nos diferentes cenários de assistência, reduzindo seu potencial protetor.” A autora comparou as indicações de cesariana nas pacientes de baixo risco em dois modelos de assistência: centro de parto normal e centro obstétrico.

Neste estudo, foram incluídas 158 parturientes e os dados estimados pela Odds ratio. O menor índice de cesariana foi encontrado no centro de parto normal, onde o partograma era padronizado, presença do acompanhante e métodos não farmacológicos. Neste grupo, as indicações mais frequentes foram sofrimento fetal, distócia funcional, e desproporção cefalopélvica. A autora considera que algumas práticas foram desnecessárias com indução, aceleração do parto e uma grande resistência dos profissionais de saúde às diretrizes do Ministério da Saúde.

Em contrapartida, Osava et al[10] estimaram a prevalência em um centro de partos normais em São Paulo em 14,9%. As principais causas da "mudança de planos" foram cesariana anterior, idade gestacional maior que 40 semanas, líquido amniótico meconial e fetos com mais de 4.000 gramas. Os autores concluem que a taxa estava dentro do que é preconizado pela Organização Mundial da Saúde, mas não devemos esquecer que estas pacientes eram selecionadas para esta instituição. Será que esta lógica pode ser aplicada a uma maternidade sem critérios de internação para baixo e alto risco?

Batendo nesta mesma tecla está a opinião de Souza et al[11] que consideram que uma série de indicações da cirurgia podem sofrer críticas, levando nossas taxas a números muito altos. Fazemos uma crítica a este artigo, pois, em algumas situações em nosso país, não são dadas condições adequadas para que possamos evitar a cesariana. Como exemplos clássicos são a falta de monitoramento fetal adequado, unidades de suporte terciário materno e laboratórios que possam dar resultados em pouco tempo, entre outros.

O critério de indicação absoluta, relativa ou não indicação passa por uma série de fatores, e não só questões protocolares apoiadas em probabilidades.

Um interessante artigo foi publicado por Souza Junior et al[12] que, em Santa Catarina, procuraram uma maior prevalência da cesariana em pacientes com fatores sociais, e não obstétricos. A pergunta da pesquisa foi se em certos grupos sociais a cesariana foi mais frequente. As conclusões aceitaram esta hipótese através a regressão de Poisson, que mostrou que o mais alto grau de escolaridade, a idade materna mais elevada, maior frequência ao pré-natal, presença anterior de prematuridade e pós-termo e proteção às etnias indígenas e não branca foram "risco" para a realização de uma cesariana. Os autores admitem que nestes grupos exista uma maior liberalidade para a indicação da cirurgia.

Também em Uberaba, em trabalho de Fabri et al[13] com 1 897 prontuários médicos, as taxas de cesariana foram de 23,9% no hospital universitário que atende somente sistema único, de 43,5% em outro hospital que atende as duas fatias da população e de 89,4% na maternidade privada. Após várias comparações, os autores concluíram que a cesariana é diretamente proporcional à escolaridade mais alta.

6. CONCLUSÕES

Nossas conclusões vão ao encontro dos trabalhos de Ritter[14] e Aguiar[9] publicados há cerca de dois anos, que questionaram a qualidade da atenção obstétrica. As autoras reconhecem que a cesariana pode salvar a vida da mãe e de seu filho, mas em certos casos pode ser causa de morbidade materna mais elevada.

Através uma revisão sistemática com 849 estudos na base de dados SCIELO, concluíram que 4 se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão. Já na base LILACS, incluíram seis artigos em 64 pesquisados.

Os resultados destes dez artigos mostraram que o Brasil é um país com uma das maiores taxas de cesariana no mundo. Os fatores de risco mais relacionados com esta elevada taxa foram idade materna, iteratividade, cesariana prévia e o perfil do obstetra intervencionista.

Gostaríamos de tocar neste último ponto, na medida em que a iteratividade é aceita internacionalmente e, realmente, a idade materna e a cesariana prévia sofrem críticas que podem estar relacionadas com este ponto.

Há mais de dez anos que artigos focaram sua atenção neste ponto. Dias & Deslandes[15], em uma taxa de 30% de cesarianas, realizaram entrevistas anônimas com plantonistas e as principais razões apontadas para optar pela cesariana foram: insegurança com algumas manobras vaginais, fragmentação do atendimento e o medo da responsabilização jurídica.

Nossos resultados nos parecem favoráveis, pois algumas novas condutas obstétricas (misoprostol, doppler, cardio intraparto) indicam a via alta para proteger o recém-nato.

O único resultado que não é justificável é a “parada de progressão” que nos parece ser uma indicação sem cunho e aval da moderna Obstetrícia.

Agradecimentos

Agradeço imensamente a Dr. Marcus Vasconcellos por todo apoio dado durante o período de realização do trabalho, pois, mesmo distante, se fez sempre presente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camano L, Souza E, Sass N, Mattar R. Guias de Medicina Ambulatorial UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. Primeira ed. Barueri: Manole Ltda; 2003.

2. Nomura RMY, Alves EA, Zugaib M. Complicações maternas associadas ao tipo de parto em hospital universitário. Rev Saúde Pública. 2004; 38(1): 9-15.

3. DATASUS. Ministério da Saúde (BR). Taxa de partos cesáreos nas regiões brasileiras. Acesso em 04-03-2009. Disponível em: datasus.saude.gov.br/

4. Santos LC, Amorin MMR, Porto AMF, Azevedo EB, Mesquita CC. Fatores prognósticos para o parto transvaginal em pacientes com cesárea anterior. Rev Bras Ginecol Obstet. 1998; 20(6): 342-9.

5. Meller FO, Schfer AA. Fatores associados ao tipo de parto em mulheres brasileiras: PNDS 2006. Cienc. Saúde Coletiva. 2011; 16(9): 3829-35.

6. Cury AF, Menezes PR. Fatores associados à preferência por cesariana. Rev. Saúde Pública. 2006; 40(2): 226-32.

7. Câmara R, Burlá M, Ferrari J, et al. Cesariana a pedido materno. Rev Col Bras Cir. 2016; 43(4): 301-10.

8. Amorim MMR, Souza ASR, Porto AMF. Indicações de cesarianas Baseadas em evidências: parte I. Femina. 2010 Ago; 38(8): 415-22.

9. Aguiar CA. Práticas obstétricas e a questão das cesarianas intraparto na rede pública de saúde de São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2012.

10. Osava RH, Silva FMB, Tuesta EF, et al. Caracterização das cesarianas em centro de parto normal. Rev Saude Publica. 2011; 45(6): 1036-43.

11. Souza ASR, Amorim MMR, Porto AMF. Condições frequentemente associadas com cesariana, sem respaldo científico. Femina. 2010; 38 (10): 505-516.

12. Souza Junior JC, Kunkel N, Gomes MA, et al. Equidade inversa e desigualdades no acesso à tecnologia no parto em Santa Catarina, Brasil, 2000 a 2004. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. 2007 Out/Dez; 7(4): 397-403.

13. Fabri RH, Murta EFC, Fabri DC. Fatores obstétricos e sociais na determinação do tipo de parto em Uberaba, MG. Rev Med Minas Gerais. 2003; 13(3): 155-9.

14. Ritter KM. Indicações de cesarianas no Brasil. Porto Alegre; 2014.

15. Dias MAB, Deslandes SF. Cesarianas: percepção de risco e sua indicação pelo obstetra em uma maternidade pública no município do Rio de Janeiro. Cad. Saúde Pública. 2004 Jan/Fev; 20(1): 109-116.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MARCADORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS EM POPULAÇÃO COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

CLINICAL PROGNOSIS FACTORS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Leonardo de Brito Bonifacio

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientadora: Prof.(a) Lucia Brandão de Oliveira

Co-orientador: Prof. Paulo José Pereira Camandaroba

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que acomete vários órgãos. É a via final de praticamente todas as cardiopatias e de muitas doenças sistêmicas. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, a mortalidade e morbidade permanecem altas, gerando altos custos com internações. Dentre os vários critérios de estratificação prognóstica, destaca-se o *Seattle Heart Failure Score* da Universidade de Washington que utiliza desde parâmetros simples até dispositivos complexos que fogem à nossa realidade. As dificuldades observadas na atenção à saúde regional e no Sistema Único de Saúde (SUS) trazem à tona a necessidade de uma estratificação prognóstica simples, dentro da nossa realidade, capaz de identificar indivíduos com maior benefício de um tratamento mais intensivo e modificar a história natural da doença.

Objetivo: Identificar numa coorte com IC, atendida em clínica especializada, fatores clínicos multiprofissionais de mau prognóstico e avaliar possíveis correlações com os desfechos de internação e óbito.

Métodos: Todos os pacientes portadores de IC com fração de ejeção < 50%, admitidos e acompanhados em nossa clínica especializada foram incluídos no estudo. Os dados foram

avaliados de forma independente e comparativa entre dois grupos: vivos e óbitos. A análise multivariada por regressão logística avaliou a influência destas variáveis sobre a mortalidade e hospitalizações. O valor para significância estatística adotado foi $p \leq 0,05$.

Resultados: Houve diferença significativa entre os grupos no valor absoluto do escore de Minesotta das três consultas iniciais. A anemia e as internações após a admissão na clínica especializada foram marcadores de mau prognóstico relacionados com mortalidade. Nenhum dos outros parâmetros avaliados se correlacionou com o desfecho hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada.

Conclusão: A anemia e as internações após inclusão na clínica especializada foram marcadores de mau prognóstico correlacionados com mortalidade.

Descritores: Insuficiência Cardíaca, fração de ejeção reduzida, prognóstico

ABSTRACT

Background: Heart failure is a complex syndrome that affects several organs and is the final stage of practically many heart and systemic diseases. Despite the therapeutics advances of the last decade, the mortality and morbidity still high, causing many coust with hospitalization. Among the various prognostics models, the most used is the Seattle Heart Failure Score of the University of Washington that uses simple parameters and complex devices that are beyond our reality. The difficulties observed in attention to regional health and the "Sistema Único de Saúde" (SUS) shows the need for a simple prognostic model, compatible with our reality, capable to identify patients for a more intensive treatment and modify the natural history of the disease.

Objective: Identify on cohort with heart failure, multi-profissional clinical factories of worse prognostics and possible correlations with the hospitalization and death outcomes.

Methods: All the patients with heart failure with ejection fraction <50%, admitted and followed in our specialized clinic was included on the study. The multivariate analysis logistic regression evaluated the influence of the variables on the mortality and hospitalizations. The significance statistic value taked was $p \leq 0,05$.

Results: The evaluation of the parametric data showed a significant difference between the groups on Minesotta score. An anemia and number of hospitalizations after admission was correlated with the death outcome. None of the parameters evaluated correlated with the hospitalization outcome.

Conclusion: The number of hospitalizations after admission and anemia was prognostic markers that influenced mortality.

Keywords: heart failure, reduced ejection fraction, prognosis

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que afeta vários órgãos. Reflete a incapacidade do coração em manter o débito cardíaco necessário para as necessidades do organismo, ou quando só consegue fazê-lo às custas de grandes pressões de enchimento.

Dentre os sinais e sintomas mais comuns, estão inclusos dispneia, baixa tolerância à atividade física, edema de extremidades, ortopneia, dispneia paroxística noturna, turgência jugular, entre outros. Com a progressão da doença, os sintomas tornam-se mais intensos e há acometimento de outros órgãos, como rins e cérebro. A deterioração sistêmica por fim compromete a bomba cardíaca, que culmina num sistema patológico vicioso[1].

A IC é considerada um grande problema de saúde pública na atualidade, tendo em vista os altos gastos com hospitalizações e tratamento. Ademais, apesar dos avanços terapêuticos, a morbidade e a mortalidade permanecem altas. A prevalência de IC varia entre 1 e 2% da população em países desenvolvidos, chegando a superar 10% em maiores de 70 anos[2].Em 2013, nos Estados Unidos, 5.8 milhões de pessoas tinham IC e mais de 550.000 novos diagnósticos eram feitos anualmente. A sobrevida estimada era de 50% e 10%em 5 e 10 anos, respectivamente[3].

No Brasil, somente no ano de 2014, houve 26.783 óbitos causados por IC, com maior prevalência nas regiões Sudeste e Sul[4]. Um estudo prospectivo, realizado entre 1992 e 2010, em pacientes internados em hospitais que atendem ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de São Paulo, demonstrou uma mortalidade hospitalar de 15%entre os 194.098 pacientes internados por IC nesse período. Apesar da redução de 32% no total de internações, comparativamente entre 1992-1993 e 2008-2009, o tempo de internação e a taxa de mortalidade aumentaram no mesmo período[5].

O prognóstico e a mortalidade são reservados e após 5 anos de diagnóstico somente 25% dos homens e 38% das mulheres continuam vivos. Essa mortalidade é quatro a oito vezes maior que na população geral da mesma idade[6].

O estudo longitudinal BREATHE analisou os dados de 1.263 pacientes internados em 51 centros de todas as regiões do Brasil, no período de fevereiro de 2011 a dezembro de 2012, com uma taxa de óbitos de 12,6%.A taxa de mortalidade intra-hospitalar se mostrou consideravelmente mais elevada do que a encontrada em estudos americanos e europeus semelhantes[7]. A má aderência medicamentosa foi o principal fator relacionado à descompensação destes pacientes e as prescrições de medicações baseadas nas evidências mais atuais foram abaixo do esperado.

No que tange à classificação, a IC pode ser definida quanto ao débito cardíaco em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal (ICFEN). Na ICFER, predomina a disfunção sistólica, com redução dos valores de ejeção abaixo de 50%. Já na ICFEN, apesar dos valores de ejeção normais, há comprometimento da função diastólica. No Brasil, cerca de 60% dos pacientes apresentam ICFER[8], mas a ICFEN vem aumentando de prevalência nas últimas décadas. A prevalência varia de 47% a 64,2% de acordo com a localidade[9,10].

A IC pode serestratificada de acordo com a classe funcional, sendo a classificação de New York Heart Association (NYHA) a mais utilizada. Esta estratificação é útil para avaliar a qualidade de vida do paciente, além da evolução natural da doença. Apesar de subjetiva, mantém boa relação com o prognóstico e a capacidade funcional obtida por outros métodos[11]. É capaz de avaliar os sintomas e determinar o grau de limitação das atividades diárias impostos pela doença, estratificando-os em quatros classes a saber: I - Ausência de sintomas durante as atividades cotidianas, com limitação para os esforços é semelhante à esperada para indivíduos normais; II- Sintomas desencadeados por atividades cotidianas; III- Sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços e IV - Sintomas mesmo em repouso[8].

Baseando-se na progressão da doença, a IC pode ser classificada em quatro estágios: Estágio A -pacientes sob risco de desenvolver IC, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca, incluindo neste grupo pacientes que apresentarem condições clínicas que a favorecem, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), coronariopatias, febre reumática, abuso de álcool e drogas ilícitas, dentre outros; Estágio B - Pacientes com lesão estrutural cardíaca, mas sem sintomas atribuíveis à IC, incluindo pacientes com hipertrofia ou dilatação de ventrículo esquerdo, discinesias e hipocontratibilidade, valvulopatias, etc.;

Estágio C - pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas de IC; Estágio D - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento. Esta classificação é útil para auxiliar na indicação de tratamento. Nos pacientes que se encontram nos estágios A e B, medidas preventivas são mais indicadas; no estágio C a indicação é de terapêutica tradicional para IC; enquanto os pacientes no estágio D, mais avançado, exigem tratamento mais especializados ou paliativos[1,8].

O diagnóstico de IC é essencialmente clínico e uma anamnese minuciosa pode ser de grande valia. O critério mais utilizado se baseia no Framingham Heart Study, um estudo que acompanhou uma população de mais de dez mil indivíduos por quarenta anos. O diagnóstico de IC requer a presença simultânea de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior com dois critérios menores, dos descritos no quadro abaixo[12,13].

Quadro 1 – Critérios de Framingham

Critérios Maiores	**Critérios Menores**
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelos bilateral
Turgência jugular	Tosse noturna
Crepitações pulmonares	Dispneia a esforços ordinários
Cardiomegalia (pela radiografia de tórax)	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmão	Derrame pleural
Terceira bulha	Taquicardia (FC > 120 bpm)
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H2O no átrio direito)	Diminuição da capacidade funcional em 33% da máxima registrada previamente
Refluxo hepatojugular	
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento para IC	

Quanto ao prognóstico, continua reservado apesar dos avanços terapêuticos. Cerca de 30 a 40% e 60 a 70% dos pacientes morrem com um ano e cinco anos de diagnóstico, respectivamente. A maioria decorre da piora clínica do quadro ou de morte súbita[1]. Diversos fatores já foram identificados, englobando sintomas clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, exames de laboratório, comorbidades, uso de medicamentos, aderência, classe funcional, entre outros. A idade é um fator determinante isolado do prognóstico e já conhecido que varia na literatura em >65 ou 70 anos[14-16]. A presença de comorbidades como diabetes[17,18], insuficiência renal (IR)[16,19,20] e microalbuminúria[21], elevações da creatinina sérica[22], anemia[14,23,24], fibrilação atrial[16,25-30]e histórico de infarto de miocárdio[21] também são fatores conhecidos de mau prognóstico. A hiponatremia[24,31] e o aumento dos valores de peptídeo natriurético atrial[32-34] são valores clínicos laboratoriais que agravam o prognóstico, bem como as piores classes funcionais de NYHA (III e IV)[1,22,24], presença de terceira bulha cardíaca[22], aumento da frequência cardíaca[22], não uso de betabloqueadores[7,15,35] e presença de bloqueios atrioventriculares[36].

O *Seattle Heart Failure Model* é um método de avaliação prognóstica que utiliza parâmetros como idade, sexo, classe funcional de NYHA, uso de medicamentos, fração de ejeção, exames laboratoriais, e uso de dispositivos como marca-passo, desfibriladores implantáveis e dispositivos de assistência ventricular[37]. Diante das dificuldades enfrentadas na atualidade na atenção à saúde regional e no SUS, uma estratificação prognóstica mais simples, dentro da nossa realidade, poderia auxiliar na identificação de indivíduos com maior benefício de um tratamento mais intensivo capaz de modificar a evolução da doença.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi identificar numa coorte com IC, atendida em clínica especializada, fatores clínicos multiprofissionais de mau prognóstico, estabelecendo possíveis correlações com os desfechos de internação e óbito.

3. MÉTODOS

Trata-se de um trabalho observacional, de coorte, retrospectivo que arrolou todos os pacientes admitidos e acompanhados na Clínica de Insuficiência Cardíaca (CLIC) do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) entre 2009 e 2016 com diagnóstico clínico de IC pelos critérios de *Framingham* e sinais de disfunção ventricular sistólica ao ecocardiograma com fração de ejeção inferior a 50% (ICFER), em qualquer classe funcional de NYHA. Os pacientes que evoluíram ao óbito por causas não cardiovasculares, os portadores de ICFEN e os que não retornaram para acompanhamento, apesar de várias tentativas de busca ativa, impossibilitando o conhecimento de sua evolução e desfechos foram excluídos. As internações foram verificadas nos hospitais da cidade que atendem ao SUS e através de entrevistas com os pacientes. Os óbitos foram levantados através de contato com familiares, avaliação dos atestados fornecidos e por contato com o serviço de informação em saúde da cidade. A discriminação dos parâmetros avaliados encontra-se a seguir no quadro 2.

Quadro 2 – Parâmetros prognósticos avaliados

Parâmetro	**Definição**
1. Idade > 65 anos	No momento da admissão
2. Atingiu CF NYHA III ou IV	A pior CF atingida até a admissão baseada na história clínica
3. PAS < 90 mmHg	PAS na admissão na CLIC
4. Caquexia	IMC < 18 Kg/m^2 mais avaliação clínica
5. Síndrome metabólica (SM) ou Diabetes mellitus (DM)	Critérios da OMS para SM, história de DM, uso de hipoglicemiantes ou insulina ou diagnóstico feito no ambulatório

6. Etiologia isquêmica, chagásica, HIV, CMP restritiva ou cardiotoxicidade	Presunção clínica da etiologia
7. Internações hospitalares prévias	Em qualquer momento pregresso segundo história clínica ou registro de prontuário
8. Não uso de betabloqueador	Sem uso da medicação na admissão
9. Não uso de IECA ou BRA	Sem uso da medicação na admissão
10. Não uso de Espironolactona	Sem uso da medicação na admissão
11. Clearance estimado de creatinina < 60ml/min	Considerado dano renal moderado ou grave na admissão, pelo MDRD
12. Sódio < 135 mEq/L	Na admissão
13. Hemoglobina < 11 g%	Independente de gênero
14. Fibrilação atrial permanente	Em qualquer exame realizado após o diagnóstico
15. Baixa aderência ao tratamento ou depressão	Baixa aderência ao tratamento não farmacológico (dieta, controle do peso, consultas) ou farmacológico. Depressão (diagnóstico clínico ou escore de Beck)
16. Questionário de Minesotta	Não redução do escore nas 3 primeiras consultas

A função renal foi estimada pelo clearence de creatinina[38]. A avaliação de depressão foi feita por entrevista com psicólogo e pelo escore de Beck com pontuação superior a 10.

Os dados foram avaliados de forma independente e comparativa entre dois grupos: os que permaneceram em acompanhamento até a conclusão do estudo (vivos) e os que evoluíram ao óbito (óbitos) durante o estudo. Para comparação de proporções utilizou-se o teste de qui-quadrado ($\chi 2$) ou na impossibilidade de seu uso, o teste exato de *Fisher*. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi analisada pelo teste t de *Student* para amostras independentes ou pelo teste de *MannWhitney* (teste não-

paramétrico). Utilizou-se análise multivariada através de regressão logística para avaliar a influência das variáveis sobre a mortalidade e internação hospitalar, sendo incluídas aquelas variáveis com o critério de determinação de significância estatística adotado para o valor de $p \leq 0,05$.

O presente projeto foi submetido à Plataforma Brasil e obteve aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do UNIFESO. Como todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) no momento da admissão na CLIC e parte da amostra já havia falecido, solicitou-se à Comissão de Ética em Pesquisa dispensa de outro TCLE.

4. RESULTADOS

Inicialmente foram arrolados 231 pacientes, dos quais, 31 foram excluídos por serem portadores de ICFEN, 17 por desligamento impossibilitando obter informações sobre a evolução da doença e desfechos e 31 que faleceram de outras causas não cardiovasculares. A amostra final contou com 152 pacientes, 99 deles permaneceram em acompanhamento durante o curso desta pesquisa e constituíram o grupo 1 denominado de vivos, enquanto os demais 53,que evoluíram ao óbito neste período, constituíram o grupo 2 denominado de óbitos. Os dados da amostra total e da correlação das variáveis com os desfechos óbito e hospitalização encontram-se discriminados abaixo nas tabelas1 a 3.

Tabela 1 – Características basais da amostra.

Parâmetros	**Grupo Óbitos Média+DP**	**Grupo Vivos Média+DP**	**Total Média+DP**	**p valor**
Idade (anos)	64±13	64±13	64±13	0,706
MN1	24±18	35±19	28±19	**<0,001**
MN2	16±15	29±19	20±17	**<0,001**
MN3	13±11	28±18	18±15	**<0,001**
PAS (mmHg)	127±25	122±24	126±25	0,279
PAD (mmHg)	77±13	74±13	76±13	0,148
FC (bpm)	74±13	79±14	76±14	**0,037**
Peso (kg)	74±16	70±16	72±16	0,162
Estatura (m)	1,6±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	0,856
IMC (kg/m²)	29±7	26±5	28±6	0,059
Doses (mg):				

IECA	23±35	31±41	26±38	0,202
BRA	35±45	24,5±38,1	31±43	0,158
BB	12±14	9,1±10	11±13	0,239
Espironolactona	17±15	17,9±14,0	17±15	0,778
Furosemida	27±27	42±28	32±28	**0,001**
Clearance (mL/min)	73,5±27,7	73,8±32,4	73,6±29,3	0,954
Hemoglobina (g/dL)	13,8±1,6	13,4±2,2	13,7±1,8	0,177
Sódio (mEq/L)	140±3	142±3	141±3	-
Fração Ejeção (%)	36,5±7,1	34,3±7,8	35,7±7,4	0,080
TG (mg/dL)	148,8±77,6	135,9±63,5	144,2±72,9	0,342
HDL-C (mg/dL)	47,2±14,2	44,5±12,5	46,3±13,6	0,279
Cintura abdominal (cm)	98,9±12,3	93,2±13,0	96,8±12,8	**0,010**
Tempo de seguimento	1485±871	585+524	1171±879	-

MN1= Escore de Minesotta na primeira consulta; MN2= Escore de Minesotta na segunda consulta; MN1= Escore de Minesotta na terceira consulta; IMC= índice de massa corporal;
PAS = pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; Beck = escore de Beck para avaliação de depressão; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; BB= Betabloqueador; TG= triglicerídeos; HDL-C = High Density Low Cholesterol.

Tabela 2 – Parâmetros prognósticos: correlação com óbito

	Total	**Grupo vivos**		**Grupo óbitos**		
Parâmetros	**n**	**n/total**	**%**	**n/total**	**%**	**p valor**
Idade > 65 anos	152	48/99	48,5	24/53	45,3	0,483
Atingiu Classe Funcional III ou IV	149	80/97	82,5	49/52	94,2	0,120
PAS < 90 mmHg	152	0/99	0,00	1/53	1,9	0,324
Caquexia IMC < 18 kg/m2	152	2/99	2,0	1/53	1,9	-
Com DM ou SM	138	67/90	74,4	33/48	68,7	0,574
Etiologia (ICO, Chagas, Amiloidose, Cardiotoxicidade)	150	60/97	61,9	29/53	54,7	0,370
Internações Prévias por IC	150	37/97	38,1	12/52	23,1	0,069
Internações após admissão	152	15/99	15,1	17/53	32,1	**0,021**
Não usava BB	151	29/98	29,6	14/53	26,4	0,696
Não usava BRA nem IECA	151	14/98	14,3	7/53	13,2	1,000
Não usava Espironolactona	151	37/98	37,8	17/53	32,1	0,580
Clearence <60 mg/dL	136	26/87	29,9	17/49	34,7	0,841
Sódio Sérico < 135 mEq/L	131	1/83	1,2	1/48	2,1	-
Hemoglobina <11 g/dL	138	3/90	3,3	7/48	14,6	**0,013**
Com Fibrilação Atrial	152	16/99	16,2	10/53	18,9	0,817
Sem adesão ao tratamento	107	36/63	57,1	26/44	59,1	1,000
Depressão pelo Beck ou Psicologia	102	30/68	44,1	14/34	41,2	0,834
Delta do MN1-2	141	23/94	24,5	10/47	21,3	0,833

Delta do MN2-3	122	29/80	36,2	19/42	45,2	0,436
Delta do MN1-3	122	20/80	25,0	12/42	28,6	0,671

PAS= pressão arterial sistólica; IMC= índice de massa corporal; DM= Diabetes mellitus; SM= Síndrome metabólica; ICO= insuficiência coronariana; IC= insuficiência cardíaca; BB= Betabloqueador; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; Beck= escore de Beck para avaliação de depressão; MN1-2= diferença do Escore de Minesotta entre primeira a segunda consulta; MN2-3= diferença do Escore de Minesotta entre a segunda e terceira consulta; MN1-3= diferença entre Escore de Minesotta da primeira para terceira consulta.

Tabela 3- Parâmetros prognósticos e a correlação com hospitalização

		Hospitalização				
	Total	**SIM**		**NÃO**		
Parâmetros	**n**	**n/total**	**%**	**n/total**	**%**	**p-valor**
Idade > 65 anos	152	61/122	50,0	11/28	39,3	0,119
Classe Funcional III ou IV	149	101/119	84,9	27/28	96,4	1,000
PAS < 90 mmHg	152	1/122	0,8	0/28	0,0	1,000

Caquexia IMC < 18 kg/m2	152	3/122	2,5	0/28	0,0	-
Com DM ou SM	138	76/113	67,3	16/26	61,5	0,559
Etiologia (ICO, Chagas, Amiloidose, Cardiotoxicidade)	150	74/120	61,7	14/28	50,0	0,079
Internações Prévias por IC	150	38/122	31,1	10/28	35,7	0,640
Não usava BB	151	35/121	28,9	8/28	28,6	0,830
Não usava BRA nem IECA	151	18/121	14,9	3/28	10,7	1,000
Não usava Espironolactona	151	44/121	36,4	9/28	32,1	0,686
Clearence <60 mg/dL	136	33/108	30,6	10/26	38,5	0,661
Sódio Sérico < 135 mEq/L	131	0/105	0,0	2/25	8,0	-
Hemoglobina <11 g/dL	138	8/110	7,3	2/26	7,7	0,252
Fibrilação Atrial	152	21/122	17,2	5/28	17,9	0,798
Sem adesão ao Tratamento	107	50/84	59,5	11/22	50,0	0,376
Com depressão pelo Beck ou psicologia	102	35/81	43,2	9/20	45,0	0,650
Sem queda do MN1-2	141	28/113	24,8	5/26	19,2	0,487
Sem queda do MN2-3	122	35/98	35,7	13/25	52,0	0,122
Sem queda do MN1-3	122	24/98	24,5	8/23	34,8	0,808

PAS= pressão arterial sistólica; IMC= índice de massa corporal; DM= Diabetes mellitus; SM= Síndrome metabólica; ICO= insuficiência coronariana; IC= insuficiência cardíaca; BB= Betabloqueador; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; Beck= escore de Beck para avaliação de depressão; MN1-2= diferença do Escore de Minesotta entre primeira a segunda consulta; MN2-3= diferença do Escore de Minesotta entre a segunda e terceira consulta; MN1-3= diferença entre Escore de Minesotta da primeira para terceira consulta.

A anemia e as internações após inclusão na clínica especializada foram marcadores de mau prognóstico correlacionados com mortalidade. Nenhum dos parâmetros avaliados teve correlação com o desfecho hospitalização.

5. DISCUSSÃO

Há diversos fatores de mau prognóstico na IC descritos na literatura, alguns com menor disponibilidade na rede pública, refletindo a nossa realidade regional. Tentou-se identificar possíveis marcadores de mau prognóstico na IC cabíveis à realidade da população estudada.

Já está bem estabelecido que a idade superior a 65-70 anos é fator prognóstico independente na IC[14-16], entretanto, a homogeneidade desta faixa etária entre os grupos desta coorte provavelmente tenha sido responsável pela não significância observada neste parâmetro.

As classes funcionais III e IV da NYHA estratificam os pacientes mais sintomáticos e com desfechos piores. Rassi e cols[22] observaram um risco de morte 2,7 vezes maior em pacientes com início recente dos sintomas, comparativamente aos pacientes em CFII. Achados semelhantes foram observados por Sales e cols[24] que demonstraram maior mortalidade em pacientes em NYHA IV. A falta de correlação entre os pacientes com classes funcionais mais elevadas e os desfechos nesta pesquisa poderia ser explicada porque a maioria dos pacientes admitidos na CLIC são encaminhados logo após internação hospitalar ou são advindos de outros serviços em classes funcionais mais elevadas e a amostra se torna mais homogênea já na inclusão.

A pressão arterial sistólica (PAS) é um marcador de prognóstico e reflete diretamente a capacidade da bomba cardíaca de manter a perfusão sistêmica. Gheorghiade e cols[39] mostraram através de um estudo com mais de 48mil pacientes que menores níveis de PAS na admissão em hospitalizações estão relacionadas a piores desfechos, não relacionada à terapia otimizada. Rassi e cols[22] corroboram esse achado, demonstrando que incrementos de 10 mmHg na PAS reduziram o risco de morte em 25%. O quantitativo de pacientes com PAS inferior a 90 mmHg em nossa amostra foi mínimo não permitindo analisar essa variável.

A caquexia induzida pela IC é um estado de consumação e perda de peso, englobando as vias finais da doença para alguns pacientes. Diversos mecanismos já foram sugeridos para a gênese do processo na IC, incluindo redução alimentar, alterações no trato gastrointestinal com menores níveis de absorção de proteínas e gorduras, ativação

neuro-hormonal e inflamatória, levando a um intenso processo catabólico e perda de peso[40]. Nossa casuística não permitiu analisar tal variável pela baixa frequência na população estudada. Chama a atenção o IMC desta população estudada cuja média se encontra na classificação de sobrepeso em ambos os grupos. Os dados da literatura são controversos no que tange à obesidade. Clark e cols[41] observaram, em uma análise de 374 pacientes, menores índices de circunferência abdominal e IMC relacionados com maior risco de mortalidade em dois anos nos portadores de IC avançada. Tais achados são semelhantes aos do estudo de Framingham[13] e de Rotterdam[42]. Por outro lado, Hu e cols[43] correlacionaram obesidade, maior circunferência abdominal e maior IMC com prognóstico pior, ao demonstrarem relação entre a obesidade e hipertensão, diabetes melitus, síndrome metabólica e dislipidemias, com piores desfechos em pacientes com IC. Já Kenchaiah e cols[44] observaram maior risco para desenvolvimento de IC relacionado com obesidade, porém sem relação com desfechos.

A FC superior a 70 bpm é fator independente de pior prognóstico tão importante que estudos mais recentes incorporaram a ivabradina, um inibidor da corrente If do nódulo sinoatrial, capaz de reduzir a FC no tratamento da IC. Sua indicação se faz nos pacientes sintomáticos, com fração de ejeção $\leq$ 35%, sem fibrilação atrial, já com a terapia padrão otimizada, inclusive com betabloqueadores, que mantém a FC acima deste limiar ou naqueles nas mesmas condições com contra-indicação aos betabloqueadores. Sua incorporação ao tratamento mostrou redução de mortalidade cardiovascular. Böhm e cols[45], em estudo randomizado e placebocontrolado com ivabradina, demonstraram que cada aumento de 5 batimentos por minutos na FC eleva o risco de mortalidade em 16%. A redução da FC abaixo de 60 bpm, após 28 dias de tratamento com a droga mostrou melhores desfechos em comparação ao grupo com FC mais elevada. O estudo de Rassi e cols[22] também reforça tais resultados em uma coorte brasileira com início recente dos sintomas, ao encontrar um aumento da mortalidade em 1,6 vezes para cada aumento de 10 bpm na FC. Apesar deste parâmetro não ser motivo desta pesquisa, os resultados desta pesquisa demonstraram valores mais elevados no grupo dos óbitos em relação aos vivos com diferença estatisticamente significativa entre os mesmos.

Dentre as etiologias mais frequentes de IC, destacam-se a isquêmica, hipertensiva, as cardiomiopatias, uso de drogas e álcool, dentre outras. Em algumas áreas do Brasil, a Doença de Chagas ainda é etiologia importante. A definição da etiologia é parte importante da avaliação de pacientes com IC e auxilia na estratificação do prognóstico[8].

Por exemplo, pacientes com etiologia isquêmica apresentam desfechos piores e maior mortalidade, e apresentam geralmente maior disfunção ventricular e menores frações de ejeção, como observado por Goldraich e cols[14]. Já Freitas e cols[46] descrevem maior mortalidade na etiologia chagásica. Em nosso estudo, não observamos relação entre etiologia e mortalidade ou hospitalizações.

A taxa de re-internações em pacientes com IC permanece alta, apesar de todo o arsenal terapêutico na atualidade e é importante marcador prognóstico da doença. Krumholz e cols[47] observaram uma taxa de re-internação em 6 meses de 44% numa coorte com17.448 pacientes, enquanto no trabalho de Aranda e cols[48] com uma coorte de quase 29 mil pacientes internados com IC nos EUA,esta taxa foi ainda mais elevada chegando a 60% após 6 a 9 meses. Neste trabalho, as internações antes da admissão na clínica especializada não mantiveram correlação os desfechos. As internações após a admissão foram marcador de mau prognóstico correlacionado com óbito.

O tratamento da IC exige associação de drogas em doses preconizadas por grandes estudos, respeitando-se a tolerância dos pacientes, além de toda a abordagem não farmacológica com mudança dos hábitos de vida, controle de fatores de risco cardiovascular quando presentes, vacinação anti-influenza e antipneumocócica, reabilitação, entre outros. Alguns fármacos, como os diuréticos e digital, são utilizados com o intuito de controlar sintomas e evitar internações, enquanto outros, como os vasodilatadores, betabloqueadores e inibidores da aldosterona visam redução de mortalidade e progressão da doença. A utilização de diuréticos no tratamento da IC pode acarretar maior ativação neuroendócrina, fator contribuinte para a progressão da doença, como demonstrado em estudo realizado por Francis e cols[49]. Ouso de maiores doses de furosemida também é considerado um marcador independente de pior prognóstico na IC. Domanski e cols[50] observaram em análise do estudo SOLVD, que recrutou 6.797 pacientes com disfunção ventricular esquerda moderada a grave, maior risco de progressão da doença, de mortalidade cardiovascular e geral no grupo que utilizava diurético não poupador de potássio, quando comparado ao grupo que usava diurético poupador de potássio. Resultado semelhante foi encontrado por Neuberg e cols[51] que sugeriram a resistência aos diuréticos como fator prognóstico na IC, ao demonstrarem que o uso de maiores doses de diuréticos se associa com maior mortalidade, morte súbita e morte por falência cardíaca. Ahmed e cols[52] avaliaram uma coorte de pacientes com ICFER e ICFEN, acompanhados ambulatorialmente e observaram, de forma semelhante,

maior risco de morte e hospitalizações, sugerindo cautela no uso de diuréticos para pacientes pouco sintomáticos. Nesta coorte a dose de furosemida foi significativamente superior no grupo dos que evoluíram ao óbito.

A ativação neuro-hormonal de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona estão diretamente ligados ao processo de remodelamento cardíaco e piora da função cardíaca. Deste modo, o uso de vasodilatadores como IECA ou BRA, de betabloqueadores e de inibidor da aldosterona deve ser incentivado, já que desempenham papel primordial no tratamento impedindo ou minimizando a progressão da IC. Em nosso estudo, não foi observado relação entre uso dos medicamentos preconizados no tratamento da IC com desfechos, possivelmente pela equiparação das doses na admissão entre os grupos.

A insuficiência renal (IR) também é um marcador de pior prognóstico. Com a deterioração da perfusão sistêmica decorrente da IC, o funcionamento renal é particularmente afetado, com menores pressões nas arteríolas renais e consequente redução da taxa de filtração glomerular. A princípio, mecanismos de adaptação compensatórios, através de regulação neuro-hormonal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tentam manter o funcionamento renal adequado, porém estes mesmos mecanismos estão implicados na progressão da IC. McAlister e cols[53] relatam que a IR é importante e independente marcador de pior prognóstico tanto na ICFER quanto na ICFEN e que o uso de IECA ou BRA e betabloqueadores estão igualmente associados na redução da mortalidade desses pacientes. Nesse estudo o clearence de creatitina não teve correlação entre os grupos pesquisados. Uma das complicações dos mecanismos de adaptação descritos é a hiponatremia. Gheorghiade e cols[31] observaram que a hiponatremia é um preditor independente de mortalidade, hospitalização por IC e re-internações. Sales e cols[24] confirmaram tal resultado em seu estudo. Em nossa coorte, não houve registros de pacientes no grupo dos vivos com hiponatremia, impossibilitando a comparação estatística.

A prevalência de anemia aumenta com a progressão da doença e é também um importante marcador prognóstico. Seu aparecimento pode ser decorrente do próprio processo patológico da IC, por fatores como hemodiluição, aumento de sobrecarga, insuficiência renal e desnutrição por caquexia cardíaca. A anemia é mais um dos inúmeros marcadores independentes de pior prognóstico na IC, como ficou demonstrado em vários

estudos, dentre eles o de. Goldraich e cols[14] com pacientes hospitalizados com IC descompensada e o de Horwich e cols[54] em pacientes com IC mais grave (classes funcionais de NYHA III e IV e fração de ejeção inferior a 40%). No estudo de Ezekowitz[55] que arrolou mais de 12 mil pacientes, a prevalência foi de 17%. A anemia se correlacionou com o evento óbito neste estudo, mas não com hospitalização.

A FA é um marcador de pior prognóstico já bem estabelecido na IC que se associa com propensão a fenômenos tromboembólicos. As frequências cardíacas mais elevadas e a presença de dissincronização entre átrio e ventrículo reduzem a pressão diastólica, o volume ventricular e consequentemente o volume sistólico em um sistema já debilitado. Dries e cols[25] demonstraram, através de uma análise retrospectiva do trial SOLVD, que FA é a arritmia mais frequente em pacientes com IC, com prevalência crescente com a progressão da doença e maior risco de morte geral e por falência cardíaca, corroborado por Middlekauff e cols[26] e Olsson e cols[27]. A prevalência de FA foi semelhante nesta população sem influenciar na mortalidade ou hospitalizações.

O questionário de depressão de Beck é utilizado para avaliação de depressão, enquanto o questionário de Minesotta avalia a qualidade de vida. Uma pontuação acima de 10 no Beck é o ponto de corte para presença de depressão. Quanto maior a pontuação em ambos os escores, maior a depressão e pior qualidade de vida no Minesotta. Uma metanálise realizada por Rutledge e cols[56] mostrou que a depressão está associada substancialmente com piores desfechos, maior progressão da doença e maiores custos com internações. Jiang e cols[57]submeteram 374 pacientes ao questionário de Beck e observaram relação entre a pontuação acima de 10 e maior mortalidade em 3 meses e taxa de re-internação maior em 1 ano, comparativamente ao grupo sem sintomas de depressão. O aumento no risco foi independente de idade, classe funcional de NYHA, fração de ejeção e etiologia, mostrando que sintomas depressivos são fatores independentes de pior prognóstico. A incidência de depressão avaliada pelo questionário de Beck e por entrevistas com os psicólogos foi elevada em ambos os grupos, mas não influenciou os desfechos.

Houve diferença muito significativa entre os dois grupos no que se refere ao valor absoluto do questionário de Minesotta, com pontuação bem superior no grupo que evoluiu ao óbito. Isto reforça o impacto da doença na qualidade de vida do portador de IC com importantes repercussões físicas e psicológicas. Nota-se uma redução mais expressiva

do escore de qualidade de vida entre a primeira e a segunda consulta, possivelmente, pelo fato do paciente já estar melhor medicado e se sentir acolhido e mais seguro sob os cuidados da equipe multiprofissional. Este cenário contrasta bastante com aquele que antecede a inclusão do paciente na clínica especializada e, certamente, influencia tais resultados.

6. CONCLUSÃO

A anemia e as internações por descompensação da IC após a admissão na clínica especializada foram marcadores de mau prognóstico relacionados com mortalidade. Nenhum dos parâmetros avaliados teve correlação com o desfecho hospitalização.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente minha orientadora Dra. Lúcia Brandão pelo apoio. À Voney de Andrade Martins e Mônica Quintão pelo auxílio prestado. À Renato V. Gomes pelo auxílio estatístico. Ao meu colega Héber Samuel Colares Costa pela ajuda dada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Kasper D, Fauci A, Jameson J, Longo D, Hauser S. Medicina Interna de Harrison (Vol. I): Porto Alegre: Artmed; 2013.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 2015;ehw128.

3. Roger, VL. Epidemiology of heart failure. Circulation research. 2013;113(6):646-659.
4. Ministério da Saúde. DATASUS: mortalidade - 1996 a 2012. Brasília (DF); 2008. [citado em 2017 jan 10]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def
5. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E, & Almeida DR. Hospitalização e mortalidade por insuficiência cardíaca em hospitais públicos no município de São Paulo. Arq Bras Cardiol.2011;97(5):402-7.
6. Kannel MWB. Incidence and epidemiology of heart failure. Heart failure reviews. 2000:5(2); 167-173.
7. Albuquerque DCD, Souza Neto JDD, Bacal F, et al. I Brazilian registry of heart failure-clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-442.
8. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2011;93(1):3-70.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine.2006;355(3):251-259.
10. Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. Arq Bras Cardiol. 2008;90(2):145-50.
11. Pereira DAG, Santo Rodrigues R, Samora GAR, et al. Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. Fisioterapia e Pesquisa. 2012;19(1):52-56.
12. Lotufo, PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. Revista de Medicina. 2008;87(4):232-237.
13. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(4):A6-A13.
14. Goldraich LA, Clausell NO, Biolo A, Silva Neto LBD, Rohde LEP. Preditores clínicos de fração de ejeção preservada em insuficiência cardíaca descompensada.Arq Bras Cardiol. 2010;94(3):385-393.

15. Rolande DM, Fantini JP, Cardinalli Neto A, Cordeiro JA, Bestetti RB. Determinantes prognósticos de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica. ArqBrasCardiol.2012;98(1):76-84.
16. Latado AL, Passos LCS, Braga JC, et al. Preditores de letalidade hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. ArqBrasCardiol.2006;87(2):185-92.
17. Miura M, Sakata Y, Miyata S, et al. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease–With Special Reference to Nephropathy–. CirculationJournal.2015;79(8):1764-1772.
18. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. Journalofthe American CollegeofCardiology.2001;38(2):421-428.
19. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. Admission or Changes in Renal Function During Hospitalization for Worsening Heart Failure Predict PostdischargeSurvivalCLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Heart Failure.2008;1(1):25-33.
20. Reid R, Ezekowitz JA, Brown PM, McAlister FA, Rowe BH, Braam B. The Prognostic Importance of Changes in Renal Function during Treatment for Acute Heart Failure Depends on Admission Renal Function. PLoS ONE.2015;10(9).
21. Villacorta H, de Vilhena Ferradaes P, Mesquita ET, da Nóbrega ACL. Microalbuminúria é um marcador prognóstico independente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. ArqBrasCardiol, 2012;98(1):62-69.
22. Rassi S, Barreto ACP, Porto CC, et al. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. ArqBrasCardiol.2005;84(4):309-13.
23. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, et al. Anemia nos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. ArqBrasCardiol.2010;95(4):524-29.
24. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. ArqBrasCardiol.2005;84(3):237-40.
25. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski, M, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective

analysis of the SOLVD trials. Journalofthe American CollegeofCardiology.1998;32(3):695-703.

26. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson L W. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation.1991;84(1):40-48.
27. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Journalofthe American CollegeofCardiology.2006;47(10):1997-2004.
28. Benjamin EJ, Wolf PA., D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. Circulation.1998;98(10):946-952.
29. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Europeanheartjournal.2005;26(13):1303-1308.
30. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age> 75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. American heartjournal.2008;156(1):57-64.
31. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. Archivesofinternal medicine.2007;167(18):1998-2005.
32. Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'conner C, et al. Independent prognostic value of echocardiography and N-terminal pro–B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. American heartjournal.2008;156(6):1191-1195.
33. Borges FK., Furtado MV, Rossini AP, et al. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery. ArqBrasCardiol.2013;100(6):561-570.
34. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). Journalofthe American CollegeofCardiology.2008;52(12):997-1003.
35. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. New EnglandJournalof Medicine.1996;334(21):1349-1355.

36. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. Internationaljournalofcardiology.1999;70(2):171-178.
37. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT.et al. The Seattle heart failure model. Circulation.2006;113(11):1424-1433.
38. Silva Nunes GL. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. *Rev Bras Hipertens. 2007;14*(3):162-166.
39. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *Jama*, 2006;*296*(18):2217-2226.
40. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;*100*(5):476-482.
41. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. Journal of cardiac failure.2011;17(5);374-380.
42. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. European heart journal.2001;22(15);1318-1327.
43. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. Circulation.2010;121(2):237-244.
44. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. New England Journal of Medicine.2002;347(5):305-313.
45. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. The Lancet.2010;376(9744):886-894.
46. Freitas HF, Chizzola PR, Paes ÂT,et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *International journal of cardiology*. 2005;*102*(2):239-247.
47. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. Archives of internal medicin.1997;157(1):99-104.
48. Aranda JM, Johnson JW, Conti JB. Current trends in heart failure readmission rates: analysis of Medicare data. Clinical cardiology.2009;32(1):47-52.

49. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation.1990;82(5):1724-1729.
50. Domanski, M., Norman, J., Pitt, B., Haigney, M., Hanlon, S., & Peyster, E. (2003). Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Journal of the American College of Cardiology, 42(4), 705-708.
51. Neuberg GW, Miller AB, O'connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. American heart jornal. 2002;144(1);31-38.
52. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. European heart jornal.2006;27(12):1431-1439.
53. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure. *Circulation*. 2004;*109*(8):1004-1009.
54. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. Journal of the American College of Cardiology.2002;39(11):1780-1786.
55. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Circulation.2003;107(2):223-225.
56. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. Journal of the American College of Cardiology.2006;48(8);1527-1537.
57. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Archives of internal medicine.2001;161(15):1849-1856.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Aneurisma de aorta abdominal: Comparando tratamentos

Abdominal aortic aneurysm: Comparing treatments

LEONARDO R F SOUZA

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS - RJ

2017

RESUMO

Introdução: O aneurisma de aorta abdominal tem como definição uma dilatação maior do que 50% do tamanho normal do vaso[1]. Devido à maior expectativa de vida da população, essa doença tem se mostrado cada vez mais frequente e acomete mais os homens. Essa doença pode cursar sem sintomas e às vezes pode apresentar sintomas inespecíficos. Tem como complicação a rotura que é uma causa de alta mortalidade na doença[2].

Objetivo: O objetivo desse artigo é comparar qual procedimento é melhor no tratamento de aneurisma de aorta abdominal.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura utilizando 27 fontes, enfocando a fisiopatologia, manifestações clínicas e o tratamento

Conclusões: Em um período de curto prazo nota-se que no reparo endovascular apresenta um menor índice de morbidade, já que não é um procedimento tão invasivo quanto a cirurgia aberta, porém, no período de médio e longo prazo, os resultados mostram que ambos apresentam a mesma taxa de mortalidade.

Descritores: Aneurisma de aorta abdominal, aneurisma, reparo endovascular

ABSTRACT

Introduction: The abdominal aortic aneurysm is defined as a dilatation greater than 50% of the normal size of the vessel. Due to the greater life expectancy of the population, this disease has been increasingly frequent and affects men more. This pathology can occur without symptoms and at times may present non-specific symptoms. Its complication is the rupture that is a cause of high mortality in the disease.

Aims: The aim of this article is to to compare which surgery is best for the treatment of abdominal aortic aneurysm.

Methods: A bibliographic review was performed using 27 sources, on pathophysiology, symptoms and treatment.

Conclusions: In a short period of time, it is noted that endovascular repair presents a lower morbidity index, since it is not as invasive as open surgery, but in the medium and long term, the results show that both have the same mortality rate.

Keywords: Abdominal aortic aneurysm, aneurysm, endovascular repair.

1 INTRODUÇÃO

Aneurisma é uma palavra de origem grega [1] que se tem como definição uma dilatação maior do que 50% do tamanho normal das artérias, em ordem decrescente as artérias envolvidas são a aorta, ilíacas e esplênicas [1]. Devido a uma maior expectativa de vida, essa doença tem se tornado cada vez mais prevalente, visto que um dos principais fatores de risco é a idade avançada [3]. Tem sua taxa de prevalência em torno de 4% em toda a população e acomete mais os homens, tendo uma relação de 5:1[4-5]. A partir dos 65 anos, o diagnóstico dessa doença tem sua prevalência aumentada para 6%, chegando a 10% em pacientes acima dos 80 anos [6,7,8,9]. Os fatores de risco relacionados com o aneurisma de aorta abdominal (AAA) além da idade e de ser do sexo masculino, é ter história familiar da doença e os fatores que trazem risco ao endotélio, como tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia e doença arterial periférica[10,11].

A maioria dos AAAs são assintomáticos e só descobrem sua presença através de exames de imagem por outro motivo[12]. Porém, quanto mais cedo for diagnosticado esse aneurisma melhor será o prognóstico do paciente, onde apresenta uma taxa de mortalidade intra-operatória por volta de 5%, sendo menor ainda quando se realiza a técnica de correção endovascular[13,14]. O tratamento é indicado quando o diâmetro da aorta for maior que 5,5 cm, ou quando apresenta um aumento do tamanho do aneurisma maior que 5 mm dentro de 6 meses ou 1 cm em um ano, devido a um maior índice de ruptura, podendo levar ao óbito. Os AAAs apresentam uma taxa de rotura em oito casos para cada 100.000 habitantes, e é responsável por 2% do número de morte em pacientes acima de 60 anos[7].

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão literária sobre qual é o melhor modo de abordar um aneurisma abdominal, se é pelo emprego da técnica endovascular ou o emprego da cirurgia convencional.

3. METODOLOGIA

Foi feito uma revisão da literatura de vários artigos, nacionais e internacionais, além de diretrizes da SBACV e livros de cirurgia para que fosse possível tirar uma conclusão sobre o tema.

A bibliografia reunida contou com 21 fontes. Os idiomas dos artigos foram português e inglês. Foram feitas pesquisas no Pubmed, Scielo através do descritor: Abdominal Aortic Aneurysm.

No PubMed com a utilização desse descritor, foram originadas 3973 referências, aplicando filtros para limitação em humanos, língua portuguesa e inglesa e em um período de 2012 a 2017. No banco de dados da Scielo foi feita a mesma pesquisa com os mesmos filtros e obteve 70 referências, aplicando os mesmos filtros.

4. DISCUSSÃO

4.1 HISTÓRICO

Começou a ser relatado na época do Egito antigo (cerca de 1550 antes de cristo), porém só na época do renascimento (ano de 1543) que Andreas Vesalius mapeou as veias e artérias pelo nosso corpo[15]. Em 1728 Giovanni Maria Lancisi relatou não só a patogenia, mas distinguiu aneurismas verdadeiros de falsos, e atribuiu os AAA a defeitos nas fibras que compõe a parede arterial. Como tratamento, recomendou descanso e uma dieta esparsa que incluía ervas medicinais[15].

Antonio Valsalva[15] durante os primeiros anos de 1700 chegou a estabelecer como propedêutico que o paciente sangrasse, diminuindo sua pressão, fazendo assim que o aneurisma não aumentasse de tamanho. Ganhou grande aceitação na época, mesmo sabendo que iria fazer uma anemia em seus pacientes[15].

Em 1785 John Hunter operou um paciente com aneurisma de artéria poplítea ligando sua artéria femoral superficial. A técnica cirúrgica se espalhou rapidamente ao redor do globo[15].

No final do século 19 e início do 20 novos métodos procuravam estimular a formação do coágulo no saco do aneurisma, eliminando assim o fluxo sanguíneo, mas a ritmo lento para que artérias colaterais surgissem e garantissem a irrigação pós aneurisma. Para conseguirem isso

chegaram até a injetar gelatina no sangue, aumentando a coagulabilidade, porém funcionava mais como alívio de sintomas do que a cura para os aneurismas[15].

No meio do século 20, Dubost[15] fez o reparo usando artérias cadavéricas, porém sua curta vida útil, seleção de tamanho limitaram sua utilização. Em 1966, Oscar Creech modificou a técnica de Dubost. Em vez de extirpar o aneurisma, uma porção arriscada e desafiadora do procedimento, ele abriu o saco do aneurisma, anastomosou o enxerto e, em seguida, fechou o saco sobre a prótese. Esta variação simplificou e encurtou a operação criando uma barreira adicional para prevenir as fístulas aortoentéricas[15].

Em 7 de Setembro de 1990, Juan Parodi implantou com êxito o primeiro stent endovascular e tratou eficazmente um aneurisma aórtico através de uma incisão na virilha de vários centímetros. Com a alta no dia seguinte, um novo método de cura dos aneurismas da aorta entrou na prática médica, que é utilizado desde então[15].

4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ANEURISMAS

Os aneurismas podem ser classificados em quatro tipos, de acordo com a classificação de Crawford[2]:

TIPO I	É a mais comum, tem origem na aorta abdominal infrarrenal, são chamadas de infrarrenais.
TIPO II	São denominadas de justarrenais, pois se originam imediatamente após a emergência das artérias renais
TIPO III	Englobam a origem das artérias renais, sendo chamadas de pararrenais
TIPO IV	Envolvem a aorta abdominal tanto abaixo quanto acima das artérias renais. São conhecidas como aneurismas toracoabdominais.

4.3 CONDUTA

A ruptura do aneurisma é umas das complicações mais temidas, onde pode-se suspeitar através de uma tríade clínica que é, massa abdominal pulsátil, dor abdominal e hipotensão, pode apresentar também facies de dor aguda e sudorese profunda[2].

Em fase inicial da ruptura, o sangramento é contido por tecidos periaórticos, ainda podemos encontrar o paciente hemodinamicamente estável, porém o paciente pode apresentar uma ruptura do aneurisma em que o sangue vá para a cavidade peritoneal, esses casos são mais graves e rapidamente, o paciente se encontra em estado de choque hipovolêmico[2].

A conduta nesses pacientes deve ser diferenciada se apresenta ou não instabilidade hemodinâmica. Se o paciente estiver estável hemodinamicamente, podemos lançar mão de uma angio-TC helicoidal para melhor elucidação do caso e para definir se o reparo endoscópico poderá ser feito ou não[2].

Já nos pacientes instáveis hemodinamicamente, é necessário controlar o sangramento na aorta, que é feito a partir de um balão de oclusão inserido através de um acesso femoral. A seguir, uma aortografia é realizada para avaliar a anatomia vascular, definindo se o paciente pode ou não ser operado por terapia endovascular. Caso o paciente apresente uma anatomia favorável a correção vai sendo feita desinflando o balão ao mesmo tempo em que o stent está progredindo. Caso o balão não consiga estancar o sangramento, não se consiga acoplar a prótese no local adequado e se mesmo após a prótese o paciente continuar sangrando, é indicado fazer a cirurgia aberta[2].

No reparo aberto após a estabilização e controle do sangramento o procedimento cirúrgico se assemelha com o endovascular, já que o objetivo é o emprego do stent[2].

Apresenta uma alta mortalidade cirúrgica, chegando até 50% dos casos, fato esse que mostra que está relacionado com as condições hemodinâmicas no momento da admissão, a rapidez no diagnóstico e a velocidade no controle cirúrgico do paciente[2].

4.4 DIFERENÇA DO TRATAMENTO ENDOVASCULAR PARA A CIRURGIA COMUM

Além do acompanhamento do paciente com a USG, devemos aconselhar os pacientes a cessar o tabagismo, fazer um acompanhamento rigoroso para HAS, dislipidemia, diabetes, que são fatores de risco que levam ao aumento desse aneurisma[16].

Deve-se indicar o uso de beta bloqueadores em pacientes que apresentam um risco alto cardiovascular. AAS em baixa dose deve ser iniciado e mantido no paciente durante o período perioperatório. As estatinas devem ser iniciadas um mês antes da intervenção cirúrgica para correção de dislipidemia, além disso estudos recentes mostram um efeito benéfico na redução da taxa de expansão dos AAA com emprego das estatinas[2,16].

Um estudo recente mostrou que a doxiciclina, um antibiótico inibidor das mieloproteínases na dose de 100 mg/dia poderia aumentar o diâmetro dos AAA, sobretudo nos seis primeiros meses[17].

Em indivíduos assintomáticos, o tratamento depende exclusivamente do tamanho do aneurisma, assim como risco de ruptura e mortalidade do procedimento do reparo. Os pacientes que apresentam um aneurisma fusiformes e com diâmetro menor do que 4 cm apresentam baixo risco de ruptura (tabela), fazendo-se necessário o uso de exames de imagem para acompanhar se há crescimento ou não[2].

Tabela 2. Risco de ruptura anual estimado[2]:

Diâmetro do AAA (cm)	Risco de ruptura (%/ ano)
<4	0
4-5	0,5 – 5
5-6	3-15
6-7	10-20
7-8	20-40
>8	30-50

No Brasil a conduta entre os cirurgiões vasculares é que aneurismas com um diâmetro máximo de 5 cm devem ser acompanhados, entretanto em outros países adotam-se condutas divergentes[23]. Esses pacientes em monitoramento se apresentarem um crescimento de aneurisma >1 cm por ano ou o aparecimento de sintomas devemos optar pelo tratamento cirúrgico[2].

Atualmente, emprega-se no tratamento de AAA a cirurgia convencional ou a terapia endovascular. O reparo aberto pode ser feito transperitoneal, que é mais utilizado, ou o retroperitoneal[2].

Possui como principais complicações do reparo aberto o infarto agudo do miocárdio (até 16% dos casos) e insuficiência renal aguda (em torno de 6%). Porém a mais temida é uma infecção da prótese, onde exige uma antibioticoterapia, além de uma nova laparotomia para ressecção de stent e a revascularização é realizada através de pontesaxilobifemorais[2].

Pode-se ter como complicação a formação de aneurismas anastomóticos podendo apresentar em 20% dos pacientes em qualquer momento até 15 anos de pós-operatório, por isso como conduta pós-operatória, o paciente deve ser submetido a TC imediata e a cada cinco anos após o reparo[2].

O reparo endovascular começou a ser realizado em 1991 e tem sido amplamente adotado, tendo como principal benefício a não realização de uma cirurgia aberta, que traz uma grande resposta

ao trauma, e também beneficia pacientes que apresentam um risco cirúrgico alto, porém para sua realização, é necessário que o paciente apresente uma anatomia favorável, que é considerada com a presença de um segmento de aorta abdominal abaixo das artérias renais livre de aneurisma e trombo de, pelo menos 15 milímetros de extensão para que se possa fazer a fixação do stent. Tem seu tempo médio de permanência no hospital de aproximadamente três dias[2 18].

As complicações são sangramento, hematoma e pseudoaneurisma. Embolizações distais são frequentes devido a manipulação de aneurismas que apresentem trombos. Entretanto, a causa mais comum de falha no reparo endovascular é a *endoleak* que nada mais é do que o extravasamento de sangue do lúmen da endoprótese para o saco do aneurisma[2 19].

Existem cinco tipos de *endoleaks*, onde cada tipo se baseia na fonte comunicante entre a circulação sistêmica e o saco aneurismático. O tipo I resulta do fluxo sanguíneo entre a parede do vaso e a prótese na zona proximal (tipo Ia), distal (tipo Ib) ou devido a inadequada selagem (tipo Ic). O tipo II, que são os mais frequentes, se caracterizam através de um refluxo de sangue para o saco aneurismático que são provenientes de vasos viscerais e/ou lombares através de um único vaso (tipo IIa), ou de vários vasos (tipo IIb). Os *endoleaks* tipo III resultam de defeito da prótese onde pode ocorrer separação dos módulos (tipo IIIa), ou rotura de seu material (tipo IIIb). O tipo IV resultam de uma porosidade aumentada e, finalmente, o tipo V nota-se um aumento do saco aneurismático sem detecção de qualquer *endoleak* imagiologicamente[20].

Para resolver esse problema deve-se realizar a colocação de uma nova endoprótese, dilatar com um balão ou retirada da prótese e conversão para cirurgia aberta. É recomendado que seja realizada uma observação do paciente com um exame de imagem, geralmente usa-se a TC em um período de um, seis, doze meses e depois anualmente[2 18].

Em uma análise entre 2008 e 2013 no instituto *Dante Pazzanese* de cardiologia[32] 338 pacientes foram utilizados para comparar o tratamento endoscópico com a correção por cirurgia aberta, essas foram cirurgias eletivas, excluindo os pacientes que foram submetidos à correção de emergência devido a aneurismas roto e toracoabdominais[21].

O tipo de anestesia realizado no tratamento endovascular (TE) foi quase na totalidade por anestesia geral (99,1%), enquanto no tratamento cirúrgico aberto (TA) foi realizado bloqueios regionais (65,5%)[21].O paciente apresenta como repercussão através de bloqueios regionais uma extubação mais rápida, um melhor controle da dor, deambulação precoce, redução das

complicações pulmonares, tromboembólicas e abdominais, e até de efeitos coronários, devido a uma redução do tônus simpático. Ajudando assim a baixa taxa de complicações pós cirurgia[21].

O TE apresentou um tempo menor de procedimento (105,9 vs 235 min), apresentou também um menor sangramento intraoperatório (171 vs 729,5 ml) com isso precisou de menos hemotransfusão comparado com o TA (11,9% vs 73,1%) um menor tempo na unidade de tratamento intensivo (UTI) (2,4 vs 3,5 dias) e um menor tempo de internação hospitalar (5,8 vs 10,3 dias). Analisando a taxa de custos, constata-se que TA foi significativamente mais barato do que TE (R$ 4.778,60 vs 34.277,76), essa diferença de valor está relacionada ao uso das endopróteses[21].

Tabela 1. Complicações pós-operatórias em um período de 30 dias do tratamento aberto e endovascular do AAA[21]

Variável	Grupo TA (n=119)	Grupo TE (n=219)
Complicações maiores – Nº (%)		
Óbito	6 (5)	9 (4,1)
Infarto agudo do miocárdio	1 (0,8)	8 (3,7)
Acidente vascular encefálico	2 (1,7)	0 (0)
Insuficiência renal aguda dialítica	6 (5,0)	6 (2,7)
Amputação maior	2 (1,7)	0 (0)
Isquemia mesentérica	1 (0,8)	1 (0,5)
Hemorragia maior	3 (2,5)	6 (2,8)
Complicações menores – Nº (%)		
Infecção de sítio cirúrgico	1 (0,8)	9 (4,1)
Isquemia de membros inferiores	13 (10,9)	33 (15,1)
Tromboembolismo venoso	0 (0)	0 (0)
IRA não dialítica	9 (7,6)	15 (6,8)
Broncopneumonia	9 (7,6)	9 (4,1)
Hemorragia menor	5 (4,2)	13 (5,9)
Tipos de *endoleak* – Nº (%)		
Tipo I	-	14 (6,4)
Tipo II	-	13 (5,9)
Tipo III	-	9 (4,1)
Tipo IV	-	3 (1,4)

Em relação ao número de óbitos, nota-se que durante a internação do paciente, ou seja, durante os 30 dias, foi de 5,0% para o reparo aberto e 4,1% no tratamento endovascular[21].

6. CONCLUSÃO

O tratamento endovascular é um procedimento mais rápido, isso auxilia a apresentar uma menor quantidade de sangramentos durante a cirurgia, com isso também apresentou uma taxa menor de hemotransfusão, o reparo realizado por via endoscópica tem o benefício de ficar menos dias internado comparando com o reparo aberto, além disso, possui uma taxa de mortalidade menor do que o reparo aberto.

O tratamento realizado por via endoscópica apresenta um custo elevado devido principalmente ao uso de próteses; além disso, quase na totalidade das suas cirurgias, esse procedimento utiliza anestesia geral, ao contrário do reparo aberto, que utiliza bloqueios regionais, isso faz com que o paciente tenha uma extubação um pouco mais demorada, atrasando também a sua deambulação, e aumentando os riscos de complicações pulmonares, tromboembólicas e abdominais, e até efeitos coronarianos devido a uma redução do tônus simpático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1 - Coselli JS, Lemarie AS, Conklin LD, Adams GJ. Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. J Vasc Surg. 2004;77(4):297-303

2 - TOWNSEND CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mttox KL: SABISTON TEXTBOOK F SURGERY: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 19th Edition. Ed: Saunders-Elsevier, Philadelphia, 2012.1697-1710

3 - Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender diferences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. J Vasc Surg. 1997;25(3):561-8

4 - Puech-Leão P, Molnar LJ, Oliveira IR, Cerri GG. Prevalência de aneurismas da aorta abdominal – um programa de detecção em São Paulo. São Paulo Med J. 2004;122(4):158-160.

5 - Barros FS, Pontes SM, Taylor MASA, et al. Rastreamento do aneurisma da aorta abdominal na população da cidade de Vitória (ES). J Vasc Bras. 2005; 4(1):59-65.

6 - Chagas FA No, Barreto AR, Reis HF, et al. A importância do diagnóstico por imagem na classificação dos endoleaks como complicação do tratamento endovascular de aneurismas aórticos. Radiol Bras. 2010;43:289-94.

7 -Carvalho AT, Santos AJ, Gomes CA, et al. Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal: importância do rastreamento em hospitais do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Salvador - Bahia. J Vasc Bras. 2012;11(4):289-300. http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000400007.

8 -Silva ES, Dói A, Hanaoka BY, Takeda FR, Ikeda MH. Prevalência de Aneurismas e outras anormalidades do diâmetro da aorta infra-renal detectada em necropsia. J Vasc Bras. 2002;1:89-96.

9 - Ambler GK, Gohel MS, Mitchell DC, Loftus IM, Boyle JR. The Abdominal Aortic Aneurysm Statistically Corrected Operative Risk Evaluation (AAA SCORE) for predicting mortality after open and endovascular interventions. J Vasc Surg. 2014;61(1):35-43. http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.002. PMid:24985535.

10 - Garcia Caballos M, Ramon Díaz F, Solana Moreno M, Santos Garcia A. Diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal mediante ecografia abdominal em atención primária. Semergen. 2010;36:471-476

11- Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the national Health Service abdominal Aortic Aneurysm screening program in England. J Vasc Surg. 2013;57:1440-1445

12- Benseñor IM. Screening for abdominal aortic aneurysm. Sao Paulo Med J 2004;122(4):139-140

13- Aun R, Saliture Neto FT, Lederman A, Waksman H. Tratamento endoluminal de aneurismas anastomóticos na aorta abdominal: relato de dois casos. J Vasc Bras. 2006;5(1):371-381. http://dx.doi. org/10.1590/S1677-54492006000100011

14- Simão ACP, Gonçalves ACA, Paulino MM, Oliveira RB, Polli CA, Fratezi AC. Estudo comparativo entre tratamento endovascular e cirurgia convencional na correção eletiva de aneurisma da aorta abdominal: revisão bibliográfica. J Vasc Bras 2009;8(4):335-342. http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492009000400009

15- Barr J. Battle of the Bulge: Aortic Aneurysm Management From Early Modernity to the Present. Annals of Internal Medicine. Vol. 166 No. 4. 291-296

16 – Presti C. Miranda FJ. Von Ristow A. : Aneurisma de Aorta Abdominal Diagnóstico e Tratamento. Projeto diretrizes SBACV. Dezembro 2015

17 - Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL: Medical management of small abdominal aortic aneurysm, circulation 117:1883-1889, 2008

18 - Schermerhorn ML. O'Malley AJ. Jhaveri A. Cotterill P. Pomposelli F. Landon BE. Endovascular vs. Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms in the Medicare Population. 2008; 464-474.

19 - Silva ES. Aneurisma da aorta abdominal: enquanto a cura não vem, a seleção do paciente para intervenção e qual intervenção é a questão! J Vasc Bras. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):79-82

20 - Stavropoulos SW, Charagundla SR. Imaging techniques for detection and management of endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. Radiology. 2007;243:641-655.

21 - Miranda SP, Miranda PC, Volpato MG, Folino MC, Kambara AM, Rossi FH, Izukawa NM. Análise comparativa entre tratamentos convencional e endovascular de aneurisma de aorta abdominal. J Vasc Bras. 2014 Out.-Dez.; 13(4):276-284

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Aspectos Históricos da Influenza, Cenário Atual e Perspectivas Futuras

Historical Aspects of Influenza, Current Scenario and Future Perspectives

Lucas de Macedo e Souza

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serrados Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis - RJ

2017

RESUMO

Introdução: A Influenza é uma doença de etiologia viral e caráter agudo que acomete o trato respiratório, causando um elevado índice de morbidade e mortalidade e consequentemente, um grande impacto na economia e nas políticas de saúde. Apesar de assolar a humanidade há milhares de anos, somente nos séculos recentes, marcados com grandes pandemias, a compreensão da doença assim como seu agente etiológico, vem sendo elucidada, corroborando para políticas de prevenção e tratamento que visam minimizar estes coeficientes. Este trabalho tem por objetivo uma ampla revisão bibliográfica acerco de aspectos históricos assim como a abordagem atual acerco da doença.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é realizar uma ampla revisão bibliográfica sobre vírus influenza, assim como as principais pandemias no decorrer da história e a situação atual juntamente com a perspectiva a cerco da doença, tendo também como objetivo, fornecer aos profissionais de saúde substratos de pesquisa.

Metodologia: Revisão bibliográfica nacional e internacional nas bases de dados com busca de artigos publicados, consulta de livros e sites através do banco de dados Ovidmedline, Cochrane library, Pubmed e Scielo.

Conclusão: As diversas pandemias históricas da Influenza foram base para investimento acerca da doença assim como políticas de prevenção que vem se mostrando o ponto de maior importância na morbidade e mortalidade da mesma.

Descritores: Influenza, Vírus influenza, H1N1, pandemia, História, Fatores de risco, prevenção e Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Influenza is a disease of viral etiology and acute character that affects the respiratory tract, causing a high rate of morbidity and mortality and, consequently, a great impact on the economy and health policies. Although thousands of years ago, thousands of years ago, only in the recent centuries, marked by great pandemics, the understanding of the disease as well as its etiological agent has been elucidated, corroborating to prevention and treatment policies that aim to minimize these coefficients. This work aims at a broad bibliographic review of historical aspects as well as the current approach to the disease.

Objective: The objective of this work is to carry out a comprehensive bibliographical review of influenza viruses, as well as the main pandemics throughout history and the current situation together with the prospect of disease siege, also aiming to provide health professionals with substrates search.

Methodology: National and international bibliographic review in the databases with search of published articles, consultation of books and sites through Ovidmedline database, Cochrane library, Pubmed and Scielo.

Conclusions: The various historical pandemics of Influenza were the basis for investment in the disease, as well as prevention policies that have been shown to be the most important point in the morbidity and mortality of the disease.

Medical Subject Headings: Influenza, Influenza, H1N1, pandemic, History, Risk factors, prevention and Treatment.

1. INTRODUÇÃO

Influenza ou gripe é uma doença aguda de etiologia viral de alta transmissibilidade que acomete o trato respiratório superior e inferior geralmente cursando com sinais e sintomas sistêmicos como febre, mialgia, cefaléia e fraqueza. Apesar de sua evolução com caráter na maioria das vezes benigno, em populações de alto risco pode levar a um número expressivo de óbitos. [1]

A última pandemia do século XIX, ocorrida em 1889-1990 na chamada era bacteriológica, foi o início para o entendimento sobre moléstia, que resultaria em diversas teorias sobre o agente etiológico assim como suas manifestações no organismo humano, sendo fundamental ao tratamento e programas de saúde pública utilizados atualmente. [2]

Devido a sua grande variabilidade e alta capacidade de adaptação, o Myxovirus influenza apresenta-se como agente etiológico de epidemias anuais e pandemias esporádicas que atingem mais de 100 milhões de pessoas na Europa, Japão e Estados Unidos durante inverno e causa cerca de 20 a 40 mil mortes anualmente somente neste último país.[3]

2. OBJETIVO

Esse estudo tem por objetivo, uma ampla revisão bibliográfica sobre o vírus influenza, abordagem das principais cepas virais, suas estruturas e repercussões sobre morbidade e mortalidade nos últimos séculos. Conhecer a terapêutica da Influenza, assim como suas atualizações, com fins didáticos e de pesquisa aos profissionais da saúde.

3. METODOLOGIA

Os fundamentos metodológicos desse estudo, são a revisão bibliográfica nacional e internacional, com busca de artigos publicados, consulta de livros e sites através do banco de dados Ovidmedline, Cochrane library, Pubmed e Scielo.

4. DESENVOLVIMENTO

Estrutura do Vírus Influenza

O vírus influenza pertence à família Orthomyxoviridae, sendo este um vírus RNA, com genoma contendo 8 cadeias simples, onde as características antigênicas dos antígenos protéicos da nucleoproteína e da matriz o classificam em tipo A, B ou C. Os vírus tipo B e C, isolados em 1940 e 1947, respectivamente, têm por característica serem quase que exclusivamente isolados em Humanos, embora o vírus B tenha sido isolado em 2% do soro analisado de 971 focas-comuns (Phocavitulina). O vírus da gripe C, isolado em porcos e cães, causa sintomas mais leves e apresenta 7 segmentos de RNA .[4,5,6 ,7]

O vírus influenza A isolado pela primeira vez em 1933, é o agente causador dos eventos pandêmicos e epidêmicos sazonais devido a suas frequentes mutações e rearranjos das glicoproteínas de superfície, Hemaglutinina (H) e Neuraminidase (N), conforme estrutura do vírus na figura 1, que apresentam 18 e 11 subtipos respectivamente.

Este ainda tem por característica, atingir uma grande variedade de reservatórios animais, entre aves aquáticas e mamíferos de sangue quente.[8,9 ,1]

A hemaglutinina tem a propriedade de estabelecer ligação entre células principalmente do trato respiratório superior e eritrócitos de vertebrados que apresentam ácido siálico em suas membranas ao vírus ao qual se ligam, além de facilitar a entrada do genoma viral em células alvo com objetivo de fundir a membrana endossomal do hospedeiro com a membrana viral. A Neuraminidase, além de ser uma estrutura antigênica, tem função de clivar o ácido siálico presente das glicoproteínas hospedeiras liberando o vírus para infecções de células circundantes não infectadas .[10,11]

O envoltório lipídico do Vírus influenza A apresenta também proteínas M1 e M2, que estão envolvidas na estabilização do envoltório lipídico tal como a montagem do vírus. Seu genoma segmentado possibilita ao rearranjo de genes durante a infecção, determinando diferentes combinações das proteínas de membrana, que teoricamente apresentam 198 subtipos diferentes.[1]

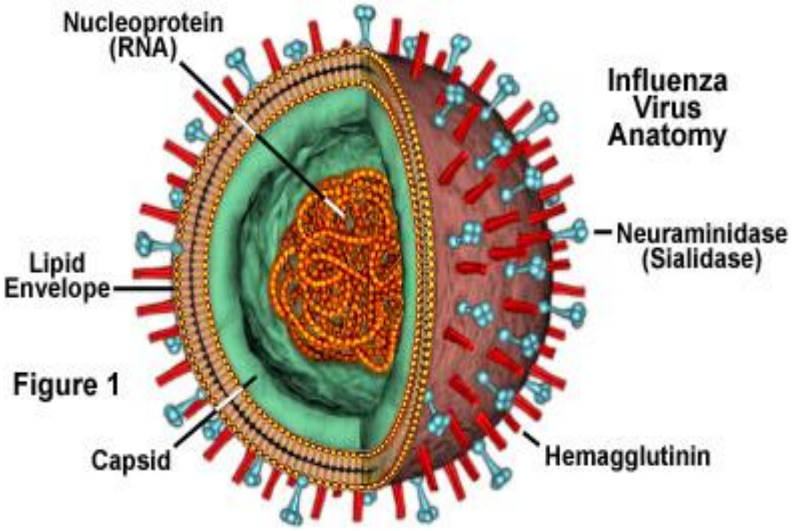


Figura 1-Estrutura do Vírus influenza

O sistema de nomenclatura do vírus, definida pela OMS, se correlaciona diretamente com suas características, onde primeiramente é identificado seu tipo (A, B ou C); hospedeiro (omite-se no caso dos humanos); local de isolamento; número da amostra; ano de isolamento; seguido pela descrição entre parênteses do subtipo de H e N. [12,13]

Os processos evolutivos são consequência da adaptação do vírus de RNA. Ao considerar o mesmo como ser vivo, sua sobrevivência é resultado de mecanismos denominados Drift antigênico e Shift antigênico. O Drift antigênico, também denominada variação antigênica minor, consiste em mutações envolvendo um só nucleotídeo durante o processo replicativo do genoma viral; o que resulta a alteração estrutural de suas proteínas, porém preservando sua função. Este processo permite uma diversidade na gama de proteínas virais que resulta em um processo de deficiente reconhecimento do mesmo pelo sistema imune. Fato este que contribui para as frequentes epidemias sazonais. O Shift ou variação antigênica Major, uma alteração

mais significativa na estrutura viral se comparada ao Drift antigênico; se baseia em uma recombinação genética entre vírus de diferentes hospedeiros em uma infecção concomitante de duas partículas virais em uma mesma célula. Essas alterações refletem em modificações nas proteínas H e N, proporcionam de 20 a 50% de mutações se comparados ao vírus precedente. Assim, as características distintas virais, fazem deste um potencial para surtos de gripe; já que este por consequência é resistentes à anticorpos preexistentes em determinada população. Este domínio se torna quase que exclusivo do Influenza A devido a sua peculiaridade de ter diversos reservatórios de espécies diferentes. [8, 14, 15,16]

Etiopatogenia

A infecção do trato respiratório superior pelo vírus influenza tem início após o contato com secreções de pacientes em estágio de infecção aguda. Os estudos apontam que aerossóis, espirros e tosse sejam os precursores de uma primo infecção, sendo que partículas pequenas com diâmetro < 10 micrómetros sejam mais eficientes que em gotículas maiores. O tropismo dos vírus se dá por células que apresentam ácido siálico em suas glicoproteínas de membrana, células estas que estão presentes no epitélio colunar ciliado do trato respiratório superior e inferior; incorporando o envelope viral à célula do hospedeiro. O período de incubação do vírus é de 1 a 4 dias, podendo se estender para 7 dias. Apesar de estudos mostrarem exames histopatológicos com células do trato respiratório apresentando degeneração descamativa, granulação, vacuolização, edemas e núcleos pinocíticos e, por conseguinte necrose e substituição do epitélio original colunar por células epiteliais metaplásicas e achatadas, outras vertentes afirmam que estas alterações são por vezes muito inespecíficas, não sendo patognomônicas nem de grande valor diagnostico para Influenza. O curso da infecção está diretamente ligado a uma balança entre propriedades virais, como mutações na Hemaglutinina H; e fatores relacionados ao hospedeiro, como pessoas de faixas etárias extremas (menores que 5 anos e maiores que 60), gestantes, imunocomprometidos, portadores de doenças crônicas, fumantes, obesos, e recentemente estudos apontam uma relação direta com fatores nutricionais, como a deficiência de selênio. [1, 8,13, 17, 18, 19.]

Resposta Imune

Em resposta a essa primo-infecção, ao final desta janela de 1 a 4 dias do período de incubação, é iniciada a ativação da resposta imune inata. Mediadores locais, como quimiocinas, citocinas, IGAe anticorpos séricos atuam como primeira linha de defesa, iniciando um processo de apresentação do antígeno que desencadeia o início da resposta imune adaptativa. O vírus apresenta ainda duas proteínas estruturais que tem a função de antagonizar o interferon e reguladores pós-transicionais (NS1) e outra que age como fator de exportação nuclear (NS2 ou NEP). O NS1 tem fundamental importância no ciclo de replicação viral, pois sem ela o mesmo seria incapaz de infectar um hospedeiro, pois além de neutralizar a indução de expressão de IFN, impede a função de processos imunes IFN dependentes. O NS1 tem sido correlacionado diretamente com o grau de virulência do vírus influenza, alterando sua característica em cada cepa devido as suas múltiplas alterações gênicas. Os vírus se replicam dentro de uma célula infectada, sendo assim liberados para infectarem as células circundantes vizinhas, causando uma intensa multiplicação multifocal nas células do hospedeiro. [20,21]

A resposta imune adaptativa atua como uma segunda linha de defesa. Este mecanismo, que atua com maior especificidade a infecção, se apresenta mais vagaroso no primeiro contato com o vírus influenza, passando por um processo de aperfeiçoamento imunológico conforme o organismo entra e contato com o patógeno ou outra infecção, que é denominada memória imunológica. Esta resposta se mostra mais eficaz devido ao fato de produzir anticorpos de neutralização específicos as estruturas virais, principalmente a Hemaglutinina. Os antígenos virais são reconhecidos por linfócitos B dos linfonodos, proliferando células produtoras de anticorpo, conferindo ao indivíduo uma resposta imune de maior eficiência diante daquele patógeno. [1,8]

Sintomatologia

O período de incubação do vírus Influenza A é diretamente relacionado com fatores do hospedeiro e características virais. Sua duração induzida experimentalmente variou de 18 a 72 h, sendo descrita uma variação aceitável entre 0 a 17 dias dependendo de suas propriedades relacionadas a Hemaglutinina e Neuraminidase. O final do mesmo dá o marco do início das manifestações sistêmicas de caráter súbito, onde a febre que varia de 38 a 41 graus, com duração

de 24 a 48 horas com pico nas primeiras 24h, precede o quadro de mialgia, odinofagia, prostração, tosse seca e cefaléia. A tosse se apresenta em quase a totalidade dos pacientes acometidos pela moléstia, descrita como o segundo sintoma mais prevalente. Por seu caráter súbito, pacientes por vezes podem determinar com certa exatidão o início do quadro, e apesar dos sintomas febris serem corriqueiros, o calafrio não está presente com tanta frequência. A cefaléia pode ser frontal ou generalizada e é relatada como incômoda pelos doentes. As mialgias estão presentes em pelo menos metade dos pacientes, sendo mais comuns em membros inferiores e região lombossacra. Em paradoxo com a remissão as manifestações sistêmicas, os sintomas respiratórios se exacerbam por mais de uma semana, sendo relatado desconforto retroesternal associada a tosse seca e rouquidão. Ao exame físico, comemorativos não tão comuns como conjuntivite e hiperemia ocular são descritas pelo paciente como dor ao movimentar os olhos e fotofobia e, apesar da influenza sem complicações ter cursos por vezes brandos ou até mesmo assintomáticos, foi evidenciado um exame de faringe sem grandes alterações apesar do relato de dor de garganta importante acompanhada de secreção nasal hialina e linfadenomegalia cervical em pacientes nas primeiras décadas de vida. Normalmente a doença aguda regride de 2 a 5 dias, onde a grande parcela dos pacientes tem plena recuperação em uma semana, mesmo sendo aceitável uma persistência de manifestações respiratórias como tosse por uma a duas semanas. Estes sinais e sintomas clínicos têm sensibilidade e especificidade de 63%-78% e 55%-71%, respectivamente, sendo assim insuficientes somente os dados clínicos para confirmação e diferenciação entre a influenza e outras infecções de vias respiratórias. [1, 9, 12,15, 22,23]

O grande impacto na saúde pública causado por esta doença está diretamente associado a população de risco, apesar da maioria dos casos terem curso benigno e auto limitado, idosos acima de 60 a 65 anos, pacientes com comorbidades, inclusive doenças cardíacas e pulmonares, gestantes no segundo e terceiro trimestres e crianças abaixo de 5 anos com ênfase nos lactentes apresentaram um maior índice de complicações se comparados ao resto da população, sendo alvo de políticas de prevenção. As pneumonias virais, bacterianas e mistas (virais e bacterianas) são as principais complicações descritas (Vírus aviário A/H1N1>50%), onde a de etiologia viral, apesar de menos comum, tem pior prognóstico. Esta cursa com persistência dos sintomas com piora clínica, somadas a dispnéia e por fim cianose. A concentração viral em parênquima pulmonar se mostra elevada, com edemas de septos alveolares e infiltrados de células imunitárias. Pacientes com estenose mitral, tal como gestantes demonstram os maiores índices desta complicação. Infecções de caráter oportunistas, de etiologia bacteriana são causadas

principalmente pelo Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus e Haemophilus influenzae. A tosse, antes seca, muda seu aspecto para expectoração purulenta e a radiografia tem valor clínico com imagem de condensação, sendo descrita com boa resposta a antibioticoterapia se iniciada precocemente. Em crianças, dentre as complicações extrapulmonares, pode-se destacar a Síndrome de REYE. Essa complicação tem uma maior associação com o vírus tipo B e uma menor associação com o vírus tipo A e cursa com encefalopatia e degeneração gordurosa do fígado que por vezes está associada ao uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS) em vigência deste quadro viral, portanto não sendo recomendado seu uso crianças com síndrome gripal ou quadros virais como varicela. Em gestantes, mudanças hormonais e estruturais fisiológicas como alterações imunológicas que têm por finalidade a aceitação do organismo materno em relação feto e aumento do tamanho uterino diminuindo a complacência pulmonar corroboram para um pior prognostico da moléstia frente a uma infecção principalmente na segunda metade do período gestacional. [24]

Com o processo de senescência e seus agravantes como doenças cardiovasculares, pulmonares e diabetes, somadas a um processo de declínio do sistema imune, o idoso se torna o indivíduo de grande vulnerabilidade ao vírus influenza. Os elevados índices de morbidade e mortalidade a partir dos 60 anos foram base para que fosse instituído pelo Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunização Anual, que está em vigência no Brasil desde 1999. Entre 1992 e 2006 no Brasil foram notificadas ao Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), quatro milhões e trezentos mil hospitalizações por causas associadas a influenza acima dos 60 anos, com um coeficiente anual médio de morbidade hospitalar de 22,0 hospitalizações por esta infecção a cada mil idosos. Os principais grupos sob riscos de complicações da Influenza são enumerados na figura 2. A profilaxia da vacina é feita no período anterior ao inverno onde há maior circulação do vírus, entre a segunda quinzena do mês de abril e a segunda quinzena do mês de maio e anualmente para que a proteção seja eficaz sendo que a mesma está associada a uma importante diminuição da hospitalização em indivíduos dessa faixa etária. A meta de vacinação no Brasil é superior a 70% dos indivíduos idosos, objetivo que vem sendo alcançado de acordo com estatísticas publicadas[25, 26]

Grupos sob risco mais alto de complicações da Influenza

1- **Crianças recém-nascidas até a idade de 4 anos**
2- **Gestantes**
3- **Indivíduos com mais de 65 anos**
4- **Crianças e Adolescentes (6 meses a 18 anos) em tratamento crônico Com ácido acetilsalicílico e que, consequentemente estão mais sujeitos a desenvolver síndrome de Reye depois da influenza**
5- **Crianças e adultos com doenças crônicas do sistema pulmonar ou Cardiovascular, inclusive asma**
6- **Crianças e adultos com doenças metabólicas crônicas (inclusive diabetes melito), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunodeficiência (inclusive imunodeficiência causada por fármacos ou HIV)**
7- **Crianças e adultos com qualquer distúrbio que possa comprometer a função respiratória ou o controle das secreções respiratórias, ou que possa aumentar o risco de aspiração**
8- **Residentes de asilos ou outras instituições de longa permanência que Abriguem pessoas de qualquer idade com doenças crônicas.**

Figura 2 – Grupos sob risco mais alto de complicações da influenza

Epidemiologia

Surtos de influenza são registrados quase que anualmente com variabilidade de extensão e gravidade entre eles. Surtos pandêmicos ocorrem com uma frequência menor em relação aos surtos epidêmicos, que variam de 1 a 3 anos entre eles. O vírus influenza A, está na maioria das vezes relacionado a Surtos Pandêmicos, sendo o último registrado no ano de 2009 causado pelo vírus influenza A/H1N1, tendo repercussão mundial em poucos meses. Este potencial está diretamente ligado a variações antigênicas periódicas nos antígenos H e N presentes nos vírus, explicado pelo processo de Shift e Drift antigênicos supracitados. Exemplo disso foi a variante de H1N1 para H2N2, que teve como resultado 70.000 mortes a mais do que o esperado somente nos EUA em 1968. Com o processo de globalização e os modernos meios de transporte, hoje

os vírus podem circular, ao mesmo tempo, em várias partes do mundo, causando surtos epidêmicos quase que simultâneos. Em anos com registros epidêmicos, a taxa de ataque a comunidade atinge aproximadamente 15 %, e 2% em anos não epidêmicos. Em comunidades fechadas, esses valores sobem para 40% a 70%. Cepas Virais de alta letalidade, como a Influenza A/H5N1 aviária, foram detectadas pela primeira vez em Hong Kong em 1997. Tal evento teve 18 pessoas afetadas, com 6 óbitos confirmados (letalidade de 33,3%). Seguido de infecções no período compreendido de dezembro de 2003 a março de 2009, onde foram confirmados 413 casos de infecção humana por essa cepa em 15 países, dos quais 256(62%) evoluíram para óbito .[1,15]

O vírus tipo Influenza A/H1N1, atingiu o Brasil na pandemia de 2009 sendo registradas até a 47ª semana epidemiológica deste mesmo ano 30.055 casos de SRAG (Síndrome respiratória aguda grave) por algum vírus influenza, sendo que estes registros foram mais importantes na região sul e sudeste onde 66,2/100,000 e 9,7/100,000 habitantes foram acometidos pela mesma, o que gerou investimentos em saúde que superaram R$141 milhões em créditos suplementares e R$ 2,1 bilhões para aquisição de vacinas, medicamentos, EPI's (Equipamento de proteção individual) além de informações difundidas por meios de comunicação. Outra peculiaridade da Pandemia de 2009 foi o fato de um número maior de crianças, adultos e jovens serem afetados em relação à população idosa. A explicação disso se dá pela imunidade cruzada pela exposição a cepas similares em que esses indivíduos provavelmente tiveram contato entre 1940 e 1950. Nos Estados Unidos, a Influenza é responsável por cerca de 20.000 mortes e mais de 100.000 hospitalizações anuais com custos que superam US $ 1 a US $ 3 bilhões em custos médicos diretos e US $ 10 a US $ 15 bilhões em custos indiretos, incluindo perda de produtividade. [8,27,28]

História

O vírus Influenza está caminhando ao lado da Humanidade há séculos. Seus primeiros registros ascendem por volta de 430 a.C, que segundo evidências históricas, uma moléstia com elevada mortalidade tenha assolado Atenas nesta época. Hipócrates descreve os sintomas do que hoje se acredita ser os primeiros relatos da Gripe há 2400 anos, dando marco ao início do entendimento da moléstia. Na idade média, ainda com o desconhecimento importante sobre a

doença, estudiosos da época afirmavam que distúrbios físicos e fenômenos astrológicos seriam responsáveis por causar tal enfermidade atribuindo assim o nome Influenza ao que acreditavam ser influência dos astros. Porém, mesmo apesar de seu fracasso, a bacteriologia no início do século XX foi fundamental para o entendimento sobre a Influenza, alavancando teorias que dariam início a discussão e revolução na área cientifica. O início da última pandemia do século XIX, ocorrida em 1889-1890, despertou interesse sobre a descoberta do agente etiológico da moléstia. Naquela época, o bacteriologista alemão Richard Friedrich Johann Pfeiffer declarava ter encontrado no aparelho respiratório de doentes, uma bactéria que levaria o nome da Gripe – O *Haemophilus influenzae- uma bactéria oportunista coco bacilar Gram.Negativo, aeróbia facultativa da família Pasteurellaceae. Na* pandemia ocorrida em 1905, pesquisadores que seguiam as mesmas ideologias de Pfeiffer, relataram não ter encontrado o bacilo apenas em uma pequena porcentagem de doentes, que resultou no início de uma linha de pensamento que acreditava haver seres ainda menores, os denominados "vírus filtráveis". [29,3]

Em 1918, A cepa do vírus influenza A/H1N1, até então conhecida como "febre catarral", irrompeu a Europa causando uma pandemia que ultrapassaria 50 milhões de óbitos vindo a ser chamada Gripe Espanhola. Observada inicialmente em março do mesmo ano no Kansas, EUA, ganharia proporções importantes devido ao fato de ser contemporânea a Primeira Guerra Mundial e ao intenso processo de migração. Em setembro do mesmo ano, os primeiros indícios da doença no Brasil foram registrados, chegando a 300 mil mortes no país e vitimando até mesmo o presidente da república em vigência, Rodrigues Alves, no ano de 1919. Apesar do primeiro vírus da gripe só ter sido isolado em aves de criação em 1901, somente em 1931, Richard Shope isola o primeiro vírus da família orthomyxoviridae ao qual atribuíram relação de infecção entre o binômio Homem-porco, contribuindo para descoberta do grupo liderado por Patrick Laidlaw em 1933 no Reino Unido, da primeira cepa de vírus Influenza A, em humanos. O conhecimento acerca do vírus ampliou as políticas de pesquisa e prevenção e estudos sobre a produção de vacinas de vírus mortos na década dos anos 40. Em 1957 na China, uma variação antigênica significativa do vírus para o subtipo Influenza A/H2N2 e ao intenso processo de globalização, dão origem uma nova pandemia denominada como gripe asiática que deixa mais de 1 milhão de óbitos, difundindo-se para Austrália, Índia, África, Europa e América em menos de 10 meses, tendo seu fim somente em 1958. Com a variação ocorrida na Hemaglutinina HA em 1968, dando origem ao vírus influenza A/H3N2, o mundo se viu diante da terceira pandemia do século XX com incidência de 40 % na faixa etária de 10 a 14 anos e idosos, e uma totalidade de cerca de um milhão de óbitos até 1969.A Gripe Russa de 1977-1978 causada pelo vírus

influenza A/H1N1, vitimou principalmente a população jovem abaixo de 20 anos. Este fato deve-se ao fato de idosos já terem sido expostos a mesma estirpe viral em circulação décadas antes conferindo-lhes imunidade perante a moléstia, que apesar de não terem dados precisos, acredita-se não ter tido um índice de mortalidade de grande magnitude. Em 1997, o subtipo influenza A/H5N1 conhecido como Influenza aviária, foi registrado com uma transmissão de aves para humanos. Este vírus apesar de alta virulência apresentava baixa transmissibilidade. Tal fato amenizava de certa forma o índice de mortalidade, já que surtos foram registrados esporadicamente em países asiáticos e africanos. [3,30,31]

O Brasil, no início dos anos 2000, apresentava uma importante expansão na produção e exportação de carne de frango, o que contribuiu para políticas de vigilância sanitária sendo de fundamental importância para atenuar a disseminação do vírus. A mais recente pandemia de influenza A, tendo como agente etiológico o vírus H1N1/pdm09, teve uma disseminação importante devido a grande evolução nos meios de transporte e o processo de globalização. No dia 27 de abril 2009 a OMS anuncia uma nova pandemia em resposta a surtos de grande magnitude em diversos pontos do mundo, sendo tido o México como local inicial da mesma. No dia 11 de junho do mesmo ano, 30 mil casos já haviam sido notificados em 74 países com 2% desenvolvendo doença grave. Tal potencial viral ainda foi atribuído ao fato do mesmo ser uma tríplice recombinação de influenza suína, aviária e humana. A gripe tinha um perfil epidemiológico que acometia principalmente jovens e adultos de meia idade, previamente saudáveis, diferente da influenza sazonal onde as vítimas comumente são idosos, crianças ou indivíduos com comorbidades. No Brasil, até dezembro de 2009, foram confirmados cerca de 27 mil casos deixando cerca de 1600 mortes. Essa pandemia durou 472 dias, quando a OMS declarou o fim da mesma no dia 10 de agosto de 2010 com mais de 100 mil mortos. A figura 3 abaixo faz um apanhado histórico sobre as principais pandemias por vírus Influenza registradas desde o século XIX, até a atualidade. [32, 33,34]

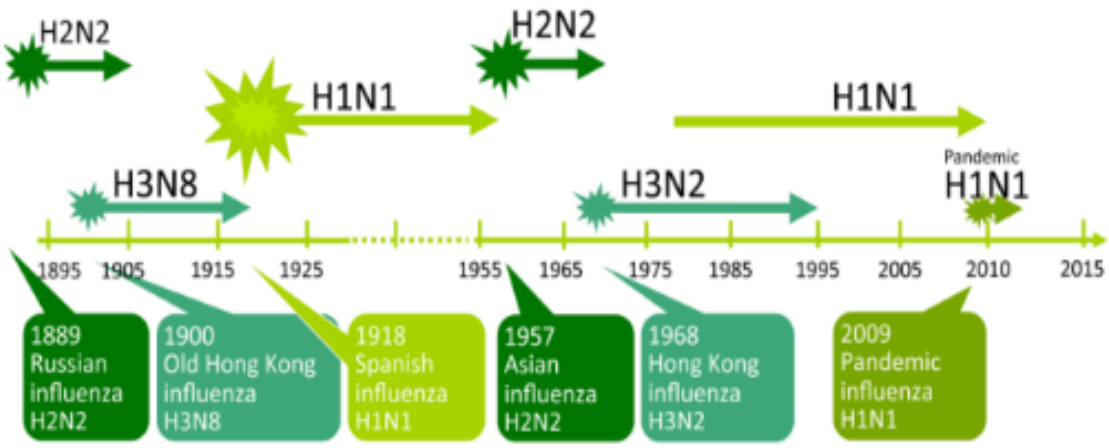


Figura 3- As pandemias registradas desde os finais do século XIX até a atualidade, provocadas por vírus humanos da gripe (adaptado NationalInstituteofInfectiousDiseases (NIID), Japan, (2009).

Diagnóstico

Durante a fase aguda da influenza, os vírus podem ser detectados nos raspados faríngeos, nos lavados nasofaringeos ou nos escarros. O diagnóstico laboratorial consiste na detecção da nucleoproteína em teste rápido ou Neuraminidase por meio de técnicas enzimáticas e imunológicas. O teste que se mostrou particularmente mais importante na pandemia de Influenza A/H1N1 2009-2010, é a cadeia de polimerase com boa especificidade e sensibilidade. Os métodos diagnósticos sorológicos têm como princípio a comparação dos títulos dos anticorpos durante a infecção aguda e de 10 a 14 dias após o início da infecção. Titulações aumentadas em quatro vezes na inibição da hemaglutinação (IH) ou fixação de complemento (FC), ou elevações determinadas por ELISA, confirmam a doença na sua forma aguda. A leucometria se mostra inespecífica, tendo geralmente uma contagem abaixo do valor padrão, na fase inicial da doença e normais ou com discreta alteração na fase tardia. O leucograma tem grande importância para auxílio na investigação de infecções oportunistas, onde valores acima de 15.000 células leucocitárias aumentam a suspeição de uma infecção bacteriana concomitante. Desse modo, a clínica demonstra-se soberana devido ao fato da doença na grande

maioria dos casos ter desfecho benigno e auto limitado. O diagnóstico laboratorial tem grande importância como ferramenta para saúde pública, auxiliando na prevenção, contenção e manejo dos pacientes. [1,15,35]

Tratamento e Prevenção

No manejo, no quadro agudo da doença, recomenda-se hidratação e repouso respeitando a individualidade de cada paciente. Antitérmicos podem ser administrados para alívio dos sintomas, sendo que o ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser sempre evitado devido a possível complicação grave causada pela síndrome de Reye. Caso ocorra infecção concomitante de etiologia bacteriana, deve-se administrar antibióticos de amplo espectro que cubra os principais agentes etiológicos (Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus e Haemophilus influenza). Caso não seja possível identificar o agente na cultura de secreções respiratórias, deve-se avaliar a necessidade de internação do doente, principalmente idosos. Em caso de infecção pelo vírus influenza A H1N1, deve-se procurar um dos 52 Hospitais de referência para casos que necessitem de monitoramento. O quarto privativo isolado e com boa ventilação, se torna medida de controle de propagação da doença, até que seja descartado o diagnóstico de H1N1 ou que o período de transmissibilidade de 10 dias após o início da doença tenha se passado. Os profissionais de saúde que entrarem em contato com o doente devem usar EPI's, incluindo máscara N95. Da mesma forma, o doente deve utilizar máscara cirúrgica até ser alocado em isolamento. A antissepsia das mãos com álcool 70% tem fundamental importância no controle da disseminação da doença, devido ao fato do vírus ser inativado 30 segundos após o uso desta prática. No ambiente domiciliar, os pacientes devem evitar contato social até a recuperação e ser orientado com medidas preventivas como lavar as mãos frequentemente com água e sabão após tossir ou espirrar, manter o local arejado, evitar tocar olhos, nariz ou boca. Assim como não compartilhar copos e talheres. Atualmente, somente duas classes de drogas antivirais são aprovadas e utilizadas mundialmente no tratamento especifico para influenza, que são: Bloqueadores do canal de prótons M2 que agem inibindo a fusão dos envelopes virais as membranas celulares, sendo representados pela Amantadina e Rimantadina e os inibidores da Neuraminidase, que atuam bloqueando a atividade da sialidase da Neuraminidase e liberação de novas partículas virais, sendo drogas dessa classe o Oseltamivir e o Zanamivir. As adamantanas (Amantadina e Rimantadina) apresentam um quadro de cepas emergentes resistentes significativo, dificultando seu uso tanto no tratamento quanto profilaxia

principalmente nos subtipos H1N1 e H3N2. Os inibidores da Neuraminidase vêm sendo mais utilizados devido ao seu amplo espectro e baixa taxa de resistência. O tratamento com essas duas drogas por 5 dias, reduz em 24 a 36 horas os sintomas, desde que seja administrado nos primeiros dois dias da doença. Os efeitos colaterais também se apresentam como obstáculo para a administração destes fármacos, como bronco espasmos, náusea, vômitos e efeitos neuropsiquiátricos por vezes associado ao uso dos mesmos. A figura 4 mostra os agentes antivirais indicados para tratamento e profilaxia da Influenza. [1, 8,15]

Em 1999, o Brasil iniciou uma política de vacinação contra a Influenza, sendo esta a principal medida aplicada para a prevenção de complicações causadas pela infecção pelos vírus influenza. Porém as constantes mutações das cepas virais se tornam empecilho para uma vacina duradoura ante as frequentes epidemias, devido ao fato da imunidade por contato pelo vírus, por infecção ou vacinação serem especificas para determinados subtipos virais, sendo por vezes ineficaz para cepas emergentes. Assim, estudos que tem por objetivo estimar as próximas pandemias e seus agentes etiológicos, atualizam anualmente a composição vacinal. Por sua vez, estas podem ser atenuadas, recombinantes ou inativadas, sendo os subtipos de influenza A/H1N1 e A/H3N2 somados a uma linhagem do vírus B, com importância recente na epidemiologia, constituintes desta vacina. As vacinas do tipo atenuado causam infecções com sintomas brandos ou até mesmo são assintomáticas, e atuam conferindo imunidade após o contato com a cepa viral. A administração da vacina intranasal tem o maior índice de eficácia, não sendo recomendado seu uso em indivíduos portadores de problemas crônicos ou gestantes. Sua produção teve início há 50 anos nos EUA e Rússia e vem sendo administrada em indivíduos saudáveis dos 2 aos 49 anos. A vacina recombinante tem fundamental importância na necessidade de uma produção rápida de uma vacina em um evento pandêmico, pois esta é

composta pela proteína de Hemaglutinina expressa em células de insetos fazendo o tempo de produção da mesma, muito curto. O tipo vacinal com maior abrangência são as vacinas inativadas. São cultivadas em ovos, o que leva ao efeito adverso de reação alérgica em alguns indivíduos, mas têm a grande vantagem de poderem ser administradas em crianças acima de 6 meses, gerando imunidade humoral e celular contra a Hemaglutinina. Outras manifestações sistêmicas como mialgia e febre, vem sendo observada em cerca de 2%dos vacinados. No Brasil, o programa vacinal tem por prioridade a população acima dos 60 anos, sendo administrada anualmente de forma gratuita num período anterior ao que é estimado em eventos epidêmicos e com disponibilidade de 60 milhões de doses anuais. Os estudos ainda se mostram

precoces em busca de uma vacina universal, sendo um grande obstáculo na saúde pública. A proteção conferida pela vacinação contra Influenza varia em torno de 75% a 90%, sendo seu efeito de curta duração, por volta de um ano, fazendo aconselhável a vacinação anual. Em 2017 a composição vacinal contém os vírus: Influenza A (H1N1), subtipo Michigan/45/2015, Influenza A (H3N2), subtipo Hong Kong/4801/2014, Influenza B, subtipo Brisbane/60/2008 e possivelmente vírus Influenza B, subtipo Phuket/3073/2013 adicionado a tetravalente, com objetivo de cobertura maior que 70% do território nacional [2, 8, 36, 37,38]

Antiviral Faixa Etária	**Crianças (<12)**	**13 a 64**	**(>65)**
Oseltamivir			
Tratamento Influenza A e B	Idades de 1 a 12 as doses variam com o peso	75mg VO, 2 vezes/dia	75mgVO.2 vezes/dia
Profilaxia Influenza A e B	Idades de 1 a 12 as doses variam com o peso	75mg VO	75 mg/dia VO
Zanamivir			

Tratamento Influenza A e B	Idades 7 a 12:10mg 2x/dia por via inalatória	10 mg 2X/dia por via inalatória	10mg 2X/dia por via inalatória
Profilaxia Influenza A e B	Idades 5 a 12: 10mg2X/dia por via inalatória	10mg por via inalatória	10mg por via inalatória
Amandatina			
Tratamento Influenza A e B	Idades de 1 a 9: 5mg/kg em 2 doses até150 mg/dia	Idade > 10: 100mg VO 2X/dia	< 100 mg /dia
Profilaxia Influenza A e B	Idades de 1 a 9: 5mg/kg em 2 doses até150 mg/dia	Idade > 10: 100mg VO 2X/dia	< 100 mg /dia
Zanamivir			
Tratamento Influenza A e B	Não foi Aprovada	100 mg VO 2 vezes /dia	100 a 200 mg/dia
Profilaxia Influenza A e B	Idades de 1 a 9: 5mg/kg em 2 doses até150 mg/dia	Idade > 10: 100mg VO 2X/dia	100 a 200 mg/dia

Figura 4 - Agentes antivirais indicados para tratamento e profilaxia da influenza.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos, pode-se concluir que a Influenza ainda causa um grande impacto financeiro. O estudo comparativo das pandemias dos últimos séculos mostra um decréscimo na taxa de mortalidade que está diretamente ligada a investimentos em subsídios tanto para fins de pesquisa, quanto para políticas de saúde pública.

Apesar de, a Influenza acompanhar a humanidade há séculos, ainda há várias questões a serem elucidadas sobre seu ciclo viral, tratamento e prevenção. As pandemias recentes,

embora tenham trazido um grande número de óbitos, foram responsáveis pelo avanço no conhecimento sobre a doença, seu agente etiológico e por consequência disso, medidas de tratamento e prevenção.

As campanhas de saúde pública, ainda se mostram como principal fator para redução dos impactos da doença na economia. A globalização, apesar de facilitar a disseminação da doença, tem fundamental importância para divulgações sobre focos epidêmicos em meios de comunicação, assim como a transmissão da doença por contato interpessoal.

Os tratamentos com antivirais vêm apresentando certo grau de resistência, com importante taxa de falha terapêutica, sendo necessário uma constante atualização nas drogas utilizadas.

REFERÊNCIAS

1–DolinR.,Influenza. "In": LONGO, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison.** 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.

2 - Influenza, Rev.da Soc. Bras.de Med. Trop. 36(2): 267-274 mar - abr, Uberaba 2003.

3 - Silveira, A J T.A medicina e a influenza espanhola de 1918. *Tempo; 1010(19)(19): 91-105, jul.-dez. 2005. jul.-dez. 2005*

4 - Nakatsu S, Sagara H, Sakai-Tagawa Y, Sugaya N, Noda T, Kawaoka Y. Complete andIncompleteGenomePackagingof Influenza A and B Viruses.*mBio*. 2016;7(5):e01248-16. doi:10.1128/mBio.01248-16.

20

21 5 -Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RA. Influenza B vírus in seals. Science. 2000 May 12; 288(5468):1051-3.

6 -Youzbashi E, Marschall M, Chaloupka I, Meier-Ewert H[Distribution ofinfluenzaCvirusinfection in dogsandpigs in Bavaria],[Article in German] TierarztlPrax. 1996 Aug; 24(4):337-42, [Article in German]

7 -GUO Y., JIN F., WANG P., WANG M., ZHU J.M. (1983). «Isolation of Influenza C Virus from PigsandExperimental Infection of Pigs with Influenza C Virus». *Journalof General Virology*. 64: 177–82. doi:10.1099/0022-1317-64-1-177. PMID 6296296

8 -Silva PCR. Dinâmica Molecular dos Vírus Influenza A (H1N1). Pandêmicoemcinco anos de circulação no Brasil. Tese {Doutorado em Ciências pela Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular}. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2015.

22 9 -WHO, Avianandotherzoonoticinfluenza ,UpdatedNovember 2016 , World HealtOrganization.

10- Russel RJ,KerryPS,Martin SR, et.al.Structureof influenza hemagglutinin in complexwithaninhibitorofmembranefusion .Editedby Stephen C. Harrison, Children's Hospital, Boston, MA, andapprovedOctober 1, 2008 (received for review July 23, 2008)

11 - Influenza A Vírus Neuraminidase Limits Viral Superinfection▽ J. Virol. May 2008 vol. 82 no. 10 4834-4843

12- SILVA, P. C. R.Dinâmica molecular dos vírus Influenza A (H1N1) pandêmico em cinco anos de circulação no Brasil. 2015. 176f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2015.

13- Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. - 8.ed.rev.-Brasília: Ministério da Saúde,2010.

14 -Neil M. Ferguson[1], Alison P. Galvani[2] & Robin M. Bush[3]*Nature* 422, 428-433 (27 March 2003) | doi:10.1038/nature01509; Received 18 November 2002; Accepted 21 February 2003

23 15 -**Gething MJ**, **Bye J**, **Skehel J**, **Waterfield M**.Cloningand DNA sequenceofdouble-stranded copies ofhaemagglutinin genes from H2 and H3 strainselucidatesantigenic shift anddrift in human influenza virus.**Nature.** 1980 Sep 25; 287(5780):301-6.

24 16- Nakatsu S, Sagara H, SugayaN ,et.al.CompleteandIncompleteGenomePackagingof Influenza A and B Viruses.**MBio.** 2016 Sep 6;7(5). pii: e01248-16. doi: 10.1128/mBio.01248-16.

25 17 -**Taubenberger** JK, MorensDM .The Pathologyof Influenza VirusInfections.AnnuRevPathol. 2008; 3: 499–522.

26 18 - **To KF**, **Chan PK**, **Chan KF**,et.al.Pathologyof fatal humaninfectionassociatedwithavian influenza A H5N1 virus.**JMedVirol.** 2001 Mar;63(3):242-6.

27 19 - **Beck MA**, **Nelson HK**, **Shi Q**, et.al.Seleniumdeficiencyincreasesthepathologyofan influenza virusinfection.**FASEB J.** 2001 Jun;15(8):1481-3

28

20 -Julkunen, I., K. Mele´n, M. Nyqvist, J. Pirhonen, T. Sareneva, and S. Matikainen.2001. Inflammatory responses in influenza Avirusinfection. Vaccine19:S32–S37.

29 21 - Saenz RA, Quinlivan M, Elton D,et.al .Dynamics of Influenza VirusInfectionandPathology**JVirol**. 2010 Apr; 84(8): 3974–3983.Published online 2010 Feb3. doi: **10.1128/JVI.02078-09**

22 - Freitas GD, Carvalhanas TRMP, Liphaus BL, et.al,Influenza A/H1N1: cenário atual e novos desafios, Bepa 2009;6(67):24-30

29.1.1.1 *23-Incubationperiodsofacuterespiratory viral infections: a systematicreviewLessler, Justin et al.The Lancet InfectiousDiseases, Volume 9 , Issue 5 , p.291 - 300*

24 -Scotta MC. Influenza em pediatria. BolCientPediatr. 2013; 02(2): 47-52

25 –HeidemannLR,Schuelter-TrevisolF,Machado DFGP, “et.al” .,Comparação damorbimortalidade entre idosos vacinados e não vacinados contraInfluenza.RevBrasClin Med. São Paulo, 2013 jan-mar;11(1):12-6

26 -Daufenbach Luciane Zappelini, Duarte Elisabeth Carmen, Carmo Eduardo Hage, CampagnaAide de Souza, Santos Carlos Antonio de Souza Teles. Impacto da vacinação contra a influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2014 Mar [citado 2017 Mar 03] ; 23(1): 9-20. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100002&lng=pt.

27 -Writing Committee eofthe WHO ConsultationonClinicalAspectsofPandemic(H1N1) 2009 Influenza.NEngl J Med 2010; 362:1708-1719May 6, 2010DOI: 10.1056/NEJMra1000449

28 -Rothberg MB, He S, Rose DN. Management of Influenza Symptoms in HealthyAdults: Cost-effectivenessofRapidTestingand Antiviral Therapy. *JournalGeneral Internal Medicine*. 2003;18(10):808-815. doi:10.1046/j.1525-1497.2003.20822.x.

29 - Martin PMV, Martin-Granel E. 2,500-year EvolutionoftheTermEpidemic. *EmergingInfectiousDiseases*. 2006; 12(6): 976-980. doi:10.3201/eid1206.051263.

30 -Costa Ligia Maria Cantarinoda, Merchan-Hamann Edgar. Pandemias deinfluenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização doscenários. RevPan-AmazSaude [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Fev 28] ; 7(1): 11-25. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.

31 - Leite C A, Alves Leite A, Alves Leitão A, INFLUENZA A (H1N1). HISTÓRICO, CENÁRIO ATUAL E PERSPECTIVAS. Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde 20131789-95. Disponibleen: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=26031886008. Fecha de consulta: 28 de febrero de 2017.

32 -Kilbourne ED. Influenza Pandemicsofthe 20th Century. *EmergingInfectiousDiseases*. 2006;12(1):9-14.

33 -Jackson C. Historylessons: theAsianFlupandemic. *The British Journalof General Practice*. 2009; 59(565):622-623.

34 -AntoniTrilla, GuillemTrilla, Carolyn Daer; The 1918 “Spanish Flu” in Spain. *ClinInfectDis* 2008; 47 (5): 668-673.

35 -Mello Wyller Alencar de. O papel do diagnóstico laboratorial da influenza. RevPan-AmazSaude [Internet]. 2010 Mar [citado 2017 Fev 28] ; 1(1): 191-193

29.1.2 36 - Efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza: uma revisão sistemática.,Epidemiol. Serv. Saúde v.23 n.3 Brasília set. 2014

29.1.3

29.1.4 37 - Influenza Vaccines for theFuture.,NEngl J Med 2010; 363:2036-2044**November 18, 2010**

38–Portal Brasil. ANVISA define nova composição da vacina contra gripe para 2017- out.2016- portal Brasil

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ORGÃOS UNIFESO

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ORGÃOS

CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

A ANEMIA NA MALÁRIA E A RELAÇÃO DA DOENÇA COM A SUPLEMENTAÇÃO FÉRRICA.

ANEMIA IN MALARIA AND THE RELATIONSHIP OF ILLNESS WITH FERRIC SUPPLEMENTATION

LUCAS TÔRRES ROCHA

.

Teresópolis – RJ

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Malária é uma doença infecciosa, não contagiosa, potencialmente grave, a qual é causada por protozoários, pertencentes à classe *Sporozoa*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium*. Estes protozoários são transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles*. É a maior causa de anemia em grande parte das áreas endêmicas. A malária é uma doença encontrada em 108 países e causa um milhão de mortes todos os anos. O aumento na resistência do parasita aos fármacos, e de seus vetores a inseticidas, além das viagens e migrações dos seres humanos, contribuíram para seu ressurgimento. **OBJETIVO:** Revisar a abordagem ao paciente com anemia/malária, a relação entre a suplementação de ferro dietética e predisposição ao desenvolvimento da afecção, os parâmetros evolutivos da doença, aspectos clínicos e fisiopatológicos. **MÉTODO:** Este estudo é uma revisão bibliográfica embasada em artigos que abordam as mudanças no entendimento da fisiopatologia e epidemiologia da anemia e da malária, ambas coexistindo. O intervalo de tempo usado para escolha dos artigos analisados foi fixado entre 2005-2016. As bases de dados utilizadas foram o Pubmed, Lilacs e Scielo com os seguintes descritores usados na pesquisa ["anemia", "malaria" e "supplementation iron"] de forma isolada ou associada, e aplicados como filtros: humano, português, inglês e espanhol, e os últimos onze anos. **CONCLUSÃO**: Os estudos revelam que há controvérsia em relação à anemia sendo fator de risco para o desenvolvimento de malária ou fator de proteção quanto à aquisição da doença. Os estudos revelaram que há expansão da doença nas áreas endêmicas principalmente devido às translocações populacionais que hoje ocorrem dinamicamente.

Descritores: anemia; malária; desnutrição; suplementação; ferro; etiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: malaria is an infectious, non-contagious, potentially serious disease that is caused by protozoa belonging to the class *Sporozoa*, family *Plasmodiidae*, genus *Plasmodium*. These protozoa are transmitted by the bite of the Anopheles mosquito. It is the major cause of anemia in most endemic areas. Malaria is a disease found in 108 countries and causes one million deaths each year. Increased resistance of the parasite to drugs, and their vectors to insecticides, in addition to travel and migration of humans, contributed to its

resurgence. **AIM:** to review the approach to the patient with anemia / malaria, the relationship between dietary iron supplementation and predisposition to the development of the disease, the evolutionary parameters of the disease, clinical and pathophysiological aspects. **METHOD:** this study is a literature review based on recent articles that discuss changes in the understanding of physiopathogenesis and epidemiology of anemia and malaria, both coexisting. **CONCLUSION:** the studies reveal that there is controversy regarding anemia as a risk factor for the development of malaria or protection factor regarding the acquisition of the disease. Studies have revealed that there is expansion of the disease in endemic areas mainly due to the dynamically occurring population translocations.

Keywords: anemia; malaria; malnutrition; supplementation; iron; etiology.

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 40% da população mundial habita em áreas de risco de transmissão da malária. Por ano, aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo mundo são infectadas, e destas, mais de 90% situa-se em território africano acarretando aproximadamente 1,5 milhão de mortes[2]. A transmissão da malária varia com as estações do ano. Hoje o que observamos é um aumento dos números de casos em áreas conhecidas como fronteiras entre áreas de risco e áreas fora de risco[3]. No Brasil, apesar de o número de casos estar em declínio, em 2008 ocorreram mais de 300.000 casos de malária, sendo que 99,9% destes foram transmitidos em estados compreendidos dentro da Amazônia legal. O *Plasmodium vivax* é responsável por causar 90% dos casos, porém, a doença por *P. falciparum*, responsável pela forma grave, teve declínio significativo nos últimos anos. O número de internações, devido à malária, também vem declinando significativamente, estabelecendo-se em 1,3% em 2008, sendo que em 2003 este número era o dobro, 2,3%[3].

A doença tornou-se um grande problema de saúde pública, principalmente na Amazônia, devido ao início da extração de borracha, em meados de 1870. A atividade extrativista atraiu um grande contingente para a região, que foram, em assustadora quantidade, dizimados pela doença. Em seguida, a doença veio a eclodir no sudeste do país, de forma intensa na Baixada Fluminense e no Vale do Paraíba. Ao adentrar o século vinte, a malária já estava presente praticamente em todo território brasileiro[3].

Na década de 40, a estimativa era de uma população de aproximadamente 55 milhões de habitantes no Brasil, tendo um número alarmante de aproximadamente seis milhões de casos de malária por ano, gerando cerca de 80 mil óbitos. Em 1947 passou-se a usar extensivamente DDT, o qual promoveu uma queda no número anual de casos, passando para aproximadamente 249 mil casos a cada ano. Em 1970 a queda intensificou-se, atingindo um número de 52 mil casos; praticamente restringindo-se a Amazônia. A partir disso os casos de malária voltam a aumentar progressivamente. Em 1999 foram registrados 635.646 casos na Amazônia. As novas migrações foram de muita importância para a intensificação do agravamento, tais migrações foram impulsionadas pelas atividades agropecuárias, do garimpo, empreendimentos da construção como rodovias e hidroelétricas. Diante a enorme facilidade que encontramos hoje para o translado, os pacientes infectados passaram a reintroduzir a doença nas áreas antes tida como de baixo risco[3].

Diversos fatores predispõem a privação férrica: dietas carentes em ferro, infecções por helmintos, e má absorção. Em 1980, a OMS estimou a existência de 700 milhões de indivíduos com anemia, no mundo, com significativas repercussões sobre seu desenvolvimento físico e mental. A privação de ferro na alimentação tem sido considerada como fator predisponente à anemia, tornando-a a carência nutricional mais prevalente no mundo atual. Tanto durante a fase aguda de infecção quanto durante a fase de recuperação, a malária pode causar anemia hemolítica entrando mecanismos auto-imunes como uma das causas. Os parasitas ao se instalarem no interior dos eritrócitos causam

hemólise usando o ferro heme para se nutrir. A anemia é uma importante causa de mortalidade, sendo mais prevalente em crianças, comprometendo também o seu desenvolvimento. Geralmente, populações que estão em risco de infecção por malária também estão em risco de anemia por privação e deficiência de macronutrientes[2].

Malária é uma doença transmitida pelas fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. Na região amazônica, o *Anopheles darlingi* é o principal vetor. O mesmo tem nas coleções de água o seu criadouro. Este vetor tem preferência por água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, muito frequente na Amazônia brasileira[3]. O *Anopheles aquasalis* predomina nas regiões litorâneas. Este por sua vez tem como criatórios as águas salobras. Tal mosquito, por sua vez, tem hábitos noturnos e é neste período que aproveitam para promover a disseminação dos protozoários nas populações expostas. A proliferação dos mosquitos predomina nas áreas rurais e intermediárias entre o meio rural e urbano, porém também pode ocorrer nas áreas urbanas. Cinco espécies do gênero *Plasmodium* podem gerar a doença: *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale*; e no sudeste asiático, o parasita da malária de macacos, *P. Knowlesi*, que só pode ser identificado através de métodos moleculares. O *P. falciparum* tem a característica de causar a doença mais grave. O *P. ovale* tem predominância no continente africano[1, 2].

Quase todas as mortes são causadas pelo *Plasmodium falciparum*, sendo o mesmo, responsável pela grande maioria das formas graves. O mosquito infecta a vítima quando inocula esporozoítos do plasmódio, estocados na sua glândula salivar, através da picada. Através da corrente sanguínea o parasita é carreado até o fígado, onde se estabelece no parênquima passando a se reproduzir assexuadamente. Um só esporozoíto pode produzir de 10.000 até 30.000 merozoítos. Os hepatócitos acabam se rompendo e liberando os merozoítos para a corrente sanguínea. Os merozoítos invadem as hemácias e se multiplicam tornando-se trofozoítos. A adesão dos merozoítas à superfície das hemácias é ocasionada através de um receptor específico. No caso do *P. vivax*, este receptor relaciona-se ao antígeno duffy[1 e 2]. Na África grande parte das pessoas possui o fenótipo duffy negativo, o que lhes confere resistência à infecção pelo *Plasmodium vivax* [7,8 e 13]. Quando os parasitas atingem um número aproximado de 100 milhões no sangue, em um adulto, tem-se início a fase sintomática[2].

Dentro do eritrócito o ciclo de vida do Plasmodium é em média de 48h, e após a invasão, este passa a alimentar-se de proteínas, principalmente a hemoglobina. Nesse estágio o parasita é chamado de esquizonte. O eritrócito então se rompe liberando novos merozoítos para a corrente sanguínea, prontos para invadir novos eritrócitos repetindo-se o ciclo. Depois de vários ciclos assexuados, parte dos parasitas desenvolvem formas sexuadas, gametócitos, que contribuem para a transmissão da doença. Após a picada de um mosquito anofelino fêmea, o gametócito masculino e feminino irá originar um zigoto no intestino dos insetos. Os novos esporozoítos migrarão para a glândula salivar do mosquito, quando estarão prontos para causar nova infecção após nova picada[2, 16].

Outras formas de transmissão são através do compartilhamento de seringas durante o uso de drogas endovenosas, transfusões sanguíneas, transplantes de órgãos e a transmissão vertical antes ou durante o parto. O período de incubação é mais curto nessas situações, pois não é necessária a fase pré-eritrocítica.

O presente trabalho visa identificar, através de uma revisão narrativa de artigos disponíveis em bases de dados como Scielo, LILACS, Medline, Pubmed, assim como livros relacionados à área de medicina interna, a relação entre a suplementação férrica e a predisposição ou a proteção com relação ao desenvolvimento da malária. A revisão dos estudos que abordam a desnutrição como fator de proteção ou predisposição ao desenvolvimento da doença e a revisão sobre a fisiopatogenia da anemia na malária, assim como a epidemiologia, o diagnóstico, a profilaxia, o tratamento e o prognóstico, fornecendo informações contribuintes a novos estudos.

2. DISCUSSÃO

As interações entre malária e ferro só recentemente começaram a ser compreendidas no nível molecular. A ferritina plasmática representa as reservas de ferro, que por sua vez aumentam agudamente em infecções. Variações nos níveis de ferro nos hospedeiros podem interferir na frequência de infecções e na gravidade da doença segundo estudos realizados na Tanzânia. Segundo esses estudos a deficiência de ferro protege o paciente contra a malária. Pesquisadores da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill demonstraram que tal teoria é válida; segundo eles a descoberta de anemia por deficiência de ferro protege as crianças contra a fase sangüínea da malária por *Plasmodium falciparum* na África e o tratamento da anemia com suplementação de ferro prejudica tal proteção[8, 12 e15]. Em áreas endêmicas, geralmente três fatores, sobrepostos ou não, contribuem para a infecção da malária: parasitoses, privação de ferro e a própria malária. Os estudos que afirmam a proteção da desnutrição contra a malária são controversos. A anemia por malária é um importante problema de saúde global. É causa de mortalidade, mais prevalente em crianças, comprometendo o seu desenvolvimento. A controversa relação entre malária e o ferro tem sido objeto de amplas discussões, sendo porém o seu papel e interação na confecção da doença ainda complexo. Geralmente, populações que estão em risco de infecção por malária também estão em risco de anemia por privação e deficiência de macronutrientes. Embora grandes avanços tenham sido feitos para promover a suplementação de ferro para tratamento da anemia ferropriva, esses programas são limitados em eficácia quando se tem pacientes anêmicos e com malária. Algumas linhas de estudos enfatizam que a melhora do estado nutricional pode diminuir significativamente a vulnerabilidade das populações à malária. Estudos iniciais referem uma ligação entre ingestão oral de ferro e suscetibilidade à malária. De acordo com estes estudos, o hospedeiro com boa reserva de ferro oferece um meio mais propício para perpetuação do ciclo plasmocitário[8, 12].

Estudos realizados na Tanzânia relatam que a suplementação de ferro tem sido considerada segura, porém até o presente momento não foram profundamente avaliados em áreas endêmicas de malária[15]. De forma geral, os efeitos decorrentes da suplementação de ferro são resultantes do aumento

do ferro absorvido e do ferro reservado no trato gastrointestinal. O ferro plasmático não ligado à transferrina é identificado como uma causa provável de predisposição à infecção por malária.

Quando o ferro é administrado por via parenteral ou oral, especialmente sem alimentos, aumenta-se a saturação da transferrina, podendo-se exceder a capacidade de ligação da mesma, o que leva a elevação de ferro não ligado à transferrina. O ferro não ligado a transferrina é potencialmente tóxico, pois o mesmo pode promover a formação de radicais livres e tornar-se mais acessível ao *plasmodium*. As evidências disponíveis indicam que o crescimento de *P. falciparum* em glóbulos vermelhos infectados é independente do estado de ferro do hospedeiro. O ferro extracelular não parece ser necessário para o crescimento intra-eritrocítico do parasita. O parasita parece usar somente o ferro transportado diretamente através da membrana plasmática. Outro mecanismo potencial envolve a fase hepática da infecção por malária. O ferro plasmático não ligado à transferrina é rapidamente removido da circulação portal pelos hepatócitos. O aumento da disponibilidade de ferro nos hepatócitos pode aumentar a produção de merozoíto, resultando em maior parasitemia durante a fase eritrocitária[15].

A proliferação do *plasmodium* requer o ferro, tanto na fase, clinicamente silenciosa, quanto na fase da ruptura eritrocítica. O grupamento heme, potencialmente tóxico, é detoxificado através da cristalização mediada por lipídio, sendo a hemozoína biologicamente inerte. A hemozoína e outros fatores tóxicos a exemplo da glicose fosfato isomerase (GPI), estimulam os macrófagos a secretarem citocinas inflamatórias, gerando febre e outros sinais e sintomas associados à malária[16].

O *Plasmodium* promove alteração na membrana eritrocitária, modificando suas propriedades de transporte e até mesmo integrando suas próprias proteínas. Com estas alterações as hemácias se tornam menos flexíveis, apresentam formato irregular e pró-antigênica. Quando a infecção é por *Plasmodium falciparum*, ao decorrer de 12 a 15 horas, ocorre um evento chamado citoaderência. Este evento promove adesão das hemácias ao endotélio vascular, interferindo dessa forma no fluxo da microcirculação, alterando o metabolismo em órgãos vitais. É valido lembrar que todas estas alterações eritrocitárias encurtam a vida desta célula, contribuindo para o desenvolvimento de anemia. O *P. vivax e o P. ovale preferem eritrócitos jovens e o P. malariae* prefere eritrócitos velhos e raramente produzem níveis de parasitemia acima de 2%. Já o *P. falciparum* invade eritrócitos de todas as idades contribuindo para níveis de parasitemia muito elevados[2].

Como resposta, o baço aumenta a depuração de eritrócitos. Tanto as hemácias infectadas quanto as não infectadas, têm sua depuração aumentada. Os eritrócitos com parasitas não depurados pelo baço, se rompem através do esquizonte. Este evento promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias, originando-se a febre. A anemia, portanto, resulta de três mecanismos: 1- depuração acelerada de eritrócitos pelo baço. 2- lise de eritrócitos pelo parasita no estagio de esquizogônia. 3- eritropoiese ineficaz.

Em áreas endêmicas de malária, crianças expostas a infecções repetidas desenvolvem anemia grave, sendo por vezes necessário promover transfusões. Infecções repetidas promovem resistência aos

fármacos antimaláricos. Quando se trata da malária *falciparum*, é comum os pacientes desenvolverem trombocitopenia leve[7].

Os quelantes de ferro podem inibir o crescimento de patógenos in vitro e em modelos animais, o que ratifica a importância da parasitemia no desenvolvimento da anemia. A malária altera a distribuição e utilização fisiológica do ferro através da hemólise, deseritropoese, anemia e inibição da absorção de ferro da dieta. A redistribuição do ferro para longe dos hepatócitos e dos macrófagos pode conferir resistência do hospedeiro à superinfecção[3].

Em termos de profilaxia, o indivíduo que trasladará para locais de risco deve se submeter a vacinas para febre amarela, dengue, e usufruir das medidas de proteção individual, como, hospedar-se em locais com ar-condicionado, uso de telas protetoras contra mosquitos e mosquiteiros. Deve-se lançar mão de inseticidas, repelentes a base de dietiltoluamida (DEET). Os repelentes a base de icaridina também são uma alternativa eficaz. É aconselhável impregnar as roupas com substâncias como permetrina ou deltametrina, e sempre usar roupas que cubram grande extensão da pele. A população deve evitar se expor no período em que ocorre o pico de alimentação (do crepúsculo a alvorada). Foi evidenciado que o uso de mosquiteiros tratados com piretroides reduziu a incidência de malária e diminuiu a mortalidade na África ocidental e oriental[16].

A quimioprofilaxia é indicada para pessoas que se dirigem às áreas de risco. A cloroquina e a mefloquina são drogas usadas com este objetivo. Este tratamento deve ser instituído, aproximadamente, dois dias a duas semanas antes do ingresso à área de risco, para avaliar-se o surgimento de efeitos colaterais e deve-se manter por quatro semanas após o retorno, exceto se fez o uso de atovaquona-proguanil (por três dias consecutivos). O esquema profilático é formulado de forma a depender do grau do risco de transmissão de cada área, da espécie de *Plasmodium* predominante, e da resistência às drogas pelos protozoários. A mefloquina é uma alternativa nas áreas em que ocorre resistência a cloroquina. As medidas de proteção não garantem a não infecção. Caso qualquer viajante apresente febre durante ou após a viagem, este deve imediatamente dirigir-se a um pronto socorro para esclarecimento diagnóstico[9].

A sintomatologia da malária é um tanto quanto inespecífica. O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, a depender do gênero do *Plasmodium*, estado imune do paciente, número de parasitas na circulação e o tempo de doença. O paciente com quadro leve apresenta desconforto abdominal, mialgia, cefaleia, seguido por febre e sudorese. Os pacientes podem apresentar hipotensão ao ortostatismo, náuseas e vômitos. A temperatura em indivíduos com baixa imunidade e nas crianças pode ultrapassar os 40°C. Convulsões generalizadas estão geralmente relacionadas à malária *falciparum*, denunciando o desenvolvimento de encefalopatia. Convulsões estão presentes em até 50% das crianças com malária cerebral [2, 3 e 16].

Hipoglicemia é uma complicação da malária grave com mau prognóstico em relação a crianças e gestantes. Anemia é comum em crianças que vivem em áreas endêmicas, que por sua vez é originada por remoção acelerada de eritrócitos infectados pelo baço, pela eritropoiese ineficaz e pela

destruição dos eritrócitos na esquizogonia do parasita. A destruição dos eritrócitos pelo baço está aumentada. Em casos de rápida progressão e quadros graves, transfusões podem ser necessárias. Esplenomegalia pode estar presente em indivíduos de áreas endêmicas ou indivíduos com baixa imunidade. Pode ocorrer uma leve icterícia em adultos, regredindo geralmente em 1 a 3 semanas. Acidose é outra causa de óbito em malária grave. Pacientes com malária *falciparum* também podem desenvolver edema agudo de pulmão não cardiogênico. Na doença grave causada pelo *P. falciparum* pode ocorrer insuficiência renal. A sua patogênese é obscura, mas pode estar relacionada a redução da perfusão renal, ocasionada por aglutinação de eritrócitos na microcirculação. O paciente com malária *falciparum* grave, pode apresentar coma, acidemia, anemia normocítica e normocrômica grave, insuficiência renal, edema pulmonar, hipoglicemia, SDRA, hipotensão, podendo evoluir para choque. Outros achados são: CIVD, convulsões, hemoglobinúria, dispneia, hiperventilação e edema pulmonar. A doença tem geralmente um período de incubação de 9 a 40 dias, porém, este período de incubação depende da espécie do *Plasmodium*. As manifestações podem surgir em meses ou anos após a vítima ter deixado a área de risco. O paciente inicialmente apresenta cefaleia, cansaço, febre e calafrios [2, 3 e 16].

Na região da Amazônia, apesar da malária poder acometer hospedeiros de qualquer idade, a mesma atinge na maioria das vezes indivíduos adultos. Isso se deve aos adultos estarem exercendo atividades de trabalho. Estudos realizados na Tanzânia e África do sul, afirmam que em indivíduos acima de 14 anos a prevalência de anemia e malária é maior. Na maioria dos casos são necessários três meses, em média, para que os níveis de hemoglobina nestes pacientes retornem ao normal. O tempo de retorno aos níveis hemoglobínicos normais depende também da reserva férrica de cada paciente[3, 5 e 6].

2.1. Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na demonstração de formas assexuadas do *Plasmodium* em esfregaços periféricos (esfregaço espesso de sangue e esfregaço fino de sangue). O grau de parasitemia é representado pelo número de eritrócitos infectados por 1000 glóbulos vermelhos. Testes rápidos em fita ou cartão, imunocromatográficos, baseados em anticorpo específico que se liga a antígenos específicos do parasita estão sendo usados em programas de controle (teste de fita ou cartão PfHRP2 e teste de fita ou cartão LDH para *Plasmodium*)e geralmente fornecem o diagnostico em 15 a 20 minutos. Em densidade superior a 100 parasitas por µl de sangue a sensibilidade para *P.falciparum* ultrapassa 90%. No Brasil, os testes rápidos estão sendo muito úteis em áreas onde haja dificuldade para o diagnóstico através do exame microscopia em gota espessa de sangue. Tais áreas são muito distantes e tem precário serviço de saúde, o que torna o teste rápido uma boa alternativa[2 e 3].

São comuns os achados laboratoriais de anemia normocrômica/normocítica, hipoglicemia, acidose metabólica, hiperlactatemia, hiperparasitemia. Em infecções muito graves pode haver leucocitose, TP e PTT prolongados, com trombocitopenia importante. VHS e PCR estão elevados. Hipergamaglobulinemia é comum em pacientes imunes[2, 3 e 16].

A visualização do parasita em lâminas de sangue periférico (distensão ou gota espessa) é o exame padrão-ouro. Este exame é capaz de diferenciar as espécies de *Plasmodium* e a sua fase de

evolução. O material é colhido por punção digital e corado pelo método de Walker. Leva 20 minutos da colheita do material, distensão, até a visualização do parasita e 1 hora e 20 minutos quando o material é a gota espessa. Entretanto a sensibilidade melhora quando o seu número é superior a 100 parasitas/µl de sangue. Esfregaços sanguíneos devem ser repetidos pelo menos a cada 12 a 24 horas por dois dias, se os primeiros esfregaços forem negativos e a suspeita clínica for forte[2].

É fundamental, a identificação da espécie do *Plasmodium* infectante, tanto para um adequado tratamento quanto para a reintrodução de medidas profiláticas[3].

2.2.Tratamento

Inicia-se o tratamento para malária caso haja confirmação laboratorial da doença, através da microscopia da gota espessa de sangue ou por testes rápidos imunocromatográficos[9].

No Brasil, primeiramente, é importante que a dosagem da medicação seja regulada de acordo ao peso de cada paciente. Seleciona-se a droga de acordo com, a espécie do *Plasmodium* infectante, idade do paciente e possível toxicidade em crianças e idosos. Devem-se investigar as infecções prévias (pacientes vítimas de infecções repetidas tendem a evoluir com formas graves da doença), história atual de gravidez e o mais importante que é a gravidade da doença. A cloroquina é o medicamento de escolha para as malárias não *falciparum*[3].

A OMS recomenda combinações baseadas em artemisina (1ª linha) para o tratamento da malária causada por *P. falciparum*, não complicada. O ministério da saúde é responsável pela terapêutica e disponibilização gratuita da medicação antimalárica em todo o país através do SUS [2,3].

2.3.PROGNÓSTICO

Em geral, quando se tem um número maior que 10^5 parasitas/µL, o paciente encontra-se em risco de óbito. Na malária grave, indica-se mau prognóstico, pelo predomínio de *P. falciparum* maduros. Quanto mais precoce a terapêutica for instituída e sendo específica para a espécie infectante, melhor é o prognóstico. A doença quando não tratada corretamente pode ocasionar anemia, icterícia, disfunção em órgãos vitais como rins, pulmões, cérebro e até o óbito. Crianças e gestantes têm maior risco de desenvolver formas graves da doença[2, 3 e 11].

3. CONCLUSÃO

Há uma grande escassez de dados no Brasil sobre a relação entre a malária e a anemia. A grande maioria dos dados encontrados se refere a crianças e gestantes. Nos estudos realizados em países africanos fica evidente a controvérsia quanto à relação de níveis férricos do hospedeiro, as formas disponíveis de ferro e os diferentes órgãos metabolizadores de ferro e a propensão a desenvolver malária. Alguns estudos afirmam que altos níveis de ferro predispõe a infecção, por propiciar um meio mais favorável ao desenvolvimento do *Plasmodium*, *porém o*utros estudos mostram uma forte relação entre pacientes anêmicos e infecções por malária. De acordo com estes estudos, o estado desnutrido do hospedeiro favoreceria a infecção pelo *Plasmodium*. A maioria dos estudos afirma que quando a suplementação de ferro é dada em ambientes com serviços de saúde inadequados, o risco de malária e outras infecções são maiores. A suplementação de ferro com vigilância médica

adequada e tratamento imediato da malária e outras infecções parecem ser seguras. Nas áreas endêmicas ocorrem dificuldades práticas quanto aos cuidados na saúde, sendo enfatizada a necessidade de novas pesquisas para proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes aos efeitos adversos da suplementação férrica.

Estas evidências contribuirão para novas pesquisas fornecendo uma base para pesquisadores, levando-se em consideração a necessidade de novos estudos.

Dedico este trabalho aos meus pais, por terem me incentivado em todos os momentos da minha vida. Ao meu orientador Prof. Carlos Pereira Nunes pelo tempo dedicado, pela paciência e auxílio durante o trabalho.

4. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Melo GC, Reyes-Lecca RC, Vitor-Silva S, Monteiro WM, Martins M, Benzecry SG, et al. Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with Plasmodium vivax from anemia. PLoS One. 2010; 5(6): e11206.

2. Longo D L. et al. Medicina interna de Harrison. 18. ed. v.2, p. 1698-1703, 2013.

3. Katsuragawa TH, Cunha RPA, Souza DCA, Gil LHS, Cruz RB, Silva AA, et al. Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil. Cad Saúde Pública. 2009; 25(7): 1486-1492.

4. Ronald LA, Kenny SL, Klinkenberg E, Akoto AO, Boakye I, Barnish G, et al. Malaria and anaemia among children in two communities of Kumasi, Ghana: a cross-sectional survey. Malar J. 2006; 5: 105.

5. Douglas NM, Lampah DA, Kenangalem E, Simpson JA, Poespoprodjo JR, Sugiarto P, et al. Major burden of severe anemia from non-falciparum malaria species in Southern Papua: a hospital-based surveillance study. Plos Med, 2013; 10(12): e1001575.
6. Manning L, Laman M, Rosanas-Urgell A, Michon P, Aipit S, Bona C, et al. Severe anemia in Papua New Guinean children from a malaria-endemic area: a case-control etiologic study. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(12): e1972.
7. Osterbauer B, Kapisi J, Bigira V, Mwangwa F, Kinara S, Kamya MR, et al. Factors associated with malaria parasitemia, malnutrition, and anaemia among HIV-exposed and unexposed ugandan infants: a cross-sectional survey. Malar J. 2012; 11: 432.
8. Goheen MM, Wegmüler R, Bah A, Darboe B, Danso E, Affara M, et al. Anemia Offers Stronger Protection Than Sickle Cell Trait Against the Erythrocytic Stage of Falciparum Malaria and This Protection Is Reversed by Iron Supplementation. EBioMedicine. 2016; 14: 123–130.
9. Paczkowski MM, Landman KL, Arguin PM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on Cases of Delayed Hemolysis After Parenteral Artesunate Therapy for Malaria – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63(34): 753-5.
10. Athuman M, Kabanywanyi AM, Rohwer AC. Intermittent preventive antimalarial treatment for children with anaemia. *Cochrane Database of Systematic Review. 2015; 15-17.*
11. Desai M, Gutman J, L'lanziva A, Otieno K, Juma E, Kariuki S**,** et al. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. Lancet. 2015; 386(10012): 2507-19.
12. Ojukwu JU, Okebe JU. Routine iron supplementation for preventing or treating iron-deficiency anaemia in children in malaria-endemic areas. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 2-3.
13. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the WHO Consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria-endemic areas. Food Nutr Bull. 2007; 28(4 Suppl): S621-..
14. Suchdev PS, Leeds IL, McFarland DA, Flores R. Is it time to change *guidelines for iron supplementation in malarial areas?* J Nutr. 2010; 140(4): 875-6.
15. Brittenham GM. Safety of Iron Fortification and Supplementation in MalariaEndemic Area. Int J Epidemiol. 2015; 2-5.
16. França TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. Quim. Nova. 2008; 31(5): 1271-1278.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Urbanização da Febre Amarela: Recente Epidemia

Urbanization of Yellow Fever: Recent Epidemic

LUIZA DE OLIVEIRA BARBOSA COUTINHO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, febril, não contagiosa, de duração de no máximo 12 dias, causada por um arbovírus do gênero Flavivírus.[12] Existem dois padrões epidemiológicos distintos de transmissão da doença: o silvestre e o ciclo de transmissão urbana, pelo mosquito Aedes aegypti.[3] Recente epidemia no Estado de Minas Gerais veio trazer à tona a possibilidade da urbanização da infecção

Objetivo: O objetivo desse artigo é evidenciar a expansão de áreas endêmicas do vírus da Febre Amarela no território brasileiro e o risco de sua urbanização.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando 18 fontes, enfocando a distribuição da doença no país.

Conclusões: A presença do Aedes Aegypti em todo o território brasileiro e a expansão de áreas endêmicas do vírus da febre amarela torna eminente o risco de urbanização da doença. A vacinação em massa é, hoje, a melhor forma de prevenção.

Descritores: Febre amarela; Urbanização; Epidemias; Aedes aegypti.

ABSTRACT

Introduction: Yellow fever is an acute, febrile, non-contagious infectious disease, lasting no more than 12 days, caused by an arbovirus of the genus Flavivirus.[12] There are two distinct epidemiological patterns of disease transmission: the wild and the urban transmission cycle, By the Aedes aegypti mosquito.[3] A recent epidemic in Brazil came to raise the possibility of urbanization of the infection.

Aims: The aim of this article is to highlight the expansion of endemic areas of the Yellow Fever virus in the Brazilian territory and the risk of its urbanization.

Methods: A bibliographic review was performed using 18 sources, focusing the distribution of the disease in the country.

Conclusions: The presence of Aedes Aegypti throughout the Brazilian territory and the expansion of endemic areas of the yellow fever virus makes eminent the risk of urbanization of the disease. Mass vaccination is now the best form of prevention.

Keywords: Yellow fever; Urbanization; Epidemics; Aedes aegypti

16. INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, febril, não contagiosa, de duração de no máximo 12 dias, causada por um arbovírus do gênero Flavivírus.[12] Existem dois padrões epidemiológicos distintos de transmissão da doença: o silvestre e o ciclo de transmissão urbana, pelo mosquito Aedes aegypti.[3] A diferença entre as duas formas está em seus transmissores e hospedeiros. Em relação à clínica, não há diferença entre as infecções, que podem se apresentar como assintomática, oligossintomática, moderada e grave. A letalidade global varia de 5% a 10%, porém entre os casos que evoluem com as formas mais graves da doença, como, síndromes ictero-hemorrágica e hepato-renal, esta pode chegar a 50%.[4]

No continente americano, a febre amarela urbana foi considerada erradicada em 1942, mas ainda hoje são encontrados casos na África.[4] Grandes epidemias desta doença ocorreram entre os séculos XVIII e XX em muitos países nas Américas, África e Europa. Com a introdução da vacina contra a doença no final de 1930 e campanhas para a erradicação do mosquito *Aedes aegypti*, as epidemias urbanas de febre amarela caíram drasticamente e os surtos restringiram-se a áreas silvestres.[5]

Os indivíduos mais acometidos são geralmente homens jovens, que realizam atividades agropecuárias e de extração de madeira, bem como ecoturistas, mulheres e crianças sem imunização prévia. A infecção pode ser prevenida através da vacina 17D, considerada uma das vacinas de vírus vivo atenuado mais seguras e eficazes.[46]

17. OBJETIVOS

O objetivo desse artigo é demonstrar é disseminação da vírus da Febre Amarela pelo território brasileiro e o risco da urbanização da doença.

18. METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica de vários artigos nacionais e internacionais, além de informes e manuais do Ministério da Saúde e livros de infectologia. Para que fosse possível tirar uma conclusão sobre o tema.

A bibliografia reunida contou com 18 fontes, com enfoque na distribuição e acometimento da febre amarela no território brasileiro. Os idiomas encontrados nos artigos foram português e inglês. Foram feitas pesquisas no Pubmed, Scielo, BVS, materiais do Ministério da Saúde, reportagens e livros texto, através dos descritores: Febre amarela; Urbanização; Epidemias; Aedes aegypti.

19. DESENVOLVIMENTO

19.1. Epidemiologia

O histórico do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre no Brasil apresenta aspecto irregular, com períodos endêmicos, geralmente na região amazônica e nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país.[7]

Embora seja difícil avaliar o impacto das condições climáticas em um surto ou epidemia de febre amarela, um estudo realizado no estado de Goiás durante a epidemia de 2000, mostrou que a condição do clima afetou de forma significativa sua magnitude. Uma pesquisa realizada entre 1991 e 2000 pelo Instituto Nacional de Meteorologia mostrou que a temperatura e o índice de precipitação foram muito maiores em 2000 do que a média para 1990 a 1999, sugerindo que as chuvas favorecem o aumento da proliferação do mosquito, e altas temperaturas promovem a propagação e transmissão viral.[5]

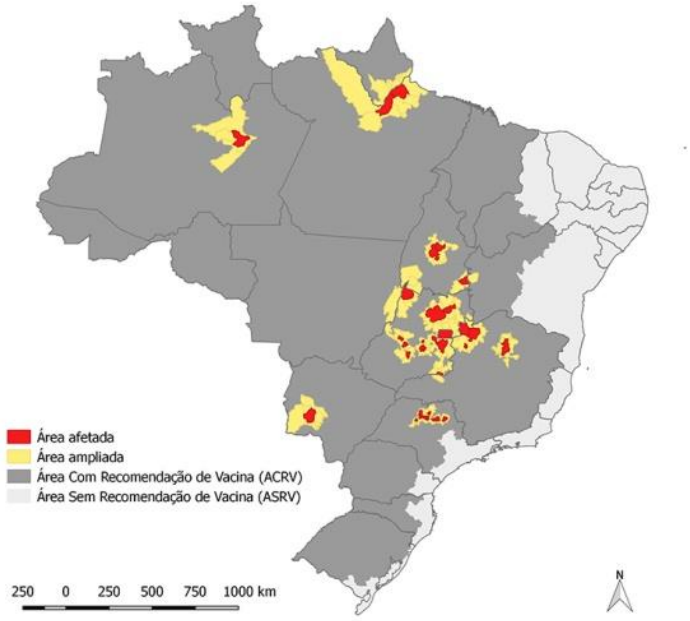


Figura 1. Distribuição geográfica das áreas Afetadas e Ampliadas para efeito de localização dos focos de transmissão da febre Amarela e intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle no Brasil, de julho de 2014 a dezembro de 2016.[7]

A primeira epidemia de febre amarela documentada no Brasil ocorreu em 1685, em Recife, porta de entrada do vírus no Brasil. A enfermidade permaneceu no local por cerca dez anos, apresentando-se de forma esporádica, reaparecendo na época do inverno.[8]

No último século algumas epidemias de febre amarela silvestre merecem ser destacadas: a maior delas ocorreu em 1952, tendo registrado 221 casos distribuídos pelos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Goiás, Mato Grosso e Acre. A partir de então têm se registrado a ocorrência de epidemias de menor magnitude, porém com grande impacto social e econômico.[2]

Desde julho/2014 vem ocorrendo um período de reemergência do vírus da febre amarela em regiões extra-amazônicas, com confirmação de casos humanos em Goiás, Pará, Mato Grosso do Sul, São Paulo. No mesmo período, epizootias de macacos foram confirmadas para febre amarela em: São Paulo, Goiás, Distrito Federal, Tocantins, Minas Gerais e Pará.[7]

Até o dia 26/01/2017, o Ministério da Saúde recebeu notificação de 550 casos suspeitos de febre amarela, 455 continuam em investigação, 72 foram confirmados. Dos 105 óbitos registrados, 40 foram confirmados. O estado com maior número de casos até então é Minas

Gerais, porém, Espírito Santo, Bahia, São Paulo, Goiás, Mato Grosso do Sul também foram acometidos.[9]

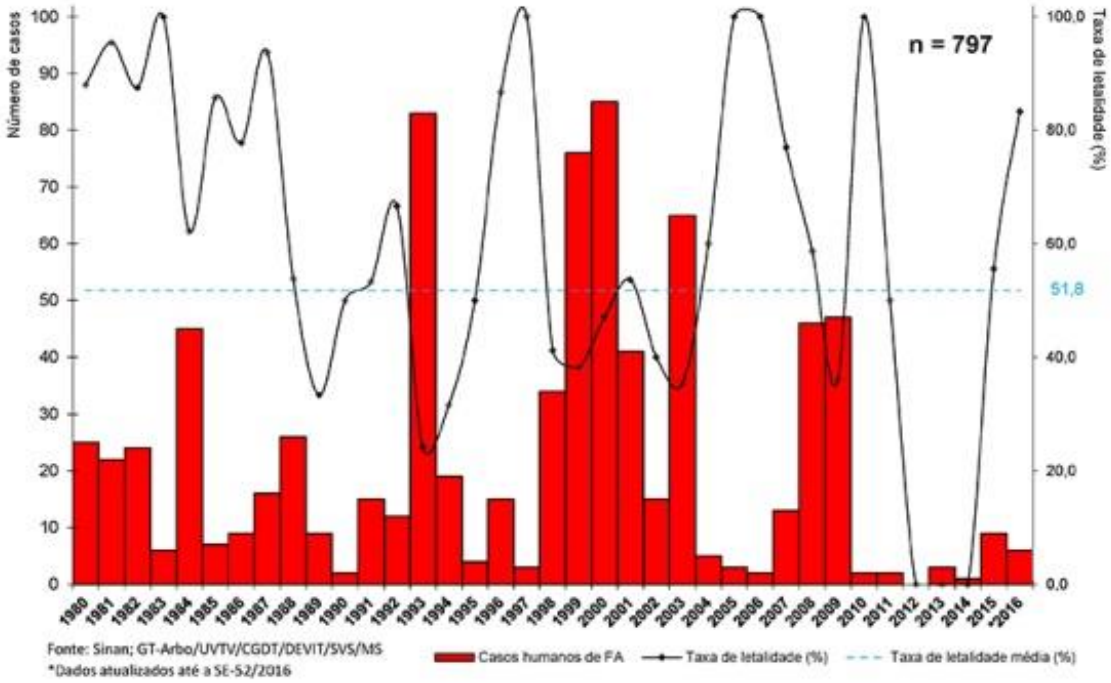


Figura 2. Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil, 1980 a 2016.[7]

19.2. Transmissão

A Febre Amarela, que tem como agente etiológico um togavírus do grupo B, possui duas formas de transmissão: através da picada mosquito *Aedes aegypti*, ocorre em áreas urbanas e através de picadas de mosquitos do gênero *Haemagogus* e *S. Cleropterius*, ocorrendo em regiões silvestres.[10] A transmissão é mais frequente entre os meses de janeiro e abril, quando fatores ambientais propiciam o aumento do número de vetores.[1]

Todas as pessoas não vacinadas e que se exponham em áreas de floresta, em locais endêmicos da virose, principalmente se estiver ocorrendo circulação do vírus, podem vir a se infectar e adoecer.[6]

Na América, o grande responsável pela transmissão silvestre é o mosquito do gênero *Haemagogus*, sendo o *Hg. janthinomys* o principal. Este é um mosquito que apresenta a maior

distribuição geográfica, mas que possui hábitos estritamente silvestres. Esta espécie apresenta as condições ideais para transmitir o vírus amarílico, pois é extremamente suscetível ao vírus.[4]

No ciclo urbano, a transmissão pelo *Aedes aegypti* ocorre diretamente ao homem sem necessitar da presença de hospedeiros. E, normalmente, o próprio homem também introduz o vírus na área urbana. Uma vez que o vírus é introduzido na zona urbana, o paciente que for infectado poderá desenvolver viremia, expressar a doença e se tornar meio de infecção aos *Aedes aegypti*. Assim, até que se realize vacinação em massa da população, para cessar a transmissão, o ciclo vai se perpetuando.[6]

19.3. Quadro Clínico

No homem, após a infecção pelo vírus amarílico pela picada do mosquito, o vírus acomete linfonodos regionais e desaparece da circulação. Posteriormente, as partículas virais chegam aos órgãos-alvo, principalmente no fígado. O quadro clínico é amplo e pode variar desde formas subclínicas, oligossintomáticas até infecções graves.[11]

O período de incubação do vírus varia de 3 a 6 dias, quando ocorre a viremia, podendo chegar a 10 dias. Após esse período, os sintomas das diferentes formas clínicas aparecem.[11] Os sintomas iniciais são febre, calafrios, cefaleia de forte intensidade, dor lombossacral, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos e hemorragias, durando cerca de 3 dias. Nos quadros leves, tem inicio então o período de remissão, em que ocorre a melhora dos sintomas. Porém, nos quadros graves, a febre e os demais sintomas reaparecem, juntamente com dor epigástrica, prostração e icterícia. Essa é a fase de intoxicação, na qual a viremia já não está mais presente e aparecem os anticorpos.[12]

A diátese hemorrágica caracteriza-se por hematêmese, melena, metrorragia, petéquias e sangramento difuso por mucosas e membranas. A disfunção renal é evidenciada pelo aparecimento súbito de albuminúria e diminuição do débito urinário. Os óbitos normalmente acontecem entre os dias 7 e 10 da doença, e ocorrem em cerca de 20% a 50% dos casos graves.[12]

19.4. Diagnóstico e tratamento

A investigação de viagens nos últimos 10 dias para áreas endêmicas do vírus ou práticas de atividades em áreas florestais é importante para o diagnóstico epidemiologia diante de um quadro compatível ao de febre amarela.[11] A confirmação laboratorial da febre amarela pode ser feita através de teste sorológico, histopatológico ou virológico, que é o método padrão-outro.[2] Até o 5º dia de evolução da doença, o isolamento viral deve ser empregado, visto que o teste sorológico só se positiva após esse período.[11]

Não existe um fármaco especifico contra o vírus da febre amarela que possa ser utilizado no tratamento da doença. Sendo assim, o tratamento se baseia no suporte clínico do paciente com o uso de sintomáticos.[12] Nos casos graves, o acompanhamento deve ser feito em ambiente de terapia intensiva. A manutenção volêmica desses pacientes é importante para manter boa perfusão. Protetores gástricos devem ser prescritos para a prevenção de manifestações hemorrágicas digestivas. Quando houver evidência de hemorragia, fatores de coagulação devem ser administrados por meio de infusão de plasmo fresco congelado ou, até mesmo, sangue total.[11]

19.5. Prevenção

No Brasil, na vigência de um caso suspeito de Febre Amarela, deve ser realizada a notificação compulsória e imediata à Secretaria Municipal de Saúde, não necessitando de confirmação diagnóstica para isso, de preferência em até 24 horas.[2]

A ampliação da área de risco para a febre amarela no Brasil levou à adoção de novas estratégias de vigilância, prevenção e controle. Algumas medidas foram revistas com objetivo de aprimorar o sistema na intensão de melhor atender às metas estabelecidas.[13]

A vacina contra febre amarela é o principal método para prevenção e controle da doença. A cepa utilizada é a 17DD, sendo composta por vírus vivos atenuados. Essa vacina é eficaz e segura, porém, alguns efeitos adversos como febre, dor local, cefaleia e mialgia podem se fazer presentes.[14]

O esquema vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde é o seguinte: crianças de 6 a 9 meses incompletos só devem ser vacinadas em casos de surtos ou endemias. Crianças de 9 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias, deve-se aplicar a primeira dose aos 9 meses e um reforço aos 4 anos. Pessoas acima de 5 anos deverão receber uma dose da vacina e após 10 anos, realizar o reforço.[14] Em viajantes para áreas com recomendação de vacina, esta deve ser realizada em todos os susceptíveis acima de 9 meses de idade. A administração deve ser realizada no mínimo 10 dias antes da viagem.[15]

Outra forma de prevenção é o combate aos vetores e o uso de medidas de proteção individual. O combate deve ser direcionado ao Aedes aegypti, que tem sido tentado desde o início do século, visto que é inviável combater o vetor silvestre. Hoje, devido a maior complexidade das zonas urbanas, grande concentração populacional e crescimento da pobreza, encontra-se praticamente impossível, em curto e médio prazo, a extinção ou efetivo controle do *Aedes aegypti,* como forma de impedir o início de surtos e epidemias urbanas de febre amarela.[6]

20. DISCUSSÃO

20.1. Expansão da área endêmica do vírus

Em território brasileiro nos últimos anos, foi evidenciada a circulação autóctone do vírus em áreas anteriormente consideradas indenes à febre amarela, mesmo em áreas de matas muito devastadas.[4]

Vários fatores ecológicos têm sido levantados como possíveis facilitadores de transmissão da febre amarela. Alguns dizem respeito ao vírus, como sua quantidade ao início do ciclo e a sua virulência; outros correspondentes ao vetor, como o tamanho da população, longevidade, trofismo, número de picadas por dia, tempo de incubação do vírus no vetor, e sua capacidade vetorial; existem também fatores relacionados ao hospedeiro vertebrado: abundância, taxas de imunidade e sua suscetibilidade.[8]

Em 1986 foi feito o primeiro registro de *Aedes albopictus* no Brasil, no Rio de Janeiro. Ainda no mesmo ano, o vetor já foi encontrado em Minas Gerais e São Paulo e, um ano depois, no

Espírito Santo. Desde sua introdução no país, pode ser observada a crescente e rápida expansão do *Aedes albopictus*, sendo que até o ano de 2002 somente os estados do Amapá, Roraima, Acre, Tocantins, Piauí, Ceará e Sergipe ainda não haviam registrado sua ocorrência.[16]

20.2. Epidemia Atual

Desde julho/2014 vem ocorrendo um período de reemergência do vírus da febre amarela em regiões extra-amazônicas, com confirmação de casos humanos em Goiás, Pará, Mato Grosso do Sul, São Paulo. No mesmo período, epizootias de macacos foram confirmadas para febre amarela em: São Paulo, Goiás, Distrito Federal, Tocantins, Minas Gerais e Pará.[7]

Até o dia 26/01/2017, o Ministério da Saúde recebeu notificação de 550 casos suspeitos de febre amarela, 455 continuam em investigação, 72 foram confirmados. Dos 105 óbitos registrados, 40 foram confirmados. O estado com maior número de casos até então é Minas Gerais, porém, Espírito Santo, Bahia, São Paulo, Goiás, Mato Grosso do Sul também foram acometidos.[9]

O crescente número de casos suspeitos de febre amarela em Minas pode ter relação com a catástrofe ocorrida na cidade de Mariana, em 2015, de acordo com a bióloga da Fiocruz Márcia Chame. A hipótese foi levantada devido às cidades nas quais foram identificados casos de pacientes com sintomas da doença, muitas estão localizadas em região próxima do Rio Doce, acometido pelo rompimento da Barragem de Fundão, em novembro de 2015.[17]

Alterações bruscas no ambiente provocam impactos na natureza, incluindo macacos. O estresse causado pelo desastre, com diminuição da oferta de alimentos, torna os animais mais suscetíveis à infecção pelo vírus da febre amarela. Essa pode ser uma das razões que contribuíram para o início da epidemia, porém não o único.[17]

Além das ocorrências em Minas, também foram notificadas mortes de macacos no Espirito Santo, na cidade de Colatina, que está na região afetada pela tragédia de Mariana. Ainda não é possível comprovar que os macacos morreram por febre amarela. O Espírito Santo atualmente faz parte da área considerada livre de risco para a doença.[17]

Especialistas de diferentes localidades do Brasil estão investigando a relação entre o surto de febre amarela e o desastre ambiental ocorrido. Acredita-se que conhecendo mais sobre o assunto, a disseminação súbita do vírus poderia ser evitada.[18]

20.3. Risco de urbanização

A ocorrência de casos de febre amarela silvestre não causaria preocupações às autoridades sanitárias brasileiras, se não fosse o fato de existir, circulante em todo o território brasileiro, o *Aedes aegypti*. O vetor da forma urbana da doença foi erradicado do país em duas ocasiões, no ano de 1958 e em 1973. Porem, em 1976 começaram a aparecer frequentes reinfestações, provenientes de países da América Latina e do Norte. Essas infestações associadas à falta de recursos para combater o agente, permitiu sua expansão a todo território nacional. A concomitância de casos silvestres da doença e do vetor urbano faz com que tenhamos de conviver com o risco da urbanização da doença, fato que se vier a acontecer, causaria um verdadeiro caos na Saúde Pública Brasileira.[10]

Desde os anos 80, e principalmente nos anos 90, tem se registrado a reemergência da febre amarela em relação a número de casos na América, sendo notificados dezenas e centenas de casos anualmente. O Brasil é o terceiro país do continente em número de notificações de febre amarela, com cerca de 19% dos casos. Este crescimento ocorreu juntamente com a expansão do *Aedes aegypti* e epidemias de dengue no país, o que aumenta o risco de reurbanização da febre amarela.[6]

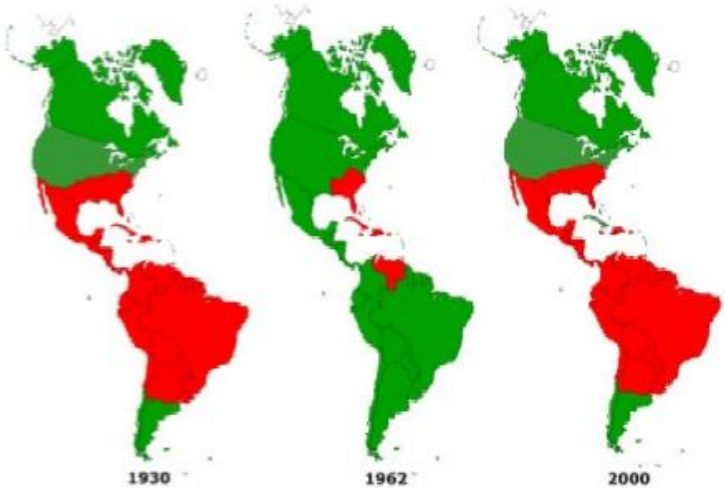


Figura 3. Distribuição do Aedes aegypti nas Américas: 1930, 1962 e 2000.[6]

Em contrapartida, o *Aedes. aegypti* apresenta-se distribuído em todo o território brasileiro, dentro e fora da área endêmica da febre amarela. Existe então a necessidade de se estudar o papel do vetor para determinar a susceptibilidade, sensibilidade e capacidade de transmissão da doença da população de *Aedes aegypti* que circula no Brasil.[6]

A questão da reurbanização é complexa, porém pouco estudada cientificamente. Portanto, não se pode provar a verdadeira susceptibilidade do *Aedes aegypti* ao vírus, qual o título virêmico capaz de infectar o vetor, assim como a capacidade do *Aedes albopictus* em servir como vetor de ligação entre o meio silvestre e o ciclo urbano. Outra incógnita gira em torno de quantos pacientes são necessários para infectar um número suficiente de vetores urbanos que seja capaz de iniciar e manter um ciclo autóctone, e quais os fatores associados à disseminação viral em áreas urbanas.[4]

21.CONCLUSÃO

Depois de realizada a revisão bibliográfica, pode-se concluir que existe um risco eminente de urbanização da febre amarela.

As mudanças climáticas influenciam aumentando a disseminação do vírus no território brasileiro para áreas antes consideradas indenes e com população susceptível contribuindo para o acontecimento de surtos da doença. Somando-se a isso, deve-se lembrar que o vetor urbano da febre amarela, o *Aedes aegypti*, encontra-se presente em todo o território nacional. Portanto, como estamos vivendo um período de surto no país, os indivíduos doentes, residentes em áreas urbanas, são potenciais precursores do ciclo urbano da doença.

Devido ao total descontrole sobre a população de *Aedes aegypti*, a medida mais efetiva para evitar a urbanização da doença é a vacinação em massa da população susceptível.

22.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2016;25(1):11-20.
2. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela, Brasília, 2004.
3. Saad LDC, Barata RB. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2016;25(3):531-540.
4. Vasconcelos PFDC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2002;5:757-766.
5. Vasconcelos PFDC. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. Revista de Saúde Pública. 2010;44:1144-1149.
6. Vasconcelos PFDC. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003;36(2):275-293.
7. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Recomendações Febre Amarela. Situação Epidemiológica no Brasil [acesso em 26 jan 2017]. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febreamarela.
8. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde.2011;2(1):11-26.
9. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Febre Amarela: Saúde atualiza casos e óbitos [acesso em 26 jan 2017]. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/27429-febre-amarela-saude-atualiza-casos-e-obitos.
10. Lima JTF. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 1985;1(3):377-384.
11. Albuquerque BC. Febre Amarela. In: Walter Tavares, Luiz Alberto Carneiro Marinho. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 451-456.
12. Figueiredo LUM, Fonseca BAL. Febre Amarela. In: Roberto Focaccia. Tratado de Infectologia. 3ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 389-398.
13. Romano APM, Ramos DG, Araújo FAA, et.al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2011;20(1):101-106.
14. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Vacinação Febre Amarela [acesso em 29 jan 2017]. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/427-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-amarela/l1-febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela.

15. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage na internet]. Viajantes Febre Amarela [acesso em 29 jan 2017]. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/427-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-amarela/l1-febre-amarela/10776-viajantes-febre-amarela.
16. Santos, RLCD. Atualização da distribuição de Aedes albopictus no Brasil (1997-2002). Revista de Saúde Pública. 2003;37(5):671-673.
17. Estadão. Saúde [homepage na internet]. Para bióloga, surto de febre amarela pode ter relação com tragédia de Mariana [acesso em 10/02/2017]. Disponível em http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,para-biologa-surto-de-febre-amarela-pode-ter-relacao-com-tragedia-de-mariana,10000100032.
18. Agência Brasil [homepage na internet]. Especialistas investigam relação entre febre amarela e degradação ambiental [acesso em 10/02/2017]. Disponível em http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-01/especialistas-investigam-relacao-entre-febre-amarela-e-degradacao-ambiental.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Convulsão na gravidez é sempre eclampsia?

Is convulsion in pregnancy always eclampsia?

Marcelle Caramêz da Costa

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – Unifeso – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Marcus José do Amaral Vasconcellos

TERESOPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Objetivo. O presente trabalho tem como objetivo esclarecer profissionais da saúde sobre a síndrome do vasoespasmo cerebral reversível como diagnostico diferencial em gestantes/puérperas que abrem quadro convulsivo sem a presença de hipertensão. É necessário que médicos saibam a importância de criar hipóteses diagnósticas em casos difíceis e compatíveis com o da síndrome do vasoespasmo caracterizada por quadro de severas cefaleias, crises convulsivas, com ou sem sintomas neurológicos, diferindo da vasoconstricção multifocal das artérias cerebrais pois desaparece em 03 (três) meses do pós-parto sem deixar sequelas. **Resultado**. O caso foi conduzido como eclampsia, mas a imaginologia realizada após o parto mostrou características focais das lesões de vasoconstricção. Essa síndrome é caracterizada por forte cefaléia com vasoconstricção reversível das artérias cerebrais, que acompanha várias patologias, e pode ser de início espontâneo ou acompanhada de "gatilho". Fisiopatologia desconhecida, sem sequelas, deixando relação direta com acidentes vasculares cerebrais ou hemorragias intracranianas. É chamada de síndrome de Call-Fleming, é um distúrbio

transitório na regulação do tônus de artérias cerebrais e, a hemorragia cerebral e a isquemia são as principais complicações. **Método**. A metodologia do presente estudo será a apresentação de caso acontecido na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clinicas de Teresópolis Costantino Ottaviano, além de revisão bibliográfica de alterações gestacionais. Inicialmente, o caso foi conduzido como eclâmpsia, porém, com os exames radiológicos solicitados após o parto, foi evidenciado que o mesmo continha características focais de lesões evidenciando vasoconstricção. **Conclusões.** Ao final do estudo, concluiu-se que a vasoconstricção cerebral segmentar reversível, apesar de ocorrência rara, não pode ser esquecida nos quadros de convulsões em gestantes/puérperas, mas nem sempre será eclampsia.

Descritores: eclampsia; síndrome do vasoespasmo cerebral reversível; convulsão; mortalidade materna.

ABSTRACT

Goal. The present work aims to clarify healthcare professionals about reversible cerebral Vasospasm syndrome as differential diagnosis in pregnant women/recent mothers that open frame roller without the presence of hypertension. It is necessary for doctors to know the importance of creating diagnostic hypotheses in difficult cases and compatible with Vasospasm syndrome characterized by severe frame headache, seizures, with or without neurological symptoms, differing from multifocal cerebral arteries vasoconstricção because it disappears in 03 (three) months of post-delivery leave no sequelae. **Result**. The case was conducted as eclampsia, but Imaging performed after childbirth showed characteristics of focal lesions of vasoconstricção. This syndrome is characterized by strong headache with reversible vasoconstricção of the cerebral arteries, accompanying various diseases, and can be spontaneous or start accompanied by "trigger". Pathophysiology unknown, no sequels, leaving direct relationship with stroke or intracranial bleeding. Is called Call-Fleming syndrome, is a transient disorder in regulating the brain artery and tone, the cerebral hemorrhage and ischemic stroke are the main complications. **Method**. The methodology of this study will be the presentation of case happened in the intensive care unit of the Hospital das Clinicas of Teresópolis Costantino Ottaviano, in addition to literature review of gestational changes. Initially, the case was conducted as eclampsia, however, with radiological examinations requested after delivery was evidenced that it contained features of focal lesions showing vasoconstricção. **Conclusions**. At the end of the study, it was concluded that the vasoconstricção segmental reversible cerebral, despite rare occurrence, cannot be forgotten in the frames of convulsions in pregnant women/recent mothers, but not always be eclampsia.

Key words: eclampsia; reversible cerebral Vasospasm syndrome; seizure; maternal mortality.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do vasoespasmo cerebral reversível (Síndrome de Call Fleming) foi primeiramente descrita na literatura médica em 1960, sendo que os primeiros relatos foram observados no período de pós-parto, e a princípio relacionadas com utilização dos derivados do ergot utilizados para contrair o útero puerperal. A história era sempre a mesma: cefaleia severa sem manifestações de hemorragia cerebral e/ou achados histopatológicos com vasoconstriação das artérias cerebrais ([1,2]).

Em 1988, Gregory Call e Marie Fleming descreveram uma série de 4 casos unicamente com manifestações clínicas e radiográficas, com o principal caráter de reversibilidade. Neste momento aparecia a síndrome de Call-Fleming ([2]).

O seu processo fisiopatológico permanece mal compreendido. Nos estudos anatomopatológicos em casos fatais, foram apenas observadas alterações focais mínimas na parede arterial, favorecendo uma vasoconstricção funcional em detrimento de um processo inflamatório/vascular. ([1,2]).

Alguns dos casos que ocorrem no puerpério são considerados iatrogênicos, mas comumente associados à administração de bromocriptinas, simpaticomiméticos, triptanos e inibidores seletivos da receptação da serotonina ([3,4])

A síndrome de vasoconstricção reversível cerebral (RCVS) é caracterizada por cefaleias de forte intensidade, crises convulsivas, com ou sem sintomas neurológicos, e difere claramente da vasoconstricção multifocal das artérias cerebrais, pois esta apresenta resolução espontânea com 3 meses do parto. Estas manifestações são reflexo a distúrbios transitórias na regulação do tônus destas artérias. No entanto a hemorragia cerebral e a isquemia são as principais complicações desta patologia([3,2]).

Em 2007, Calabrese et al. ([5]) propuseram que a sigla RCVS agrupasse uma série de diagnósticos, que serviam como diagnóstico diferencial, como pode ser visto no Quadro 1. Desde então uma larga série de casos vêm sendo apresentados.

QUADRO 1 – Diagnósticos compatíveis com uma síndrome de vasoconstricçõa reversível cerebral (RCVS) segundo Calabrese et al. ([5])

- Vasculite isolada benigna cerebral
- Angiopatia benigna cerebral aguda

- Vasoconstriação cerebral segmentar cerebral
- Síndrome de Call-Fleming
- Pseudovasculite do sistema nervoso central
- Angiopatia benigna do sistema nervoso central
- Angiopatia pós-parto
- Angeite enxaquecoide
- Enxaqueca por vasoespsmo
- Vasculopatia cerebral
- Infarto por vasoespesmo em enxaqueca fatal

A RCVS foi registrada em pessoas entre 10 e 76 anos, com pico de incidência em 42 anos, sendo mais comum em mulheres. Apesar de ter uma incidência desconhecida, não é tão rara assim, e a primeira grande série foi descrita com 67 pacientes ao longo de 3 anos na mesma instituição. As maiores séries foram publicadas na Ásia, Europa e América do Norte ([6]).

As manifestações clínicas são caracterizadas pela cefaleia em trovoada que na maior parte das vezes é o primeiro sintoma, às vezes a única manifestação, simulando a rotura de um aneurisma, durando em média 1-3 horas. Grito de dor, agitação, confusão e colapso podem aparecer, mas sempre relacionados a forte cefaleia. Pode ser uni ou bilateral, e acompanhada de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia ([7]).

Um único episódio é possível, mas usualmente, em média, acontecem 4 ataques no prazo de um mês. Uma cefaleia moderada pode persistir entre as exacerbações, desencadeadas por simples fatos da vida cotidiana (banho, tosse, estresse, etc). Raramente estes episódios deixam sequelas como hemiplegia, afasia, cegueira cortical ([6]).

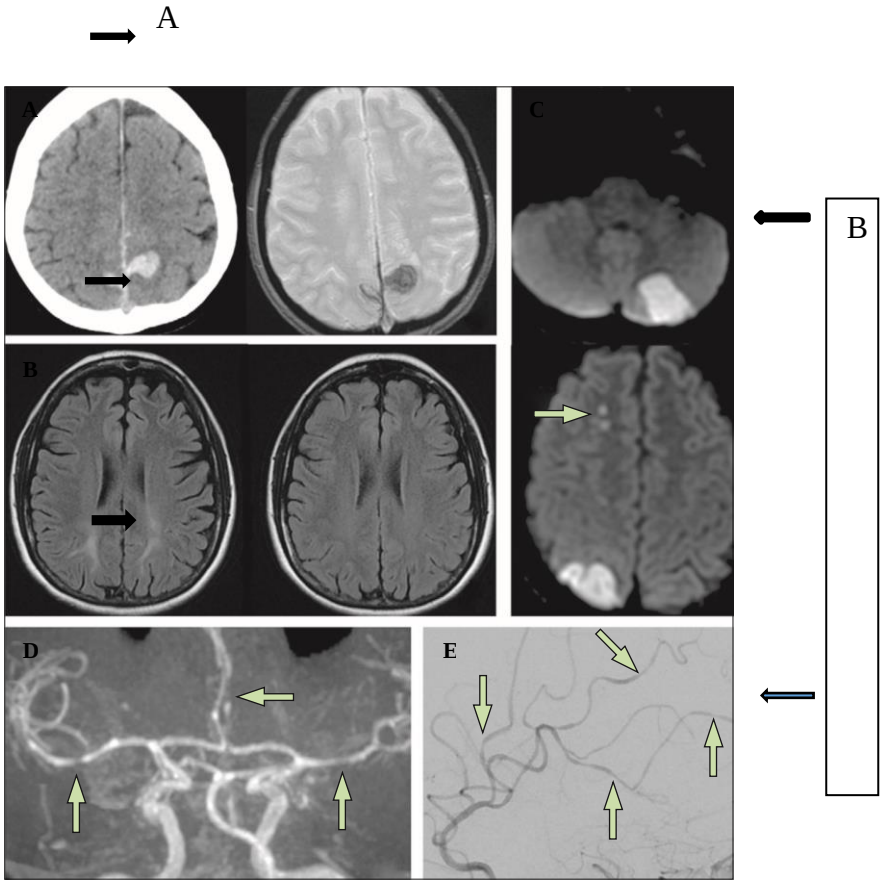
O exame físico é normal, exceto quando a RCVS é associada a encefalopatias reversíveis como a eclâmpsia, choque séptico ou outras desordens severas e previsíveis. Um terço das pacientes apresentam elevação da pressão arterial ([7]).

Os exames laboratoriais sanguíneos, geralmente são normais nos valores hematimétricos e da função renal. Os que se alteram estão relacionados com uma doença de base que precede a RVCS. Fatores reumatoides normais ([8]).

Quando discutimos os exames de imagem, os angiogramas, na sua maioria, se mostram normais, apenas com áreas difusas de vasoconstricção. Quando aparecem, são na forma de hemorragia subaracnóidea, hemorragia cerebral e infartos cerebrais, além de um reversível edema. Chen et al ([9]) usaram a hemorragia como um critério de exclusão no diagnóstico de RCVS. Já na França uma série de 89 pacientes com cefaleia como único sintoma, a ressonância magnética mostrou hemorragia em 25% dos casos, e uma

encefalopatia reversível em 8% ([10]). As imagens são mostradas na Figura 1 e foram retiradas do trabalho acima descrito.

FIGURA 1 – Imagens na ressonância magnética em pacientes com episódio único de cefaléia (RCVS) segundo artigo citado na referencia ([10]) D



C

(A) tomografia mostrando hematoma bilateral occiptal com hemorragia subaracnóidea inter-hemisférica;

(B) ressonância mostrando áreas de hiperfluxo cortical e sub-cortical com reversão total;

(C) ressonância com infarto em área cerebelar esquerda e em área occipital direita;

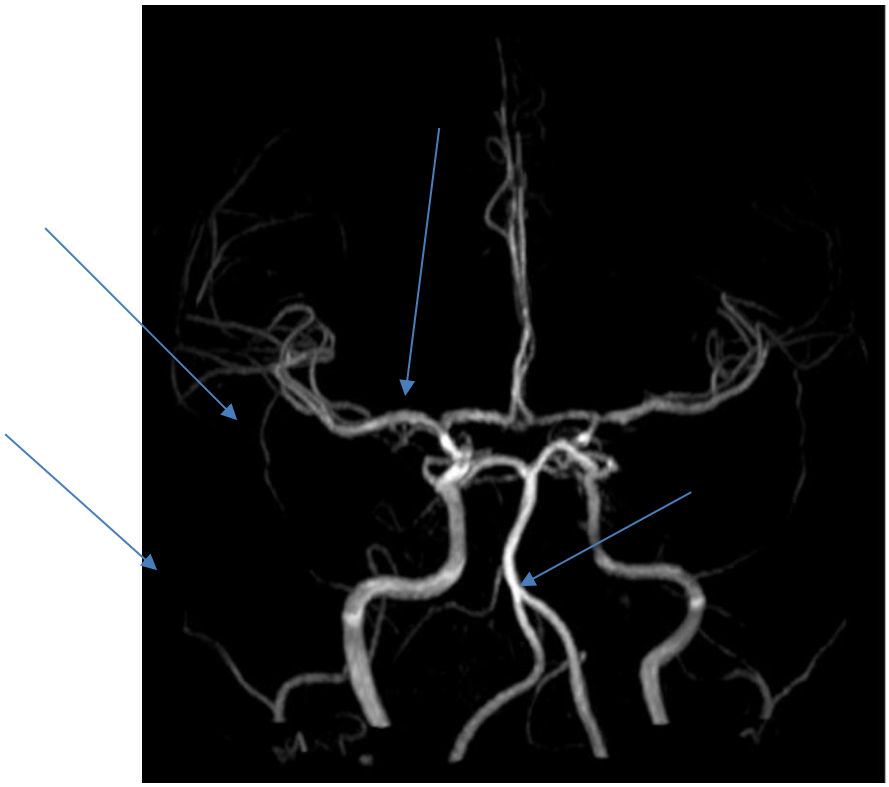
(D) artérias cerebrais média e anterior;

(E) angiograma transfemural com vasoconstricção na artéria cerebral anterior. O exame dois meses após foi normal.

O exame de imagem mais significativo é a angiografia, pois são capazes de mostrar as estenoses arteriais multifocais, potenciais complicações deste vasoespasmo arterial, como hemorragias parenquimatosas ou subaracnóideas, enfartes e edema, este exame deve mostrar vasoespasmo em mais de uma (1) artéria e pode afetar tanto a circulação anterior quanto a posterior. ([2]).

A Figura 2 representa uma arteriografia com várias estenoses provocadas pela vasoconstricção da RVCS.

FIGURA 2 – Arteriografia cerebral que mostra as áreas de vasoespasmo multifocais ([2])



Ainda no tópico imagem, a ultrassonografia cervical é normal na maioria dos casos, enquanto o doppler transcraniano pode ser útil. A velocidade de fluxo na artéria

cerebral média é normal durante os primeiros dias após início dos sintomas, mas aumenta com 03 (três) semanas de duração dos sintomas ([11]).

Em dois terços dos casos, a RCVS começa durante a primeira semana logo no pós-parto, principalmente após gestação normal, ou quando precedida de uma pré-eclâmpsia grave ([12]). Pelo menos um terço dos pacientes foram submetidos a vasoconstrictores durante uma anestesia peridural e raquidiana ([13]). Outros fatores muito encontrados são a inibição da lactação, a hemorragia pós-parto e a depressão. Alguns autores atribuem à queda brusca estrogênio/progesterona como responsável por esta síndrome ([14]).

O tratamento mais encontrado na literatura é a nimodipina –é um medicamento que age nas células nervosas, utilizado para profilaxia e tratamento das deficiências neurológicas isquêmicas causadas por espasmos dos vasos cerebrais. Autores citam uma mortalidade < 1% com esta conduta, porém o melhor tratamento é a retirada do fator que estaria precipitando o início desse quadro. ([15])

A anemia falciforme, pelo ponto de vista neurológico, pode causar acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios. A causa da doença é uma mutação pontual no gene beta da globina, em que há a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para GTG, resultando na troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição número seis do gene, esta alteração isolada faz com que a hemoglobina anormal resultante, a hemoglobina S (HbS), aumente a viscosidade sanguínea em consequência da presença da deformação na membrana dos glóbulos vermelhos do sangue. Quando diminui o oxigênio na circulação, os glóbulos vermelhos como a hemoglobina S adquirem forma de foice, perdendo a mobilidade e ficam mais rígidos, dificultando a passagem pelos vasos sanguíneos, impededindo a circulação normal do sangue e oxigênio para os tecidos e órgãos. Fatores próprios do eritrócito, hemólise, inflamação, atividade endotelial e alterações de fatores vasoativos parecem ter importante papel no desencadeamento de fenômenos vaso-oclusivos ([16]).

Este autor conclui que são duas as principais manifestações clínicas da polimerização da HbS: a vaso-oclusão e a anemia hemolítica. Estas são as premissas que os obstetras devem ter em mente quando estiverem no pré-natal de uma mulher portadora da alteração genética da anemia falciforme.

Diante das explicações com fundamentação clinica e teórica foi levantada hipóteses diagnosticas, descritas acima, que se enquadraram perfeitamente no episódio que motivou

este trabalho de conclusão de curso. Estes quadros interferem na psicoafetividade, no raciocínio e no rendimento diário do paciente. ([17]).

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi relatar um caso de uma paciente acontecido no HCTCO no qual a mesma foi internada com quadro de crise convulsiva, sem alterações de pressão arterial ao longo do processo, o que nos levou as principais hipóteses para o diagnóstico diferencial desta situação clínica. Após uma revisão da síndrome do vasoespasmo cerebral reversível, foi possível enquadrar o quadro apresentado pela paciente nesta síndrome.

3. METODOLOGIA

Este trabalho constou de três fases de pesquisa nos principias mecanismos de busca na internet: PuBMed, Bireme, Lilacs e Periódicos CAPES. Primeiramente uma atualização na síndrome de vasoconstricção cerebral reversível que pode acometer a puérpera na primeira semana pós-parto.

Em segundo lugar procuramos atualizar os conhecimentos na anemia falciforme e na pré-eclâmpsia grave, com finalidade de possível diagnóstico diferencial com SCVS.

Para isso foram utilizados os unitermos: pré-eclâmpsia grave, anemia falciforme, gravidez, síndrome de vasoconstricção cerebral reversível em artigos nos últimos 10 anos. A preferência foi de série de casos ou de relato de casos que permitiram uma comparação.

4. RELATO DO CASO

Em 20 de novembro de 2015, a paciente AFA de 19 anos foi internada na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT) com idade gestacional de 34 semanas, e informando mais tarde ser portadora de anemia falciforme. Seu grupo sanguíneo A positivo, e em seu cartão de pré-natal mostrava somente 4 consultas. Como rotina de internação o VDRL e o HIV (Elisa) eram negativos. A última ultrassonografia

obstétrica, e única, foi compatível com 32 semanas com data de realização em 11 de novembro de 2015.

No momento da internação encontrava-se torporosa, sem interagir com o examinador, trazida por familiares que informavam que ela " tinha tido um ataque em casa ". No momento da internação a paciente apresentou convulsões clônicas e a pressão arterial era de 160/110 mmHg. Após esta segunda convulsão a paciente informou que acordou neste mesmo dia com cefaleia bitemporal de forte intensidade, associada a amaurose bilateral e com um episódio de vômito. O importante do caso é que a paciente negava qualquer episódio de hipertensão na gestação.

A paciente foi imediatamente internada no Centro de Tratamento Intensivo do HCT, e solicitada uma tomografia computadorizada de crânio, que não mostrou alterações dignas de nota. A pressão arterial passou a se fixar em níveis não muito elevados.

Na internação em unidade intensiva foi prescrito para paciente: Omeprazol, Heparina de baixo peso molecular - 40mg/dose diária/SC, iniciou esquema com Sulfato de Magnésio endovenoso em bomba de infusão, Dexametasona - 6 mg/IM/12 em 12 horas, Cefazolina - 1 grama/EV/6 em 6 horas, porem, como as convulsões continuaram, a equipe optou em introduzir o Hidantal na dose de 1 grama / 500 mL de soro.

No dia seguinte, persistia a cefaleia, a desorientação e a amaurose mas sem torpor. Porem o resultado da Ultrassonografia mostrava oligodramnia e seus exames cursavam elevação das enzimas hepáticas (desidrogenase láctica = 1.913 UI), com o possível diagnóstico de pré-eclâmpsia grave (síndrome HELLP), foi indicada a cesariana de urgência, com a concordância da Unidade de Emergência da Neonatologia, que transcorreu sem anormalidades e o recém-nato nasceu com cerca de 2000 gramas, com boas condições de vitalidade (APGAR 7/8).

Entre os dias 22 e 25 de novembro a paciente permaneceu apresentando crises convulsivas, e a prescrição foi mantida com Heparina e Hidanta, porem, no dia 25 foi realizada uma troca de anticonvulsivante, sendo prescrito o Diazepan e o Gardenal - 50 mg/IM/12 em 12 horas, sendo ainda acrescido a nimodipina - 2 comprimidos/30 mg/dia).

As convulsões cederam e a amaurose só regrediu dois dias após, a paciente foi apresentando melhora progressiva do quadro e evidenciando aos exames físicos, neurológicos e laboratoriais que não havia qualquer sequela deixada pelo quadro inicial. Uma nova tomografia foi realizada, idêntica à primeira: sem anormalidades. Uma ressonância magnética craniana e outra orbital também foram normais, com isso a

paciente teve alta da unidade intensiva e retornou à maternidade em 29 de novembro e a alta foi concedida no dia 03 de dezembro com orientações para acompanhamento do quadro neurológico e da anemia falciforme.

Para a apresentação deste trabalho de conclusão de curso, foi solicitada assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido, e a concordância da própria paciente foi obtida.

5. DISCUSSÃO

Edlow et al (18) em 2013, publicaram taxas de mortalidade por distúrbios neurológicos no mundo: acidente vascular isquêmico (11/100 00 partos); hemorragia intracraniana (3,7/100.000 partos); hemorragia subaracnóidea (2,4/100.000 partos) e trombose venosa sinusal (0,7 a 24/100.000 partos). Estes autores ainda citam que o acidente vascular encefálico estaria mais relacionado com a idade materna avançada, hipertensão, desidratação, lúpus, trombofilia, anemia falciforme, cardiopatia materna e diabetes mellitus ([18]).

As emergências neurológicas mais comuns na gestação incluem a cefaleia aguda, as convulsões, a encefalopatia hipertensiva, a alteração mental e o déficit neurológico agudo. A amaurose, diplopia, escotomas podem acontecer na enxaqueca hormonal grave, na pré-eclâmpsia, na apoplexia pituitária e na RVCS. Os autores lembram que a hemorragia cerebral, em países desenvolvidos ou não, são responsáveis por 20% das mortes maternas no mundo ([15]).

A SCVS, entidade clínica caracterizada por forte cefaleia acompanhada de vasoconstricção reversível das artérias cerebrais, acompanha várias patologias, e pode ser de início espontâneo ou acompanhada de um “ gatilho “ que se repete. De fisiopatologia desconhecida, na maioria das vezes sem sequelas, deixando alguns casos com uma relação direta com acidentes vasculares cerebrais ou hemorragias intracranianas.

O mais importante nesta síndrome, é que se o diagnóstico for feito com rapidez e segurança, a paciente deixará de realizar inúmeros exames complementares, evitando invasões desnecessárias e custo mais elevado no tratamento. No entanto, em contrapartida, o diagnóstico pode mascarar uma série de complicações graves do sistema nervoso central ([1]).

O quadro 1 resume o seguimento para se chegar ao diagnóstico da RCVS ([19]).

QUADRO 1 – Criterios diagnósticos para a RCVS (19)

CRITÉRIOS
Cefaleia aguda e severa, com ou sem sinais e sintomas neurológicos
Ciclo único com recrudescimento 1 mês depois
Nenhuma evidencia de aneurisma
Liquor com proteínas, leucócitos e glicose normais
Vasoconstricção multifocal na angiografia tomográfica ou na ressonância
Tomografia normal no máximo 12 semanas após episódio
Ausência de aterosclerose ou aneurisma neste momento

Portanto o clínico e o radiologista devem ter a RCVS sempre em sua mente ao lidar com pacientes com cefaleia de forte intensidade, sem imagens sugestivas de hemorragias ou dano cerebral.

Para que possamos discutir melhor o caso por nós acompanhado, procuramos na bibliografia alguns outros casos relatados sobre o tema.

Rodrigues et al. ([2]) publicaram em Portugal o caso de uma puérpera com 36 anos, com antecedentes de enxaqueca com aura, aplasia medular adquirida não imune, um abortamento espontâneo no primeiro trimestre da gestação e história familiar de um aneurisma (na mãe). Na gestação aconteceu anemia que necessitou de transfusão no segundo trimestre, mas sem qualquer alteração de aumento de pressão arterial.

No terceiro dia após o parto cesariano, iniciou cefaleia occiptal súbita, de intensidade crescente, associada a alteração de linguagem e diminuição de força nos membros direitos. Internada na Unidade de Terapia Intensiva com afasia e hemiplegia. Tomografia computadorizada com hematoma cerebral, sem alterações na angiografia naquele momento. Este exame foi repetido 8 dias após e já mostrou múltiplas estenoses segmentares envolvendo artérias intracranianas de grande e médio calibre, sugerindo a

RCVS. Todos os demais exames foram normais. Instituído tratamento com Nimodipina e hipervolemia controlada.

No 12º dia de internação apresentou crise parcial complexa com perda de contato, postura tônica do membro superior direito com alterações no eletroencefalograma. Medicada com Levetiracetam e Prednisolona. Uma ressonância cerebral no 19º dia revelou enfarto agudo em território da artéria pericalosa direita. Este fato justificou a realização de angiotomografia cerebral que revelou redução difusa do calibre das artérias cerebrais de médio e pequeno calibre, afastando o tratamento endovascular. O tratamento clínico foi continuado.

Sete meses após, sob tratamento fisioterápico, a paciente mantinha a afasia com melhora da hemiplegia, e uma angiotomografia cerebral com 5 meses do início do quadro já era normal.

Os autores mesmo considerando a RCVS de ocorrência rara, relataram que acidentes vasculares cerebrais no puerpério, podem apresentar cursos desfavoráveis com rápida progressão do vasoespasmo arterial e acreditam que uma vigilância clínica e imunológica intensa é fundamental para detecção precoce de eventuais deteriorações secundárias.

Em relação à anemia falciforme, a literatura é quase unanime em distinguir muito bem a RSCV de uma crise falcêmica. Os traços que podem ser considerados semelhantes, são destruídos por outras características que afastariam esta possibilidade.

A análise crítica que podemos fazer para o caso clínico em tela, foi que o primeiro raciocínio que se fez, ao nosso ver acertado, foi tratá-la como uma eclampsia em sua terceira crise, sendo que a primeira não foi presenciada por nenhum profissional de saúde.

No entanto o fato da crise se tornar duradoura, e consequentemente a troca do anticonvulsivante em duas oportunidades, permitia o desenrolar de dois raciocínios possíveis: ou um quadro hemorrágico grave ou a RCVS. As imagens solicitadas permitiram a segunda hipótese, e somente no 4º dia de internação foi introduzida a nimodipina. Com esta conduta o quadro começou a apresentar remissão para posterior alta.

6. CONCLUSÃO

A vasoconstricção cerebral segmentar reversível, apesar de ocorrência rara, não pode sair do universo dos possíveis diagnósticos de puérperas com convulsões. Existe uma tendência muito grande em se aceitar que sempre será uma manifestação eclâmptica.

Na presença de imagens cerebrais normais, principalmente na ausência da hemorragia é necessário pensar na possibilidade de síndrome segmentar.

A droga de escolha para tratar a RCVS é a nimodipina, bloqueador de canal de cálcio, prescrito em sua forma oral. Devemos sempre nos lembrar da hidratação da paciente de forma correta.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de estar concluindo o meu sonho.

Aos meus pais pelo amor incondicional e por não medirem esforços para que eu pudesse chegar a este momento, essa vitória é de nossa.

Ao meu companheiro de vida Mauro, pelo amor, companheirismo e dedicação, você é parte fundamental dessa conquista.

Ao meu orientador Marcus José do Amaral Vasconcellos pelo suporte, incentivo e apoio irrestrito para confecção deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. Am J Neuroradiol. 2015;15:10.3174/ajnr.A4214

2 – Rodrigues T, Loureiro R, Samões R et al. Síndrome Vascular Cerebral Reversível: uma causa importante de acidentes vasculares cerebrais no puerpério. Acta Med Port.2014;27(4):515-18.

3 –Ducros A. Emergency Headache Centre, Head and Neck Clinic, Lariboisière Hospital, Paris, France. Lancet Neurol 2012; 11: 906–17

4 – Ministério da Saúde. Manual da Gestação de Alto Risco.2009

5 - Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007; 146: 34–44.

6 - Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. Neurology 2002; 58: 130–33.

7 - Nowak DA, Rodiek SO, Henneken S et al. Reversible segmental cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome): are calcium channel inhibitors a potential treatment option? Cephalalgia 2003; 23: 218–22.

8 - Headache classifi cation subcommittee of the International Headache Society. The international classifi cation of headache disorders. Cephalalgia 2004; 24: 1–160.

9 - Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? Neurology 2006; 67: 2164–69.

10 - Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a prospective

series of 67 patients. Brain 2007; 130: 3091–101.

11 - Chen SP, Fuh JL, Chang FC et al. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol 2008; 63: 751–57.

12 - Geocadin RG, Razumovsky AY, Wityk RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA. Intracerebral hemorrhage and postpartum cerebral vasculopathy. J Neurol Sci 2002; 205: 29–34.

13 - Noskin O, Jafarimojarrad E, Libman RB, Nelson JL. Diff use cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome) and stroke associated with antidepressants. Neurology 2006; 67: 159–60.

14 - Noskin O, Jafarimojarrad E, Libman RB, Nelson JL. Diff use cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome) and stroke associated with antidepressants. Neurology 2006; 67: 159–60.

15 – KalpalathanK, Dilip R, Karnad MD et al. Critical Illness in Pregnancy. Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and puerperium.

16 – Figeuriredo MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínca da anemia falciforme. Ver Bras Hematol Hemoterap.2007;29(3):215-7.

17 – Nunes S, Miranda DL, Reis At et al. Complicações neurológicas em anemia falciforme: avaliação neuropsicológica do desenvolvimento com o NEPSY. Ver Brs Hematol Hemoter. 2014;36:71-89Chest.2015;148(5):1333-45.

18 – Edlow JÁ, Caplan LR, O'Brien K et al. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. Lancet Neurol.2013;12(2):175-85.

19 – Ministerio da Saúde do Brasil. Coordenação Política Nacional de Sangue e Hemoderivados, 2006. Brasilia.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Síndrome da Hiperestimulação Ovariana

Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Marcello A. S. Barbosa

Trabalho apresentado como requisito

Para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

- UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof Carlos Pereira Nunes

Teresópolis-RJ

2017

RESUMO

Introdução: A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) é rara, sendo considerada uma complicação iatrogênica. Em uma minoria de mulheres que se propõe ao tratamento, a síndrome é quase exclusivamente ocasionada por técnicas de reprodução assistida e outros tratamentos de infertilidade, resultante pela estimulação ovariana exacerbada, determinada pela administração exógena do uso de hormônios, especialmente a gonadotrofina coriônica humana (hCG).

Objetivo: O objetivo deste trabalho é proporcionar uma visão geral sobre a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), com base nas revisões literárias, dando ênfase em mulheres após administração exógena do uso de gonadotrofina coriônica humana (hCG).

Metodologia: Análise de revisão bibliográfica em literatura nacional e internacional utilizando dados da Scielo, PubMed, Cochrane, Guideline da Royal College of Obstreticians e Gynaecologists de artigos publicados nos últimos 17 anos.

Conclusão: Após a revisão bibliográfica podemos concluir que a Síndrome da Hiperestimulação Ovariana pode ser uma consequência da reprodução assistida, aumentando as taxas de morbidade e mortalidade.

Descritores: Síndrome de Hiperestimulação Ovariana, gonadotrofina coriônica humana (hCG), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

ABSTRACT

Introduction: The Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) is rare, being considered a complication iatrogenic. In a minority of women who proposes to treatment, the syndrome is almost exclusively caused by assisted reproductive techniques and other treatments for infertility, resulting from ovarian stimulation, caused by exogenous administration of the use of hormones, especially the human chorionic gonadotropin (hCG).

Objective: The objective of this work is to provide an overview of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), based on literary reviews, with emphasis on women after exogenous administration of human chorionic gonadotrophin (hCG).

Methodology: Bibliographical review analysis in national and international literature using data from Scielo, PubMed, Cochrane, Guideline of the Royal College of Gynaecologists and Obstreticians of articles published in the last 17 years.

Conclusion: After the literature review we can conclude that the Ovarian Hyperstimulation Syndrome may be a consequence of assisted reproduction, increasing the rates of morbidity and mortality.

Keywords: Ovarian Hyperstimulation Syndrome, human chorionic gonadotropin (hCG), vascular endothelial growth factor (VEGF).

INTRODUÇÃO

A síndrome de hiperestimulação ovarina (SHEO) é causada em quase sua totalidade por técnicas de reprodução assistida, devido principalmente a administração exógena de gonadotrofina coriônica humana (hCG) para tratamentos de infertilidade. Também em casos mais raros, pode-se desenvolver a SHEO após o uso de citrato de clomifeno para indução da ovulação. Suas manifestações se dão especialmente pelo aumento da permeabilidade vascular, levando a paciente a quadros clínicos leves até mais severos. Passa a ocorrer passagem de líquido rico em proteínas do espaço intravascular para o terceiro espaço, podendo resultar em ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, além de hemoconcentração e consequentemente aumentando o risco de trombose. Sendo este último levando a morbidade potencialmente grave.[1]

A SHEO está mais susceptível em mulheres com idade inferior de 30 anos, portadoras de ovário policístico, uso de hCG entre outros como níveis séricos aumentados de estradiol e com histórico anterior da síndrome de hiperestimulação anterior.[2]

O diagnóstico se baseia na história recente de estimulação ovariana, além do quadro clínico apresentado pela paciente e exames complementares, como os laboratoriais e de imagens. Através disto, classifica a paciente de acordo com a gravidade, variando em leve, moderada, grave e em algumas literaturas até crítica[2]

O tratamento depende do quadro da paciente, sendo avaliado a categoria de gravidade. Mulheres que se encontram em critérios clínicos leve de SHEO, podem ser acompanhadas em ambulatórios. Porém, aquelas que apresentam gravidade moderada e grave devem receber tratamento hospitalar para hidratação e observação intravenosa [1,2]

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é proporcionar uma visão geral sobre a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), com base nas revisões literárias, dando ênfase em mulheres após administração exógena do uso de gonadotrofina coriônica humana (hCG).

METODOLOGIA

O método utilizado foi a revisão sistemática da literatura. Foram pesquisados artigos no intervalo dos anos 2000-2017, sendo selecionados as 13 principais referências. A estratégia de busca inclui as palavras-chave definidas pelo autor: “síndrome de hiperestimulação ovariana”, “gonadotrofina coriônica humana (hCG)” e “fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)”. Foram analisados em literatura nacional e internacional utilizando dados da Scielo, PubMed, Cochrane, Guideline da Royal College of Obstreticians e Gynaecologists.

DISCUSSÃO

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) é rara, sendo considerada uma complicação iatrogênica. Em uma minoria de mulheres que se propõe ao tratamento, a síndrome é quase exclusivamente ocasionada por técnicas de reprodução assistida e outros tratamentos de infertilidade, resultante pela estimulação ovariana exacerbada, ocasionada pela administração exógena do uso de hormônios, especialmente a gonadotrofina coriônica humana (hCG). Pode-se dizer que o desenvolvimento da síndrome está associado mais a morbidade, que a própria mortalidade. E que a incidência em casos de moderada a grave, variam entre 3 – 8%. [1,3,4,5]

Principais características da SHEO é o aumento da permeabilidade vascular e o alargamento de tamanho dos ovários. A alteração vascular é um evento crítico, resultante em mudança de líquido intravascular para o terceiro espaço, ocasionando um desenvolvimento clássica da SHEO. Durante esse processo, há evidências de elevação da secreção de mediadores inflamatórios e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), além de ativação dos níveis de renina-angiotensina. O VEGF é provável que seja dependente de atuação do hCG; sendo este último um eficiente estimulador para células da granulosa. [1,3,6,7]

Raríssimas vezes se observa o desenvolvimento da síndrome de hiperestimulação ovariana após o tratamento com citrato de clomifeno ou a partir de uma ovulação espontânea. [1,7]

Apenas mulheres em idade reprodutiva podem desenvolver SHEO. Sua epidemiologia depende dos fatores de risco da paciente, achados ultrassonográficos, laboratoriais além de outros como o manejo em que foi feito a estimulação ovariana e sua concepção. Acredito que a falta de divisão concreta, internacionalmente acordada, dificulta a organização para uma classificação mais clara em relação aos riscos e sua incidência, já que não é obrigatório a comunicação para os casos leves e moderados. Logo para relatar as porcentagens que evolui de forma leve, moderada, grave e para outras fontes até crítica, o torna algo impossível devido as divergências literárias.[1,8]

Em sua maioria a síndrome de hiperestimulação ovariana cursa com sintomas autolimitados, que se resolve espontaneamente em média de 10 a 14 dias. Porém, os sintomas podem prolongar, além de surgir e persistir com um amplo aspecto de manifestações clínicas. [1,9,10]

Existem diversos fatores que aumentam os riscos de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovariana. O qual incluem:

- IDADE: idade menor que 30 anos, uma vez que essas pacientes tem maior número de folículos recrutável e uma maior densidade de receptores de gonadotrofinas
- OVÁRIO POLICÍSTICO: ovário policístico ou alta contagem de folículo antral basal na ultrassonografia;
- hCG OPOSIÇÃO A PROGESTERONA: uso de hCG em oposição a progesterona para suporte de fase lútea após fertilização in vitro
- ALTOS NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRADIOL: o rápido aumento ou níveis séricos elevados de estradiol, acredita ser um fator de risco independente para SHEO, tornando mais uma consequência fisiológica do ovário funcionante, o mesmo se pensa para o grande número de ovócitos recuperados
- HISTÓRIA PRÉVIA: história anterior de síndrome de hiperestimulação ovariana
- ALTOS NÚMEROS DE FOLÍCULOS: grande número de pequenos folículos pilosos (8 a 12) visto na ultrassonografia ovariana durante a simulação
- GRAVIDEZ PRECOCE E BAIXO PESO.[1,2,3,11]

Sua fisiopatologia não é tão explícita nas literaturas, porém as mais explicativas acreditam que está relacionada a peptídeos vasoativos liberados a partir das células da granulosa de hiperestimulação ovariana. Estes mediadores vasoativos dos ovários alargados e hiperestimulados como estradiol, prolactina, histamina, fator de necrose tumoral alfa, endotelina 1, fator de crescimento semelhante a insulina I e interleucina-6 além do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) aumentam a permeabilidade vascular. Entendem que este último estimulado pelo hCG na granulosa, seja o mais convincente como mediador pela alteração da permeabilidade, agindo nos receptores endoteliais e se correlacionando com a severidade da SHEO. [1,2,6]

Ovários hiperestimulados, também acarreta uma secreção de um líquido rico em proteínas, o fluido folicular com elevações nos níveis de pró-renina e renina ativa. Esse processo é mediado pela angiotensina II e VEGF com consequente alterações na permeabilidade vascular. [6]

No entanto, tais alterações leva a passagem dos fluídos do espaço intravascular para o terceiro espaço com acúmulo de líquidos, podendo acometer o peritônio e cavidade torácica. Como consequência podem evoluir para ascite, derrame pleural e derrame pericárdico, em conjunto com a queda de volume intravascular e hemoconcentração, causando aumento do risco de trombose, além de disfunção hepática e renal, devido a diminuição da perfusão.[1,2,3,6]

O tromboembolismo pode ocorrer em associação com a SHEO, levando a morbidade potencialmente grave. Isso se dá além da hemoconcentração, como devido ao hiperestrogenismo induzindo a hipercoagulabilidade, afetando fatores de coagulação e fibrinólise. [1]

A forma mais comum de desenvolver SHEO é através da administração de gonadotrofinas exógenas para tratamento de infertilidade. No entanto, o desenvolvimento da síndrome por ovulação espontânea, é mais frequente em pacientes com síndrome do ovário policístico, hipotireoidismo, gestação gemelar e doença molar. [12]

A classificação da SHEO se baseia na gravidade da doença, sendo observado através do quadro clínico, sintomas, exames laboratoriais e de imagens. São divididas em leve, moderada e grave. Porém alguns artigos consideram a fase crítica também.[7]

Segundo estudos existem sete classificações com base na gravidade. São as: Rabau (1967), WHO (1973), Schenker (1978), Schwartz (1981), Golan (1989), Navot (1992) e Risk (1999). Também relatam que embora muitos desses estudos tenha sido desenvolvido há bastante tempo, ainda são válidos e podem ser utilizados na prática clínica. Considerando a classificação de Golan a mais popular, que se baseia na divisão em três categorias de gravidade (leve, moderada, grave) e subdividas em cinco graus.[1,7]

A classificação de Golan se faz da seguinte maneira:

*Leve:

Grau 1: distensão abdominal e desconforto.

Grau 2: recursos do grau 1, mais náuseas e vômitos e/ou diarreia; ovários são alargada de 5 a 12 cm.

*Moderada:

Grau 3: recursos do grau 2, mais ultrassonografia com evidência de ascite.

*Grave:

Grau 4: recursos do grau 3, mais evidência clínica de ascite e/ou hidrotórax e dificuldades de respirar.

Grau5: recursos do grau 4, mais hemoconcentração, aumento da viscosidade do sangue, anormalidades de coagulação e diminuição da perfusão renal. [7,13]

O diagnóstico se baseia na investigação da história prévia de estimulação ovariana, se fez uso de algum hormônio exógeno, além de explorar quadro clínicos clássicos, como distensão abdominal, desconforto, vômitos, náuseas, diarreia. Também para confirmar e descartar diagnósticos diferenciais como gravidez ectópica, infecção pélvica, hemorragia intra-abdominal entre outros, deve-se solicitar exames laboratoriais e de imagens.[2,11]

Logo, quando suspeitada de alguma complicação, deve-se solicitar hemograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, albumina e ultrassom pélvico para avaliar os ovários e observar se há ascite. [2,11]

Não há necessidade de internação hospitalar em quadros leves, porém é de importância manter contato com a paciente, sendo que o sintomas podem iniciar num período de 24 horas de administração de hCG, tornando o pico de gravidade após 7-10 dias. [2,11]

Mulheres que realizaram o processo de estimulação ovariana e iniciam com quadros clássicos de moderada a crítica, como: náusea, vômitos, dispneia, débito urinário reduzido, sensação de inchaço e rápido ganho de peso, é preciso avaliação urgente no hospital. Por estar sujeita a complicações, a paciente deve ter acesso ao seu médico fácil e de modo ágil sempre que carecer. Pois em atendimentos emergenciais a maioria dos profissionais de saúde por não trabalharem na área de reprodução humana, não sabem lidar com síndrome de hiperestimulação ovariana. [2,11]

O conhecimento do médico pela paciente que está sujeita ao processo de estimulação ovariana e os fatores de risco para SHEO é de grande importância como princípio na tentativa de prevenção. A paciente também deve ter entendimento se a clínica e os responsáveis que irão realizar o procedimento estão aptos para o feito.[2,11]

Existem estudos que o uso de um duplo bloqueio (uso de inibidores do receptor da angiotensina mais inibidores da enzima conversora de angiotensina), logo bloqueio do sistema renina – angiotensina pode ser uma consequência para a SHEO e não uma causa. [6]

A albumina é a principal proteína do plasma sanguíneo responsável pela pressão oncótica. Alguns estudos utilizaram albumina humana em pacientes com fatores de risco para desenvolver a SHEO no intuito de prevenção, sendo administrada no mesmo dia que o uso exógeno do hormônio hCG. No entanto sua eficácia não foi comprovada. [6]

Coasting também é uma tentativa de prevenção da SHEO, em que consiste na interrupção temporária de uso ou diminuição de dose de gonadotrofinas, mantendo o agonista ou antagonista de GnRH e o adiamento de administração do hCG até quando o estradiol sérico cair para valores em torno de 3000pg/ml. Entende-se que isso leve a apoptose nos folículos, com predomínio em menores, culminando com a queda dos níveis de estradiol e de substâncias

vasoativas. Acredita-se que não deva ultrapassar três dias para o uso exógeno de hCG, pois está relacionado a menores chances de gravidez. [6]

Já o uso de agonistas dopaminérgicos parece reduzir a incidência de SHEO de início precoce em mulheres com fatores de risco moderada ou grave. Porém, não houve mudanças nos resultados em relação a gravidez, implantação e aborto. [5,6]

Testes com a aspirina em baixas doses, no intervalo de período da estimulação ovariana em mulheres com alto risco para SHEO, também obteve resultados de queda na incidência e sem influenciar na taxa de gravidez. [6]

O tratamento irá depender do quadro que a paciente se apresenta, lembrando que mulheres submetidas a estimulação ovariana devem ser consideradas de risco para hiperestimulação ovariana. O serviço ambulatorial é possível para mulheres que se encontram em critérios clínicos leve de SHEO. [1,2,11]

É preciso repouso, pois ovários aumentados há maiores chances de torção, porém a paciente não deve ficar restrita ao leito devido ao risco de tromboembolismo. [11]

Desconforto abdominal pode ser tratada com paracetamol e/ou opiáceos. Anti-inflamatórios não esteroidais com propriedades antiagregantes não devem ser utilizados, pois podem intervir na implantação e além de comprometer a função renal em pacientes graves. Mulheres submetidas ao procedimento devem ser incentivadas a ingestão líquida de acordo com sua sede e caso necessário antieméticos, estes são considerados de uso seguro. [2,11]

O médico deve garantir que a paciente seja capaz de aderir todas as instruções e dar total suporte adequado para avaliar seu estado a cada 1-2 dias. [11]

Quadros moderados além das mesmas condutas para clínica leve, devem ser hospitalizados e solicitados diariamente hemograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, albumina, enzimas hepáticas e medida de peso. Também pode ser solicitado ultrassonografia para o acompanhamento do tamanho dos folículos ovarianos. [1,2,4]

Em caso de hemoconcentração, a hidratação com cristaloide (100 a 150 ml/h) é preciso para manter a diurese maior 20-30ml/h e reverter o quadro. Se os achados laboratoriais e clínicos persistirem, deve ser iniciado a albumina 25%, sendo administrado 50-100 mg em 4 horas, e repetida de 12/12 horas e no máximo de 4/4horas até que o estado de hidratação melhore. Diuréticos não devem ser usados, pois podem reduzir o volume intravascular. [2]

Heparina profilática pela ameaça de hemoconcentração associada ao repouso causando riscos de tromboembolismo. Uso de 5000 UI/dia de heparina de baixo peso molecular. [2]

Paracentese é indicada em pacientes com ascite volumosa causando queixas álgicas significativas e/ou desconforto ventilatório, além de oligúria não responsiva a hidratação.

Sabendo que a oligúria é secundária a redução da perfusão renal, devido ao aumento da pressão intra-abdominal, comprometendo o fluxo sanguíneo para os rins. Com a ascite volumosa é comum causar hidrotórax, e caso não se resolva com a paracentese, já que geralmente causa efusão pleural, deve-se fazer toracocentese naqueles que permanecem com dispneia e/ou hidrotórax. [2]

Já nos pacientes graves é preciso internação em uma Unidade de Terapia Intensiva, sendo necessário um acompanhamento médico rigoroso para tratamento específico em complicações como lesão renal, tromboembolismo, derrame pericárdico, síndrome do desconforto respiratório agudo entre outros. Embora seja uma complicação autolimitada, dependendo do grau pode levar ao óbito. [1,2,11]

CONCLUSÃO

Diante da revisão bibliográfica pode-se concluir que a síndrome de hiperestimulação ovarina (SHEO) em sua grande maioria acontece por administração exógena de hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG). Também, apesar de não existir uma fisiopatologia

concreta, percebe-se que nas literaturas pesquisadas, todas corroboram que a principal alteração no organismo da mulher seja o aumento da permeabilidade vascular e seu principal mediador é o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

Observa-se que não existe um exame padrão para diagnosticar a síndrome de hiperestimulação ovariano, logo é necessário um conjunto de fatores que englobam o quadro clínico apresentado pela paciente, exames de imagem e laboratório.

Apesar de existir diferentes classificações em relação as categorias de gravidade expressados na SHEO, suas divergências literárias não são discrepantes a ponto de modificar totalmente a conduta no tratamento.

REFERÊNCIAS

1- Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil steril. 2000; 73 (5): 883-896.

2- Joint Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC; Executive and Council of the Society of Obstetricians;

Gynaecologists of Canada; Board of the Canadian Fertility and Andrology Society, Shmorgun D., et al. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33 (11): 1156-62.

3- Lucidi RS.[homepage na interneet] Ovarian Hyperstimulation Syndrome. MEDSCAPE; 2017, [Acesso em: 02 fev 2017]. Disponível em: http://emedicine.medscape.com/article/1343572-overview#a2

4- Prakash A, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome. Obstet Gynaecol. 2013; 15: 31-5.

5- Tang H, Mourad S, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD008605.

6- Martins WP, Nastri CO, Rocha IA, Albuquerque PA, Navarro S, Ferriani RA. Alternativas de prevenção da syndrome de hiperestimulação ovariana. Femina. 2010; 38 (2): 83-87.

7- Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology,staging, prediction and prevention. Ultrasound obstet gynecol. 2015; 45: 377–393.

8- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. RCOG Green-top Guideline. 2016; 5: 1-22.

9- Junqueira JJM, Bammann RH, Terra RM, Castro ACP, Ishy A, Fernandez A. Derrame pleural secundário à hiperstimulação ovariana. J bras pneumol. 2012; 38 (3): 400-403.

10- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2008; 90 (suppl 3): s188-s193.

11- Draper R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Patient. 2015; 24 (1358): 1-5.

12- Cabar FR. Síndrome da hiperestimulação ovariana em gestação única e espontânea. Einstein. 2016; 14 (2): 231-4.

13- Rizk BRNB. Classification of ovarian hyperstimalation syndrome. Cambrige University Press. 2017; 1-10.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Análise do Perfil dos Pacientes Com Necessidade de Cuidados Intensivos em Teresópolis, RJ

Profile analysis of patients needing critical care in Teresópolis, RJ

Maria A. V. Soranz

Trabalho apresentado como requisito
Para obtenção de grau em medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof (a) Jorge André Marques Bravo

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A terapia intensiva é o nível de cuidado mais elevado para pacientes com disfunções orgânicas. Entretanto grandes são os custos gerados por estes serviços tanto para o sistema público como para o sistema de saúde suplementar. Para a alocação racional de recursos, se faz necessário o conhecimento do sistema, de seus usuários e de suas necessidades.
Objetivo: Analisar o perfil dos usuários dos serviços de Terapia Intensiva no município de Teresópolis, RJ e avaliar a capacidade instalada de terapia intensiva nos setores público e privado.
Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado através da análise de 110 prontuários de pacientes do SUS e do sistema de saúde suplementar nos dois únicos hospitais com capacidade de terapia intensiva no município. Foram avaliadas variáveis como idade, sexo, escores de gravidade, tempo de internação hospitalar e tempo de internação em UTI, uso de antibióticos, necessidade de Ventilação Mecânica, necessidade de acesso venoso profundo, uso de aminas vasoativas, diagnósticos iniciais e finais através de um formulário elaborado pelos pesquisadores.
Resultados: Metade dos leitos de terapia intensiva de ambos os hospitais estão disponíveis para o sistema público de saúde. O município de Teresópolis, RJ possui um elevado coeficiente de 18,3 leitos de terapia intensiva por 100.000 habitantes e 9,2 leitos públicos de UTI por 100.000 habitantes. Os usuários do sistema público de saúde possuem maior tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI, fazem mais uso de suporte avançado de vida quando comparados aos usuários do sistema suplementar. Não foi possível a estratificação dos pacientes por gravidade.
Conclusões: Apesar de o município possuir elevados coeficientes de terapia intensiva, os pacientes usuários do sistema público aparentam possuir maior gravidade, quando comparados aos pacientes usuários do sistema privado. A criação de novos coeficientes de terapia intensiva, mais dinâmicos, com vistas a analisar também a carga de doença aguda nas populações usuárias deste sistema se faz necessária.

Descritores: terapia intensiva, capacidade, sistema público, sistema privado

ABSTRACT

Introduction: Intensive care is the highest level of care for patients with organic dysfunction. However, the costs generated by these services are exceptionally high for public and supplementary health systems alike. For a rational allocation of resources, it is necessary to recognize the systems, and its users' needs.

Objective: To analyze the profile of patients needing critical care services in the city of Teresópolis, RJ, and to estimate the capacity of critical care in the public and private health sectors of the municipality.

METHODS: Retrospective study, carried out through the analysis of 110 charts of patients using public and private health insurance in the only two hospitals with critical care capacity in the city. Variables such as age, sex, severity scores, length of hospital stay and length of ICU stay, antibiotic use, need of mechanical ventilation, need and central lines, use of vasoactive agents, initial and final diagnoses were evaluated.

Results: Half of the intensive care beds of both hospitals are available for the public health system. The municipality of Teresópolis, RJ has a high coefficient of 18.3 intensive care beds per 100,000 people and 9.2 public ICU beds per 100,000 people. Users of the public health system have longer hospital stay, longer ICU length of stay, make more use of advanced life support when compared the private system users. It was impossible to stratify patients per disease severity.

CONCLUSIONS: Although the municipality has elevated rates of intensive care beds *per capita*, users of the public system appear to have greater severity when compared to private system users. It is paramount that new, more dynamic intensive care indicators are created, in order to analyze, also, the burden of acute illness in diverse populations.

Keywords: critical care, capacity, public system, private system

INTRODUÇÃO

No Brasil, leitos de UTI são definidos por lei como “unidades hospitalares destinadas ao atendimento de pacientes graves ou de risco que dispõem de assistência médica e de enfermagem ininterruptas, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados e que tenham acesso a outras tecnologias destinadas a diagnóstico e terapêutica” (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), (1). Os insumos utilizados na terapia intensiva incluem vasta gama de medicamentos e aparelhos fundamentais para a monitorização e controle de sinais vitais, como monitores cardíacos, monitores de pressão arterial, oxímetros de pulso, respiradores artificiais, bombas infusoras, sondas, cateteres etc. Além de uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos, fonoaudiólogos e assistentes sociais. Diariamente, diversos embates e discussões relacionados a falta de vagas, custos, benefícios e malefícios dentro do ambiente de Terapia Intensiva estão presentes entre os profissionais da área, em hospitais e em instituições participantes do sistema de saúde brasileiro. O Brasil possui 36.309 leitos de UTI, conforme dados divulgados pelo Ministério da Saúde em 2013. Dentro desse valor, um pouco mais de 18 mil são disponibilizados ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Os custos em tecnologias, medicamentos na terapia intensiva são elevados, principalmente se levados em consideração o tempo de internação de cada paciente, a gravidade do quadro, e reinternações. Dentro dessas dificuldades ainda se insere a imprensa leiga, que diariamente publica reportagens relacionadas a “falta de leitos hospitalares e de terapia intensiva, desta maneira pressionando o gestor público a disponibilizar mais recursos para cobrir essa suposta escassez. Mas quantos leitos devem ser disponibilizados para a população que faz uso desse setor? Não há uma resposta correta para esta pergunta, e há considerável divergência entre a disponibilidade de leitos de terapia intensiva para diferentes populações, mesmo em países desenvolvidos. Segundo o Ministério da Saúde, os leitos de terapia intensiva devem compor 4 a 10% dos leitos hospitalares totais.

Como adicional complicador no cenário da terapia intensiva brasileira está incluída a diferença entre a oferta de vagas disponibilizadas ao setor público e ao setor privado, o que frequentemente gera filas de espera, dificultando o acesso ao sistema público. Especula-se que esta dificuldade de acesso à terapia intensiva possa estar implicada no aumento das taxas de mortalidade dos pacientes atendidos neste setor. Por outro lado, em relação ao sistema privado, discute-se a quantidade e qualidade de internações e intervenções, potencialmente prejudiciais, a que são submetidas os usuários deste sistema, regulado tão somente pelas leis de mercado. O aumento crescente de internações em ambiente de terapia intensiva exclusivamente para propósitos de monitorização pós-operatória pode gerar um aumento dos custos hospitalares (repassados a todos os usuários do sistema), sem que haja comprovação de melhores desfechos nestes pacientes. A exposição a microrganismos multirresistentes neste grupo de pacientes também é intensamente discutida.

A necessidade de terapia de uma determinada população é matéria controversa, em que paixões são a todo momento suscitadas e, invariavelmente, é evocada a necessidade de mais leitos de terapia intensiva, sem que sejam utilizadas ferramentas objetivas para medir a real necessidade destes caros insumos. Dessa forma, este trabalho se justifica, no sentido de mapear o perfil dos usuários de terapia intensiva no município de Teresópolis, RJ.

OBJETIVOS:

Objetivo geral

Estudar o perfil dos pacientes que utilizam os serviços de Terapia Intensiva no município de Teresópolis, RJ.

Objetivos específicos

Avaliar a capacidade instalada de terapia intensiva nos setores público e privado no município de Teresópolis, RJ

Construir indicadores de oferta de terapia intensiva segundo população e esfera administrativa

Fomentar a discussão, através de dados relacionados à utilização do sistema, sobre a capacidade ideal de Terapia Intensiva no município de Teresópolis, RJ

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, realizado através da análise de uma amostra de conveniência de 110 prontuários de pacientes internados nas UTIs dos dois únicos hospitais da cidade de Teresópolis, RJ, com capacidade instalada de terapia intensiva. O número de leitos terapia intensiva de cada hospital foi verificado *in loco* no período de julho de 2016. Os dados demográficos de Teresópolis foram extraídos do censo de 2010. O período de análise foram os anos de 2010 a 2016. Ambos os hospitais possuem convênios com o Sistema Único de Saúde (SUS) e com diversos planos privados. Foram incluídos apenas pacientes com idade igual ou superior a 15 anos, de ambos os sexos. Foram colhidas as seguintes variáveis, através de formulário próprio: tipo de plano (público ou privado), diagnóstico de internação, diagnóstico de alta, gravidade de pacientes medida por escores específicos (como o SOFA e/ou APACHE II), utilização de ventilação mecânica, acesso venoso profundo, uso de aminas, uso de antibióticos, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e desfecho dos pacientes (isto é, se alta ou óbito). As variáveis dos formulários de papel foram transferidas para meio eletrônico através do programa EpiData 3.1. Após a entrada das variáveis, foi criado um arquivo .dbf, analisado através de software pré-estabelecido (SPSS - statistical software program – version 21.0). Foram utilizados os testes de Mann-Whitney para comparação de variáveis discretas das diferentes amostras e o teste do chi-quadrado de Pearson para variáveis categóricas relacionadas em tabelas de contingência. O nível de significância estatística foi mantido em 10%.

RESULTADOS

O município de Teresópolis, RJ, possui dois hospitais com capacidade instalada de terapia intensiva. Ambos os hospitais possuem convênio com o setor público e privado. Para que haja maior confidencialidade, cada hospital será identificado como hospital A e hospital B. Ambos os hospitais possuem 50% de seus leitos de UTI disponíveis para o sistema público e outros 50% disponíveis para convênios privados. O número de leitos de terapia dos hospitais A e B somados é igual a 32 leitos. Dessa forma. O município de Teresópolis, RJ, com população estimada para 2016 de 174.587 mil habitantes possui o coeficiente de 18,3 leitos de terapia intensiva por 100.000 habitantes e 9,2 leitos públicos de UTI por 100.000 habitantes.

Dessa forma, o município de Teresópolis encontra-se, ao menos em teoria, bem provido de leitos de UTI, dados os elevados coeficientes de terapia intensiva quando comparados a outras localidades, mesmo àquelas situadas nos ditos países desenvolvidos (figura 1).

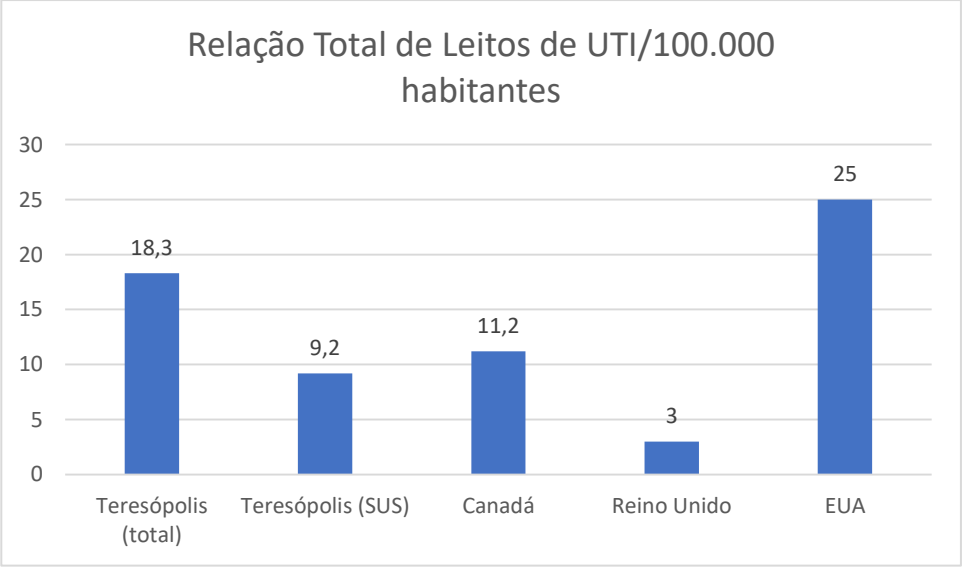


Figura 6 – Representação Gráfica da Relação total de leitos de UTI/100.000 habitantes em diferentes regiões. Fonte: 8 e dados colhidos pelo autor

Tabela 1. Características gerais da amostra de pacientes que receberam cuidados intensivos no Município de Teresópolis, RJ, 2014-2016

Variáveis	N	Proporção (%)
Sexo		
Masculino	58	52,7
Feminino	52	47,3
Total	110	100,0
Tipo de Convênio		
SUS	69	62,7
Privado	41	37,3
Total	110	100,0
Ventilação Mecânica		
Sim	38	34,5
Não	72	65,5
Total	110	100.0
Uso de Aminas		
Sim	26	23,6
Não	84	76,4
Total	110	100,0
Desfecho		
Óbito	36	32,7
Alta da UTI	74	67,3
Total	110	100,0

Fonte: dados colhidos dos hospitais com capacidade para terapia intensiva em Teresópolis, RJ.

A tabela 1 demonstra as características gerais dos pacientes da amostra. Não observamos diferenças significativas entre sexo. Os pacientes do SUS compõem aproximadamente 60% das internações em ambos os hospitais.

Quanto à utilização de ventilação mecânica e de aminas vasoativas, observamos que a maioria dos pacientes não se utilizam desses insumos.

Aproximadamente 33% dos pacientes analisados tiveram como desfecho óbito na UTI.

A faixa etária dos pacientes que utilizaram a terapia intensiva no município no período analisado é composta, predominantemente, por pacientes idosos, com tempo de internação médio em UTI de 6 dias e 13 dias de internação hospitalar (tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Faixa etária dos pacientes da amostra

Faixa Etária	**N**	**%**
15-25	7	6,0
26-35	14	13,0
36-45	10	9,0
46-55	5	5,0
56-65	21	19,0
66-75	25	23,0
76-85	20	18,0
86-90	8	7,0
Total	**110**	**100.0**

Fonte: dados do autor

Quando analisados através de esfera administrativa (tabela 3), podemos perceber que a média de idade dos pacientes do SUS é de 59 anos, enquanto que a idade média dos pacientes cobertos por convênios privados é de 61 anos), não havendo diferença significativa entre os dois grupos (p = 0,286).

Tabela 3. Características médias dos pacientes que receberam terapia intensiva segundo esfera administrativa

Variável	**SUS - média (DP)***	**Convenio - média (DP)***	**P Valor**
Idade (anos)	59,01 (± 19,79)	61,17 (± 22,13)	0,286
Dias de Ventilação mecânica	7,64 (± 6,85)	5,00 (± 5,61)	0,267
Dias de Internação na UTI	7,75 (± 6,91)	3,63 (± 2,84)	< **0,001**

Dias de Internação hospitalar	16,28 (± 13,25)	7,46 (± 6,97)	< **0,001**

Fonte: dados do autor
* Desvio-padrão

A análise estratificada por gravidade dos pacientes em diferentes esferas e nos diferentes hospitais se mostrou impossível de ser realizada, visto que nenhum dos pacientes nos dois hospitais analisados no período do estudo teve qualquer tipo de escore de gravidade calculado. Não foi possível identificar o cálculo do escore SOFA ou APACHE II, pois não havia registro nos prontuários de que estes escores de gravidade tivessem sido calculados.

Contudo, podem ser observadas alguns sinais que podem ser indicativos de maior gravidade em diferentes grupos de pacientes, como o uso de suporte avançado de vida, por exemplo. Dentre os pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica, os pacientes do SUS possuem um tempo médio de ventilação de 7,64 dias, enquanto os pacientes da esfera privada possuem um período médio de 5,00 dias (tabela 3).

Tabela 4. Uso de ventilação mecânica segundo esfera administrativa

		Uso de VM*		**Total**
		NÃO	**SIM**	
SUS	N	36	33	69
	%	**52,2%**	**47,8%**	100,0%
CONVÊNIO	N	36	5	41
	%	**87,8%**	**12,2%**	100,0%
Total	N	72	38	110
	%	**65,5%**	**34,5%**	100,0%

Fonte: dados do autor
* Ventilação mecânica

Quanto aos pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica, 47,8% dos pacientes do SUS necessitaram de suporte ventilatório invasivo, enquanto apenas 12,2% dos pacientes de convênio necessitaram deste tipo de suporte de vida ($p < 0,001$), evidenciando um maior uso de suporte avançado de vida por parte dos pacientes do SUS (tabela 4). Não houve diferença significativa de uso de ventilação mecânica entre os dois

hospitais, todavia mantém-se a maior utilização desse suporte avançado de vida por pacientes do SUS quando cada hospital é analisado separadamente.

Também observamos que os pacientes conveniados ao sistema público de saúde possuem um tempo médio de internação na UTI (7,75 dias) superior ao dobro do tempo de internação observado nos pacientes com convênios de saúde privados (3,63 dias). Há significativa diferença entre os dois grupos (p <0,001).

Quanto à média dos dias totais de internação hospitalar, também há diferença significativa entre os dois grupos (tabela 3).

Quanto ao diagnóstico, a maioria dos pacientes internados nas UTIs de Teresópolis no período analisado eram portadores de desordens do aparelho cardiocirculatório (figura 2), seguidos por portadores de neoplasias, doenças do aparelho respiratório e causas externas. Estes achados demonstram paralelo com outros estudos sobre morbimortalidade de pacientes idosos em outras localidades do país.

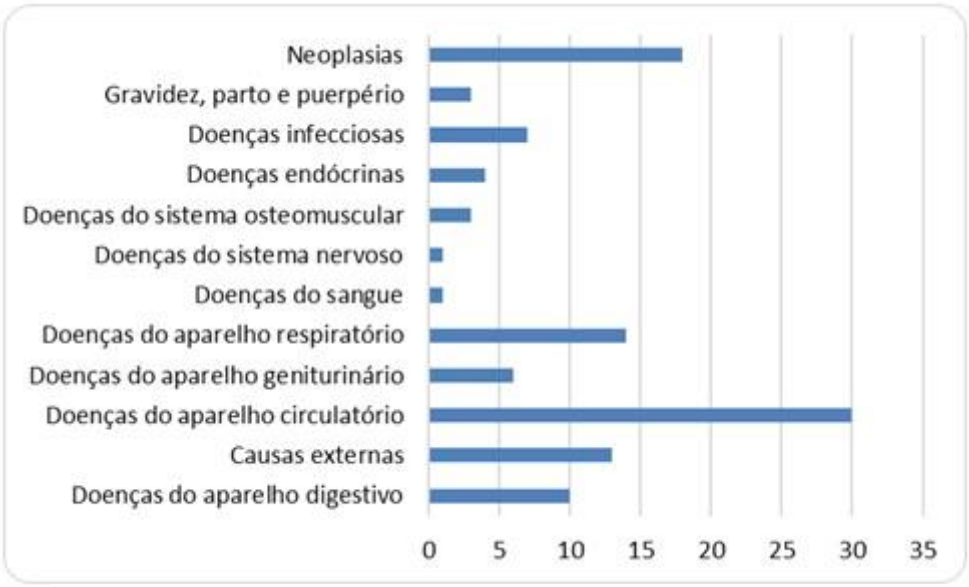


Figura 7- Grupos diagnósticos dos pacientes da amostra

Tabela 5. Desfecho segundo esfera administrativa

		Tipo de Alta		Total
		ALTA DA UTI	ÓBITO	
SUS	N	42	27	69

	%	**60,9%**	**39,1%**	100,0%
CONVÊNIO	N	32	9	41
	%	**78,0%**	**22,0%**	100,0%
Total	N	74	36	110
	%	**67,3%**	**32,7%**	100,0%

Fonte: dados do autor

Aproximadamente 39% dos pacientes do SUS evoluíram para o óbito (tabela 5), em comparação a 22% dos pacientes portadores de convênio privado (p = 0,063).

Tabela 6. Tipo de alta segundo unidade hospitalar

			tipo de alta		Total
			alta	óbito	
Hospital	A	n	38	17	55
		%	**69,1%**	**30,9%**	100,0%
	B	n	36	19	55
		%	**65,5%**	**34,5%**	100,0%
Total		n	74	36	110
		%	**67,3%**	**32,7%**	100,0%

Fonte: dados do autor

Não houve diferença significativa quanto ao desfecho dos pacientes segundo a unidade hospitalar. Aproximadamente 31% dos pacientes do hospital A evoluíram para óbito, quando comparados a aproximadamente 35% dos pacientes do hospital B (p = 0,684).

Quanto ao uso de cultura antes dos antibióticos, excluímos de nossa análise os pacientes que fizeram uso de antibioticoprofilaxia. Dessa forma, não foram analisados os pacientes que não fizeram uso de antibiótico ou que fizeram uso de antibiótico inferior a três dias. Assim, restaram 58 pacientes que fizeram uso de antibióticos por período superior a três dias. Aproximadamente 31% dos pacientes do SUS tiveram culturas colhidas pré-antibioticoterapia, enquanto 7,7% dos pacientes com convênios privados (p = 0,89) tiveram culturas colhidas antes da administração de antibióticos.

Os pacientes do SUS também apresentaram maiores taxas de utilização de acesso venoso profundo (p <0,001) e uso de aminas (p = 0,008). Tais resultados podem ser observados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 7. Coleta de culturas pré-antibioticoterapia segundo esfera administrativa

			Foram colhidas culturas antes dos antibióticos?		Total
			NÃO	SIM	
	SUS	n	31	14	45
		%	**68,9%**	**31,1%**	100,0%
	CONVENIO	n	12	1	13
		%	**92,3%**	**7,7%**	100,0%
Total		n	43	15	58
		%	**74,1%**	**25,9%**	100,0%

Fonte: Dados do autor

Tabela 8. Uso de acesso venoso profundo segundo esfera administrativa

			Recebeu CVP		Total
			NÃO	SIM	
	SUS	N	31	38	69
		%	**44,9%**	**55,1%**	100,0%
	CONVENIO	N	34	7	41
		%	**82,9%**	**17,1%**	100,0%
Total		N	65	45	110
		%	**59,1%**	**40,9%**	100,0%

Fonte: dados do autor

* Cateter Venoso Profundo

Tabela 9. Uso de aminas segundo esfera administrativa

			Recebeu aminas?		Total

			NÃO	SIM	
	SUS	n	47	22	69
		%	**68,1%**	**31,9%**	100,0%
	CONVENIO	n	37	4	41
		%	**90,2%**	**9,8%**	100,0%
Total		n	84	26	110
		%	**76,4%**	**23,6%**	100%

Fonte: dados do autor

DISCUSSÃO

A terapia intensiva é responsável por parte considerável dos custos de qualquer sistema de saúde. As tecnologias e insumos utilizados na terapia intensiva possuem custos elevados, principalmente se comparados às tecnologias empregadas rotineiramente em enfermarias e leitos hospitalares de internação convencionais. Unidades de terapia intensiva são responsáveis por 20 a 30% do orçamento hospitalar (TAN et al., 2012).(2) Todavia, a grande mídia constantemente alardeia a falta de leitos de terapia intensiva ou a diminuição dos mesmos ao longo dos anos. Apesar da importância que estas unidades possuem no orçamento de qualquer sistema de saúde, poucos estudos se debruçam sobre o que é a capacidade ideal de terapia intensiva, ou qual é o custo-benefício da mesma (Adhikari, 2010)(3). Ainda, a capacidade de terapia intensiva considerada adequada para uma localidade ou país pode ser inadequada para outra localidade, pois a carga de doença de uma população é fator fundamental para que o gestor do sistema determine se estas unidades deverão ser implantadas (Dondorp, 2016),(4) (Adhikari, 2010).(3) Assim, dados sobre a capacidade de terapia intensiva são essenciais para o planejamento em saúde, mas geralmente estes dados são escassos (Murthy et al).(5)

A situação é ainda mais complexa em países de renda média, como o Brasil, com cobertura de saúde universal, mas cujo setor privado possui participação importante, dadas as fragilidades do sistema público.

Com estas questões em mente, procuramos determinar, inicialmente, a capacidade instalada de terapia intensiva no município de Teresópolis, RJ.

Com uma capacidade de terapia intensiva de 18,3 leitos por 100.000 habitantes, o município ombreia com a capacidade instalada de países desenvolvidos. Isso é um fato que vai na contramão do senso comum. Ainda, este indicador pode estar subestimado por dois motivos: (i) a população pediátrica não foi excluída do cálculo do indicador, por não haver estimativas recentes disponíveis para esta faixa etária no site do IBGE e (ii) a utilização dos serviços de saúde em Teresópolis é desigual, pois a taxa de cobertura de convênios com direito a internação é de aproximadamente 28%, o que geraria indicadores mais elevados, principalmente no setor privado, mas também no setor público (pois a proporção de usuários do sistema privado seria removida do denominador do coeficiente público) (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, [s.d.]). Optamos, todavia, por manter esta metodologia, pois no município não há UTI pediátricas (e frequentemente o primeiro atendimento a pacientes graves dessa faixa etária é dado em UTI adulta até que o paciente seja transferido) e os estudos analisados até o momento utilizam esta mesma metodologia, quando há um sistema de saúde público e outro suplementar (Naidoo 2013).(6)

Entretanto, permanece a nítida percepção de que há um lapso temporal excessivo desde o momento em que uma vaga pública de UTI é solicitada até o momento em que a internação é efetuada. Para entender essa questão é necessário abordar a dinâmica destes pacientes usuários do sistema público de saúde.

Pode-se argumentar que os pacientes usuários do sistema público possuem maior carga de doença aguda e, por isso, possuem maior necessidade de terapia intensiva. Foge ao escopo deste trabalho analisar a carga de doença dos usuários do sistema público. Mas, certamente, fragilidades na atenção básica podem levar a uma maior carga de doença, especialmente, na faixa etária mais idosa da população. Nossos resultados demonstram que é essa a faixa etária que mais utiliza os serviços de terapia intensiva do município de Teresópolis, tanto no sistema público quanto no privado.

Não foi possível estratificar os pacientes do estudo por gravidade, dado que não há registro nos prontuários de que escores de gravidade tenham sido calculados. Contudo, alguns fatores indicam que os usuários do sistema público que utilizaram terapia intensiva

no período analisado são mais graves do que os pacientes do sistema privado que utilizaram os mesmos serviços. Quase a metade dos pacientes do SUS utilizaram suporte ventilatório invasivo, enquanto apenas 12%, aproximadamente, dos pacientes de convênio utilizaram ventilação mecânica invasiva.

Aproximadamente 40% dos pacientes do SUS evoluíram para o óbito quando comparados a, aproximadamente, 20% dos pacientes conveniados. Os pacientes do SUS também fizeram mais uso de aminas, maior uso de acesso venoso profundo e também tiveram mais culturas colhidas antes da administração de antibioticoterapia. Estes dados apontam, não para um cuidado menor dedicado aos pacientes do SUS, mas sim para a maior gravidade destes pacientes.

Talvez o achado mais importante deste estudo tenha sido relacionado ao tempo de internação. Os pacientes do SUS possuem um tempo médio de internação em dias superior ao dobro do tempo de internação dos pacientes com convênios privados. Este fato é verdadeiro tanto para o tempo de internação em UTI, quanto para o tempo de internação hospitalar total.

Quando se procura responder ao porquê de haver a percepção de que há maior dificuldade em se internar um paciente do SUS em terapia intensiva, o tempo médio de internação é fator determinante na resposta. O tempo médio de permanência determina o giro de leitos na UTI e seu prolongamento pode causar a rejeição da admissão de pacientes críticos. A diminuição da disponibilidade de leitos de UTI, pelo aumento da média de permanência, pode gerar atrasos, bem como adiar a transferência de pacientes críticos oriundos da emergência (ANS – citar). (7)

Com uma média de permanência na UTI superior ao dobro da média de permanência dos pacientes privados, associado ao fato de que aproximadamente 70% da população do município é servida pelo mesmo número de leitos disponibilizados ao setor privado, o número de leitos UTI/dia disponíveis ao SUS é extremamente reduzido, quando comparado ao setor privado. O tempo médio de internação hospitalar total dos pacientes do SUS também é superior ao dobro dos pacientes com convênios privados. Quando se coloca em perspectiva este fato, somado à maior gravidade aparente dos pacientes atendidos na esfera pública e ainda associado ao fato de que os pacientes com cobertura apenas pelo SUS podem possuir uma carga de doença maior do que os pacientes

com convênios privados, uma possível explicação para a percepção de que há poucas vagas no sistema público pode começar a ser desenhada.

Como fragilidades deste estudo podemos apontar a amostra de conveniência, que teve de ser selecionada através de critérios como a disponibilidade de prontuários pelas unidades hospitalares, a falta de estratificação por escores de gravidade e a já citada fragilidade dos coeficientes gerados, que são estanques, não levando em consideração o tempo de permanência em UTI.

Embora a maioria dos estudos utilizem coeficientes de terapia intensiva por 100.000 habitantes (Adhikari, Robert A Fowler),(3)(8) (Robert A Fowler), (Wunsch),(8)(9) é nossa percepção de que novos coeficientes que levem em consideração o tempo médio de internação, a cobertura de saúde da população, bem como sua carga de doença devem ser criados.

CONCLUSÃO

A capacidade de terapia intensiva para o município de Teresópolis é elevada quando comparada às taxas de países desenvolvidos, mesmo quando considerados apenas os coeficientes públicos.

Os pacientes que possuem apenas convênio público de saúde parecem possuir maior gravidade, quando comparados aos doentes portadores de convênios privados. O tempo médio de internação em UTI, expressivamente maior nos pacientes do SUS, associado a uma possível carga elevada de doença nesta população pode contribuir para um elevado tempo de espera para vagas de UTI públicas.

O contínuo estudo das dinâmicas das populações que utilizam os serviços de terapia intensiva deve ser fortalecido e aprofundado, no sentido de fornecer ao gestor ferramentas eficazes para a racional implementação destes onerosos insumos em saúde.

CONFLITO DE INTERESSE:

O autor relata não existir conflito de interesse neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução ANVISA/DC no 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, Seção I, 25 fev. 2010.

2. Tan S S, PhD, Bakker J, PhD, MD2, Hoogendoorn M E, MSc3, Kapila A, PhD, MD4 , Martin J, PhD, MD5, Pezzi A, PhD, MD6, Pittoni G, PhD, MD7, Spronk P E, PhD, MD8, Welte R, PhD9, Roijen L H , PhD1.Direct Cost Analysis of Intensive Care Unit Stay in Four European Countries: Applying a Standardized Costing Methodology. VALUE IN HEALTH 15 (2012) 81– 86. Disponível no www.science direct.com

3. Adhikari N K J , Fowler R A, Bhagwanjee S, Rubenfeld G D. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet 2010; 375: 1339–46

4. Dondorp A M. MD, PhD,Faculty o f Tropical, Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand; and Centre for Tropical Medicine and Global Health. Nuffield Department of Clinical Medicine, University o f Oxford, Oxford, United Kingdom. Iyer S S, MD Department of Intensive Care, Bharati Vidyapeeth

University Medical College, Pune, India. JAMA Fevereiro 23,2016 Volume 315, Numero 8

5. Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari N K J. Intensive Care Unit Capacity in Low-Income Countries: A Systematic Review. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0116949 January 24, 2015

6. Naidoo K,1 MB ChB, MMed (FamMed), LLM (Medical Law); J Singh,2 BA, LLB, LLM, MHSc, PhD; Lalloo U,3 MB ChB, FCP, MD, DOH, FCCP, FRCP. Critical analysis of ICU/HC beds in South Africa: 2008-2009. S Afr Med J 2013;103(10):751-753. DOI:10.7196/SAMJ.6415

7. Agência Nacional de Saúde Suplementar- Ministério da Saúde. Média de Permancência UTI Adulto. V1. N1- Janeiro de 2013.

8. Fowler R A, Abdelmalik P, Wood G, Foster D, Gibney N, Bandrauk N, Turgeon A F, Lamontagne F, Kumar A, Zarychanski R, Green R, Bagshaw S M, Stelfox H T, Foster R, Dodek P, Shaw S, Granton J, Lawless B, Hill A , Rose L, Adhikari N K, Scales D C, Cook D J, J C M, Martin C, Jouvet P and on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group and The Canadian ICU Capacity Group. Critical care capacity in Canada: results of a national cross-sectional study. Fowler et al. Critical Care (2015) 19:133 DOI 10.1186/s13054-015-0852-6

9. Wunsch H, MD, MSc; Angus D C, MD, MPH; Harrison D A, PhD; Collange O, MD; Fowler R, MD; Hoste E A J, MD; Keizer N F, PhD; Kersten A, MD; Linde-Zwirble W T; Sandiumenge A, MD; Rowan K M, PhD. Variation in critical care services across North America and Western Europe. Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 10

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

ANTICONCEPÇÃO HORMONAL DE EMERGÊNCIA EM ADOLESCENTES: CONHECIMENTO E UTILIZAÇÃO

EMERGENCY HORMONAL CONTRACEPTION: KNOWLEDGE AND USE

Maria Fernanda V. R. Pereira

Trabalho apresentado como requisito

Para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientadora: Professora Denise Leite Maia Monteiro

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Objetivo: Analisar o grau de conhecimento das adolescentes em relação à CE, incluindo forma correta e freqüência de uso, eficácia, mecanismo de ação, efeitos adversos e complicações.

Método: Estudo transversal, por questionário contendo questões sobre sexualidade e uso de CE. A magnitude das associações foi avaliada pelo cálculo de medidas de associações (razão de chance - OR) e respectivos IC de 95%. A análise estatística foi realizada pelo Programa EPI-INFO 3.5.2.

Resultados: Das148 adolescentes entrevistadas 8% desconheciam a CE. Atividade sexual foi relatada por 40,5% e 56,7% usaram a CE pelo menos uma vez. A chance de obter informação sobre CE com amigos triplica entre 15-19 anos [p=0,04;OR=3,18(1,08-10,53)]. A maioria usou a CE em dose única, afirmou que evita gravidez em 80% e deve ser usada 72h após relação sexual desprotegida. Somente 41,2% das de 10-14 anos e 82,4% com 15-19 sabem que evita a fecundação. Uso em casos de estupro e relação sexual desprotegida foi citado por 58,3% de 10-14 anos e 79,6% de 15-19 anos. Quanto aos efeitos colaterais, 58,8% de 10-14 e 17,6% das ≥15 anos não souberam responder, mas 60,5% entre 15-19 anos citaram náuseas e vômitos.Importante parcela (17,6-41,2%) acredita que a CE causa aborto, câncer, infertilidade e malformações fetais. Mais de 80% concorda que pode causar irregularidade menstrual.

Conclusão: O conhecimento em relação a CE não é satisfatório, independente da idade e escolaridade dos grupos avaliados. A melhora do conhecimento pode proporcionar maior adesão à CE e acarretar redução da gravidez não planejada.

Descritores: Anticoncepção. Contracepção pós-coito/efeitos adversos. Contracepção pós-coito/ética. Contracepção pós-coito/utilização. Adolescentes.

ABSTRACT

Objective: Analyze the level of teenage"s knowledge about the EC, including correct way and frequency of use, effectiveness, mechanism faction, adverse effects and complications.

Method: Cross sectional study by questionnaire with sexuality questions and use of EC. The magnitude of associations was evaluated by association measures (Oddsratio – OR) and 95% CI. Statistical analysis was performed by the EPI-INFO 3.5.2 program.

Results: Of the 148 adolescents interviewed, 8% were unaware of the EC. Sexual activity was reported by 40.5% and 56.7% used the EC at least one time. The chance to get information about EC with friends triples between 15-19 years old [p = 0.04; OR = 3.18 (1.08-10.53)]. Most that used a single dose of EC believes it avoided pregnancy by 80% and should be used 72 hours after unprotected relation. Only 41.2% of the 10-14 years old and 82.4% with 15-19 knows that it avoids fertilization. Use in cases of rape and unprotected sexual intercourse it was cited by 58.3% of 10-14 years and 79.6% of 15-19 years. Concerning the effects58.8% of 10-14 and 17.6% of the ≥15 non-responding60.5% between 15-19 years cited nausea and vomiting. Important plot (17,6-41.2%) believe that the EC causes abortion, cancer, infertility and fetal malformations. Over 80% of agreement that can cause menstrual irregularity.

Conclusion: Knowledge about EC is not satisfactory, independent of age and schooling of the evaluated groups. Improving knowledge can provide increased adherence to EC and lead to reduction unplanned pregnancy.

Descriptors: Contraception. Post-coital contraception/adverse effects. Post-coital contraception/ethics. Post-coital contraception/use. Adolescents.

1) INTRODUÇÃO

A contracepção de emergência (CE) é definida pela Organização Mundial da Saúde como método contraceptivo que pode prevenir a gravidez após uma relação sexual. É recomendada para mulheres em idade reprodutiva em casos de falha ou utilização incorreta da terapia contraceptiva (ex: rotura de um preservativo, esquecimento da tomada), após relações sexuais sem proteção e em casos de agressão sexual. Existem no mercado, algumas alternativas de CE, variando de métodos hormonais ao dispositivo intrauterino de cobre.[1]

Os adolescentes fazem parte de um grupo que necessita de mais atenção para a educação sexual, uma vez que geralmente a vida sexual se inicia nesse período e elas não usam o contraceptivo de forma regular, apresentando elevada taxa de descontinuidade e falhas. O uso de CE entre adolescentes varia devido às diferentes formas de acesso, disponibilidade de anticoncepcionais em cada lugar e diferentes políticas de saúde. Além disso, questões pessoais como religião, namoro, situações familiares complicadas e tabagismo podem influenciar no uso de CE.[2]

A gravidez não planejada é um problema de saúde pública devido à situação desfavorável que se cria para a adolescente e para seus familiares, parceiro e sociedade. Isso faz com que se mantenha um ciclo de pobreza, violência e aumento da morbimortalidade materno-fetal.[3,4]

Para tentar reduzir a taxa de gravidez inoportuna é necessário que as adolescentes recebam educação sexual e reprodutiva, ressaltando a importância de uma vida sexual saudável.[4]

O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de investigar o nível de conhecimento das adolescentes em relação à CE, incluindo aspectos como a forma de uso correta, eficácia, mecanismo de ação, frequência de uso, efeitos adversos e complicações de sua utilização. Os resultados obtidos poderão ser utilizados como importante estratégia de delineamento de políticas públicas de saúde, colaborando na prevenção da gravidez não planejada na adolescência.

2) MÉTODO

Desenho de estudo: Estudo descritivo, de corte transversal.

População de estudo: A população de estudo incluiu adolescentes do sexo feminino entre 11 e 19 anos de idade, que foi dividida em dois grupos: adolescência precoce (10 a 14 anos) e adolescência tardia (15 a 19 anos).

Amostra: Este estudo é um braço de um estudo internacional em 13 países da América Latina e Caribe. Estimou-se a amostra de cada região, tomando em conta a população de adolescentes femininas de cada país participante do estudo, calculando-se nível de confiança de 95% e erro alfa de 5%, sendo de 77 adolescentes por país participante. No presente estudo, serão descritos os resultados das adolescentes brasileiras moradoras nas regiões Sudeste e Sul do Brasil.

Local e período de estudo: As adolescentes foram entrevistadas em escolas, ambulatório do Sistema Único de Saúde (SUS) e consultório particular em várias cidades. As entrevistas ocorreram entre julho e dezembro de 2016.

Instrumento de aferição: Questionário anônimo contendo 21 perguntas relacionadas à sexualidade e uso de métodos contraceptivos de emergência. No momento em que foi solicitada a participação da adolescente no estudo, foi feita a leitura e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido(TCLE) pela participante e, quando a adolescente apresentava idade inferior a 18 anos, foi solicitada a autorização do responsável (Anexo I). Logo após, foi aplicado o questionário para a coleta de dados (Anexo II). As adolescentes que desconheciam a contracepção de emergência foram orientadas a encerrarem o preenchimento do questionário na pergunta número oito.

*Variáveis de estud*o: A variável desfecho é o conhecimento sobre a CE. As variáveis coletadas foram: idade da adolescente, idade da menarca e da sexarca, número e sexo dos parceiros, escolaridade, se a adolescente trabalha ou não, se estuda no momento, se estuda em escola pública ou particular, cidade em que mora e região do Brasil, conhecimento em relação ao método contraceptivo em questão, se já e como utilizou a medicação, como obteve informações, como funciona, como e quando usar, qual a eficácia da medicação, em que situações usar, quais os efeitos adversos, consequências do uso, freqüência que pode ser tomada e se a adolescente em questão já engravidou.

Critérios de inclusão: Adolescentes que procuram ajuda médica em clínicas de adolescentes ou ginecologistas especializados na saúde infanto-juvenil, independente do

motivo da busca, tanto na rede pública quanto privada; capazes de ler e compreender o questionário e que queiram participar da pesquisa.

Critérios de exclusão: Adolescentes da área rural; adolescentes que não quiseram participar da pesquisa e analfabetas.

Análise dos dados: Os dados foram descritos através de proporções, médias, desvios-padrão, medianas e os respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados. A magnitude das associações foi avaliada pelo cálculo de medidas de associações (razão de chance) e respectivos IC de 95%. O processo de entrada e análise estatística dos dados foi realizado pelo Programa Computacional EPI-INFO 3.5.2.

Aspectos éticos: O projeto de pesquisa foi conduzido dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012. Foi submetido à plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, parecer CAAE nº 57857316.2.1001.5259 em 02/08/2016 (Anexo III).

3) RESULTADOS

Foram estudadas 148 adolescentes moradoras nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. A tabela 1 mostra as características sociodemográficas e sexuais das adolescentes, correspondentes às perguntas 1 a 7 do questionário. A idade média foi de 16,2±2,0 anos. As adolescentes apresentavam grau de escolaridade fundamental em 47,3%, médio em

45,3% e superior em 7%, sendo 65,2% estudantes da rede privada e 34,8% da rede pública de ensino. Somente 6% das adolescentes não estudavam no momento da pesquisae13% relataram trabalhar.

A menarca ocorreu em média aos 11,7±1,4 anos. A atividade sexual foi referida por 40,5% (60) do grupo, com idade média da sexarca de 15,7±1,3 anos. Entre as adolescentes que cursavam o ensino fundamental, 30% relatou vida sexual. No ensino médio aumentou para 46,3% e entre as que freqüentavam curso superior, para 81,8. No grupo de 10 a 14 anos, 7,4% (2) referiram sexarca, enquanto do grupo de 15 a 19 anos, 48% (58) já iniciaram a vida sexual.

O número de parceiros variou de 1 a 13, com média de 3,1±2,8. O relacionamento sexual ocorreu em 90% com meninos, 3,3% com meninas e 6,7% com ambos os sexos.

Tabela 1. Características sociodemográficas e sexuais das adolescentes.

Variável estudada		Freq	%	IC 95%
Idade	10 a 14	27/148	18,2	12,4-25,4
(média: 16,2±2,0 anos)	15 a 19	121/148	81,8	74,6-87,6
Escolaridade	Fundamental	70/148	47,3	39,0-55,7
	Médio	67/148	45,3	37,1-53,7
	Superior	11/148	7,4	3,8-12,9
Tipo de escola	Particular	88/135	65,2	56,5-73,2
	Pública	47/135	34,8	26,8-43,5
Estuda?	Sim	138/147	93,9	88,7-97,2
	Não	9/147	6,1	2,8-11,3
Trabalha?	Sim	19/145	13,1	8,1-19,7
	Não	126/145	86,9	80,3-91,9
Menarca	8 a 11	64/141	45,4	37,0-54,0
(média: 11,7±1,4)	12 a 17	77/141	54,6	46,0-63,0
Já teve relação sexual?	Sim	60/148	40,5	51,1-67,4
	Não	88/148	59,5	32,6-48,9
Idade início vida sexual	13 a 14	13/60	21,7	12,1-34,2
(média: 15,7±1,3 anos)	15 a 19	47/60	78,3	65,8-87,9
Nº de parceiros	1 a 2	31/57	54,4	40,7-67,6

	3 a 13	26/57	45,6	32,4-59,3
Sexo do parceiro	Meninos	54/60	90	79,5-96,2
	Meninas	2/60	3,3	0,4-11,5
	Ambos	4/60	6,7	1,8-16,2

Freq.: freqüência; Nº: número total de respondentes

A pergunta seguinte era: "Você já ouviu falar em pílula do dia seguinte ou de emergência?" A resposta foi "não" em 8,1% (12/148) das adolescentes e a orientação oferecida foi de encerrar o questionário se desconhecesse a CE. As perguntas subsequentes foram, então, respondidas por 136 adolescentes (17 do grupo de 10-14 anos e 119 do grupo de 15-19 anos).

A tabela 2 traz informações sobre como as adolescentes adquiriram conhecimento a respeito do método e sobre como utilizaram a CE. As adolescentes entre 10 e 14 anos responderam principalmente que conheceram a CE por intermédio dos pais (35,3%) e professores (35,3%), seguido dos amigos (29,4%). As adolescentes de 15 a 19 anos obtiveram a informação principalmente de amigos (65,5%), seguido de professores (35,3%), médicos (33,6%), pais (27,6%) e outras fontes de informação. A chance de obter informação sobre CE com amigos é três vezes maior nas adolescentes tardias [p=0,04; OR= 3,18 (1,08-10,53)] do que entre as precoces.

Do total de 60 adolescentes sexualmente ativas, 56,7% (34) relataram ter usado a CE pelo menos uma vez. Do grupo de 10 a 14 anos, duas referiram atividade sexual e uma relatou já ter feito uso da medicação (50%). No grupo de 15 a 19 anos, 58 eram sexualmente ativas e 33(56,7%) já utilizaram a CE,
não havendo diferença significativa (p=0,84). Apenas uma adolescente afirmou ter engravidado e informou nunca ter utilizado a CE.

A adolescente de 14 anos que relatou o uso da CE tomou um comprimido em dose única. Entre as adolescentes de 15-19 anos, 21 delas utilizaram um comprimido em dose única, 14 ingeriram um comprimido em duas tomadas e quatro utilizaram o método de Yuzpe, ingerindo vários comprimidos de contraceptivos combinados orais (ACO).

Tabela 2. Informações sobre conhecimento e tipo da CE utilizada.

Variável estudada	10 a 14 anos	15 a 19 anos	Total de respondentes
Como soube da CE?			
Médico/enfermeiro	4 (23,5%)	39 (33,%)	43 (32,3%)
Professor	6 (35,3%)	41 (35,3%)	47 (35,3%)

Pais	6 (35,3%)	32 (27,6%)	38 (28,6%)
Amigos	5 (29,4%)	76 (65,5%)	81 (60,9%)
Outros (internet, TV)	2 (11,8%)	12 (10,3%)	14 (10,5%)
Tipo de CE utilizada			
1comp.em dose única	1 (7,7%)	21 (44,7%)	22 (36,7%)
1 comp. em 2 tomadas	0	14 (29,8%)	14 (23,3%)
ACO em vários comprimidos	0	5 (10,6%)	5 (8,3%)

Obs.: O número total é superior a 100%, porque as perguntas permitiam mais de uma resposta.

Obs.2: comp: comprimido;

A tabela 3 apresenta as informações sobre o mecanismo de ação, critérios para utilização, eficácia e efeitos adversos da CE. Entre as adolescentes de 10 a 14 anos, 41,2% respondeu que evita a fecundação e as demais responderam de forma errada ou não detinham a informação; entre as adolescentes de 15 a 19 anos a maioria respondeu que a CE evita a fecundação. Em relação a como a pílula deve ser usada a maioria respondeu que deve ser tomada 72 horas após a relação sexual desprotegida (70,6% das adolescentes entre 10-14 anos e 84% de 15-19 anos).

Sobre a eficácia da CE, a maioria acredita que a CE evita a gravidez em 80% dos casos. Mais da metade (58,3% de 10-14 anos e 79,6% de 15-19 anos) respondeu que pode ser usada em casos de estupro e relação sexual desprotegida.

Grande parte de ambos os grupos afirmou que a CE deve ser usada somente em relações sexuais sem contracepção e que não deve substituir o contraceptivo convencional.

Sobre a frequência que a droga poderia ser usada, 11,8% das adolescentes de 10 a 14 anos e 5% das adolescentes entre 15 e 19 anos afirmaram que ela nunca deve ser usada, por não ser eficaz e/ou ser abortiva).

Em relação aos efeitos colaterais, 58,8% das adolescentes entre 10 e 14 anos e 17,6% das com 15 anos ou mais não souberam responder e as adolescentes de 15 a 19 anos responderam que os principais efeitos colaterais são as náuseas e vômitos em 60,5%.

Tabela 3. Conhecimento em relação ao mecanismo de ação, critérios para utilização, eficácia e efeitos adversos da CE

Variável estudada	10 a 14 anos	15 a 19 anos
Como a CE funciona?		
Causa aborto	2/17 (11,8%)	7/119 (5,9%)
Evita fecundação	7/17 (41,2%)	98/119 (82,4%)
Ambas as respostas	1/17 (5,9%)	6/119 (5,0%)

Não sei	7/17 (41,2%)	8/119 (6,7%)
Como se usa?		
72h antes do coito	0	7/119 (5,9%)
72h após o coito	12/17 (70,6%)	100/119 (84,0%)
Não sei	5/17 (29,4%)	12/119 (10,1%)
Não importa o tempo	0	0
Eficácia da CE		
Evita 100%	1/17 (5,9%)	18/119 (15,1%)
Evita 80%	10/17 (58,8%)	72/119 (60,5%)
Evita 30%	1/17 (5,9%)	5/119 (5,0%)
Não sei	5/17 (29,4%)	23/119 (19,3%)
Quando usar a CE?		
Estupro	2/17 (11,8%)	3/117 (2,6%)
Relação desprotegida	4/17 (23,5%)	24/117 (20,5%)
Ambos	10/17 (58,8%)	90/117 (79,6%)
Não sei	1/17 (5,9%)	0
É correto afirmar		
Pode substituir outros AC	3/17 (17,6%)	8/117 (6,8%)
Relação sem contracepção	12/17 (70,6%)	99/117 (84,6%)
Ambas são corretas	0	8/117 (6,8%)
Não sei	2/17 (11,8%)	2/117 (1,8%)
Frequência de uso da CE		
1x/ano	1/17 (5,9%)	41/119 (34,5%)
1x/mês	5/17 (29,4%)	35/119 (29,4%)
Sempre que necessário	8/17 (47,0%)	34/119 (28,6%)
Não sei	1/17 (5,9%)	3/119 (2,5%)
Nunca, pois não é eficaz e/ou pode ser abortiva	2/17 (11,8%)	6/119 (5,0%)
Efeitos adversos da CE		
Náuseas e vômitos	5/17 (29,4%)	72/119 (60,5%)
Cefaleia e/ou convulsões	1/17 (5,9%)	20/119 (16,8%)
Febre e suores	2/17 (11,8%)	11/119 (9,2%)
Todos os anteriores	0	17/119 (14,3%)
Nenhum dos anteriores	10/17 (58,8%)	21/119 (17,6%)

A tabela 4 avaliou o conhecimento das adolescentes em relação a possíveis complicações do uso da CE. Foram efetuadas cinco perguntas: se a CE causa aborto, câncer, infertilidade, irregularidade menstrual e malformações fetais. Observou-se que

6% das adolescentes entre 10 e 14 anos não sabiam a resposta. No grupo de 15 a 19 anos, 30,3% não soube responder se a CE causa aborto. A resposta “não sei” variou de 3,4 a 9,2% nas outras quatro perguntas. Importante parcela dos dois grupos (variando de 17,6 a 41,2%) acredita que a CE causa aborto, câncer, infertilidade e malformações fetais. Por outro lado, mais de 80% concorda que pode causar irregularidade menstrual. Não houve diferença significativa em nenhuma das cinco perguntas, o que demonstra que o desconhecimento não é dependente da idade da adolescente.

Tabela 4. Conhecimento das adolescentes em relação a possíveis complicações do uso da CE.

O que a CE pode causar?	10 a 14 anos	15 a 19 anos	OR (IC 95%)	p-valor
Causa aborto?				
Sim	7 /17 (41,2%)	29/119 (24,4%)	1,44 (0,46-4,36)	0,5
Não	9/17 (52,9%)	54/119 (45,4%)		
Não sei	1/17 (5,9%)	36/119 (30,3%)		
Causa câncer?				
Sim	3/17 (17,6%)	35/119 (29,4%)	0,48(0,10-1,7)	0,27
Não	13/17 (76,5%)	73/119 (61,3%)		
Não sei	1/17 (5,9%)	11/119 (9,2%)		
Causa infertilidade?				
Sim	5/17 (29,4%)	43/117 (36,8%)	0,71 (0,21-2,2)	0,54
Não	11/17 (64,7%)	67/117 (57,2%)		
Não sei	1/17 (5,9%)	7/117 (6,0%)		
Causa irregularidade menstrual?				
Sim	14/17 (82,3%)	102/119 (85,7%)	0,89 (0,19-6,4)	0,89
Não	2/17 (11,8%)	13/119 (10,9%)		
Não sei	1/17 (5,9%)	4/119 (3,4%)		
Causa malformações fetais?				
Sim	5/17 (29,4)	42/119 (35,3)	0,74 (0,22-2,25)	0,6
Não	11/17 (64,7)	68/119 (52,1)		
Não sei	1/17 (5,9)	9/119 (7,6)		

OBS: A análise estatística considerou as respostas "sim" e "não".

4) DISCUSSÃO

O estudo incluiu apenas adolescentes do sexo feminino, todas moradoras da área urbana. Mais da metade apresentava nível de escolaridade médio ou superior e 64% estudavam na rede particular.

A idade da sexarca (15,7±1,3 anos) foi semelhante a das adolescentes entrevistadas no estudo feito por Chofakian *et al.* (2016) onde 59,3% das adolescentes apresentaram a sexarca com 15 anos ou mais.[5] Em nosso estudo, 30% das adolescentes do ensino fundamental relataram vida sexual, concordando com a Pesquisa Nacional sobre a Saúde do Escolar (PeNSE) realizada no Brasil, em 2012, cujos resultados apontaram que 28,7% (IC95% 26,4-31,2) dos escolares do nono ano já iniciaram atividade sexual. Houve aumento dessa proporção com a idade, passando de 13,7% (IC95% 12,1-15,5) nos escolares de até 13 anos, 22,9% (IC95% 21,1-24,7) até 14 anos e 48,1% (IC95% 41,7-54,5) até os 15 anos,[6] fato também observado no presente estudo.

Quando analisados o conhecimento e a freqüência de adolescentes que utilizaram a CE, mais da metade relatou ter usado pelo menos uma vez e apenas 8,1% desconheciam

o método, o que condiz com um estudo feito na Nigéria, onde foi atribuída a popularidade e facilidade de acesso a CE como responsáveis pelo uso. Esse mesmo estudo traz que o principal preditor para a utilização da CE é o conhecimento da facilidade de uso e eficiência.[7] Um estudo feito no Brasil por Chofankian *et al.* (2016) também observou que mais da metade das adolescentes já utilizaram a CE pelo menos uma vez,[5] resultado esse mais elevado do que o visto em outros estudos.[8-12]

Foi percebido em ambos os grupos que o conhecimento das adolescentes não é satisfatório, não havendo influência da idade e escolaridade para responder corretamente o questionário. Em ambos os grupos houve uma quantidade significativa de respostas incorretas e dúvidas. Chofakian *et al.* (2016) afirmam que as adolescentes fazem uso do método mesmo sem conhecimento adequado.[5]

No presente estudo, houve uma variação de 23,4 a 58,9% de respostas erradas ou dúvidas entre as adolescentes de 10 a 14 anos. Além disso, apenas uma adolescente dessa faixa etária tinha feito o uso da CE. Um estudo feito na Etiópia associou a freqüência do uso da CE com a idade e percebeu que quanto menor a idade menos freqüente o uso da medicação, fato que pode ser explicado pelo menor acesso entre as mulheres mais novas. Esses dados são compatíveis com estudos feitos na África e nos Estados Unidos.[13,14] Rafie *et al* (2014) verificaram que adolescentes mais jovens (menores de 16 anos) tendem a usar incorretamente a CE[15] e citou outros estudos[16,17] que apoiam que adolescentes mais jovens, como de 12 anos entendem o uso da CE de forma inapropriada.

Foi percebido que as adolescentes acreditam que a CE causa muitas complicações, o que pode ser responsável pela não aderência ao método. Um estudo de Picavet *et al.* (2014) afirma que o conhecimento sobre o lado positivo da CE pode elevar a intenção de uso, enquanto o conhecimento dos aspectos negativos pode reduzir essa intenção, entretanto a atitude de usar a CE é mais importante do que o conhecimento,[18] o que condiz com um resultado sueco onde diz que a atitude é mais ditadora do que o conhecimento.[19] Em contrapartida, Schrager *et al.* (2015) dizem que o conhecimento sobre CE e seu uso de forma correta foram relacionados com uma predisposição futura para seu uso, entendendo que a educação sobre a droga pode ser relevante para o planejamento familiar.[20]

As adolescentes entre 10 e 14 anos obtiveram a informação sobre CE em sua maioria por professores ou pais. Já, entre as adolescentes com mais idade predomina a

informação prestada por amigos, o que não passa confiabilidade, uma vez que não sabe se o transmissor da informação tem conhecimento adequado sobre a CE. Chofakian *et al.* (2016) relacionaram o uso da CE com a facilidade de acesso assim como onde encontrá-lo, informação essa que pode ser dada por conhecidos que já utilizaram o método e até lhes advertem sobre os efeitos colaterais da droga.[5] Na Inglaterra, muitas vezes os parceiros e colegas são os responsáveis por comprar a medicação ou acompanhar o adolescente na compra da mesma.[21]

Neste estudo, a maioria das adolescentes (70,6% de 10 a 14 anos e 84% entre 15 e 19 anos) respondeu que a CE deve ser tomada até 72h após a relação sexual desprotegida, acertando a questão. Entretanto, a CE pode ser usada até 120h após,[1] mas a eficácia pode ser diminuída quanto mais tardiamente a medicação for utilizada. Muitas adolescentes podem não estar buscando o método após esse tempo por não saber que ainda apresenta eficácia,[22] caso soubessem mais mulheres poderiam ser beneficiadas.

No presente estudo, 21% do total de adolescentes afirmaram que a CE é 100% eficaz, diferente do estudo feito na Europa por Nappi *et al.* (2014) onde 42% das mulheres entrevistadas pensavam que a eficácia era de 100% quando usada dentro de 24 horas.[23] O comitê da adolescência americano traz que, quando usado o levonorgestrel como CE, a gestação é evitada em 85%,[24] em contrapartida com o método de Yuzpe que há eficácia de 57%.Sendo assim, as adolescentes brasileiras apresentaram maior grau de conhecimento da eficácia da CE que as mulheres européias. Como outra opção de CE há o acetato de ulipristal que também é eficaz e pode ser usado até cinco dias após o coito, embora apresente os mesmos efeitos colaterais do levonorgestrel.[25,26.]No entanto, ainda não é uma droga disponível no Brasil. Há também o dispositivo intrauterino (DIU) com cobre que pode ser indicado como contracepção a longo prazo, podendo ser inserido no prazo de cinco dias após relação sexual desprotegida.[26,27]

Em relação aos efeitos adversos, mais da metade das adolescentes entre 15 e 19 anos do estudo responderam que os principais efeitos colaterais da droga são náuseas e vômitos, seguido de 17,3% afirmando que a droga pode causar dor de cabeça e/ou convulsões. A literatura garante que o levonorgestrel quando usado como CE é seguro e entre os efeitos adversos mais comuns estão náuseas (14%) e irregularidade menstrual (31%), podendo também causar dor abdominal (14%), fadiga (13%), dor de cabeça (10%) e tontura (10%),[28] sendo que não há nenhuma complicação séria (tromboembolismo venoso ou óbito) relacionada ao uso da droga.[29] As adolescentes mais jovens apresentam

menor conhecimento dos efeitos adversos do que as mais velhas, uma vez que somente 29,4% das adolescentes entre 10 e 14 anos responderam que o principal efeito adverso são náuseas e vômitos.

No presente estudo, 35,8% das adolescentes acreditam que a CE causa infertilidade e 6% não sabiam responder a questão. Nappi *et al*. traz a informação de que 46% das entrevistadas não sabiam informar se o uso de CE causa infertilidade[23.] Em relação à CE causar aborto, as adolescentes de 10 a 14 anos acreditam que causa aborto em maior frequência do que as mais velhas, porém não houve diferença significativa (p= 0,5). No total foram 36 adolescentes que responderam "sim", o que corresponde a pouco mais de um quarto do total. Um estudo feito pela Sociedade Espanhola de Anticoncepção mostrou que mais da metade das entrevistadas afirmavam que a CE era como um abortivo[30] e um terço das entrevistadas por Nappi *et al.* (2014) também compartilhavam o mesmo pensamento.[23]

Uma revisão de literatura afirma que o fornecimento da CE antecipado à necessidade (provisão antecipada) para adolescentes, jovens e mulheres já na fase adulta é positivo[31] e não prejudica o uso de contraceptivo nem favorece comportamentos de risco sexual, como o não uso de preservativos, além de não aumentar o risco de infecções sexualmente transmissíveis.[31-34.] Apesar da evidência de que a provisão antecipada aumenta a chance de uso, não há estudo que demonstre que o melhor acesso à CE diminui a taxa de gestação;[35,36] isso pode ocorrer porque as relações sexuais desprotegidas continuam mais comuns do que o uso da CE. No entanto, a ausência de resultados demográficos não invalida a utilidade da CE para diminuir o risco de gravidez não planejada.[24]

5) Conclusão

Entre as adolescentes entrevistadas, 8% nunca tinha ouvido falar da CE e um pouco mais da metade relatou ter usado pelo menos uma vez. Parcela significativa das adolescentes acredita que a CE não deve ser usada por causar aborto ou por apresentar conseqüências importantes, como câncer, infertilidade e malformações fetais, o que demonstra importante grau de desconhecimento e baixa adesão ao uso da CE.

O conhecimento não se mostrou associado à idade e escolaridade. A melhora do conhecimento pode proporcionar maior adesão à CE, podendo se tornar importante ferramenta na redução da gravidez não planejada na adolescência.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Emergency contraception. Fact sheet no. 244. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/ (accessed on 09/Nov/2014)

2. Ministério da Saúde.Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Saúde do Adolescente: competências e habilidades. Série B. Textos básicos da saúde. Brasília, DF, 2008. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_adolescente_competencias_habilidades.pdf.Acesso em 21Nov2016.

3. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Planejamento em Saúde. Assessoria Técnica em Saúde da Mulher. Atenção à gestante e à puérpera no SUS – SP: manual técnico do pré-natal e puerpério / São Paulo: SES/SP, 2010.Disponível em:https://www3.fmb.unesp.br/emv/pluginfile.php/1615/mod_resource/content/9/pre%20natal%20e%20puerperio.pdf. Acesso em25Nov2016.

4. Santos NL, Costa MC, Amaral MT, Vieira GO, Bacelar EB, de Almeida AH.Teenage pregnancy: analysis of risk factors for low birth weight, prematurity and cesarean delivery.CienSaude Colet. 2014;19(3):719-26. doi: 10.1590/1413-81232014193.18352013

5. Chofakian CB, Borges AL, Sato AP, Alencar GP, Santos OA, Fujimori E. Does the knowledge of emergency contraception affect its use among high school adolescents? Cad SaudePublica. 2016. pii: S0102-311X2016000100703. doi: 10.1590/0102-311X00188214.

6. Oliveira-Campos M, Nunes ML, Madeira FC, Santos MG, Bregmann SR, Malta DC et al. Comportamento sexual em adolescentes brasileiros, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE 2012). RevBrasEpidemiol. 2014;17(Supl1):116-30. doi:10.1590/1809-4503201400050010

7. Abiodun O. Use of emergency contraception in Nigeria: An exploration of related factors among sexually active female university students. SexReprod Health. 2016;7:14-20. doi: 10.1016/j.srhc.2015.10.004.

8. Sidebottom A, Harrison PA, Donna A, Finnegan K. The varied circumstances prompting requests for emergency contraception at school-based clinics. J Sch Health. 2008;78(5):258-63. doi: 10.1111/j.1746-1561.2008.00298.x.

9. Costa KBS, Carvalho ACG, Santos KB, Mendes SHFM, Soares A. Contracepção de emergência entre adolescentes do Rio de Janeiro. Revista da Sogia-BR. 2006; 7:3-6.

10. Fine LC, Mollen CJ. A pilot study to assess candidacy for emergency contraception and interest in sexual health education in a pediatric emergency department population. PediatrEmerg Care. 2010;26(6):413-6. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181e0578f.

11. Ahern R, Frattarelli LA, Delto J, Kaneshiro B. Knowledge and awareness of emergency contraception in adolescentes. J PediatrAdolescGynecol 2010; 23:273-8. doi: 10.1016/j.jpag.2010.02.010.

12. Miller LM. College student knowledge and attitudes toward emergency contraception. Contraception. 2011;83(1):68-73. doi: 10.1016/j.contraception.2010.06.005.

13. Ehrle N, Sarker M: Emergency contraceptive pills: knowledge and attitudes of pharmacy personnel in Managua, Nicaragua. IntPerspect Sex Reprod Health. 2011, 37: 67-74. doi: 10.1363/3706711

14. Morgan G, Keesbury J, Speizer I: Emergency contraceptive knowledge and use among urban women in Nigeria and Kenya. Stud FamPlann. 2014, 45: 59-72. 10.1111/j.1728-4465.2014.00376.x.

15. Rafie S, McIntosh J, Gardner DK, Gawronski KM, Karaoui LR, Koepf ER, Lehman KJ, McBane S, Patel-Shori NM. Over-the-counter access to emergency contraception without age restriction: an opinion of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2013;33(5):549-57. doi: 10.1002/phar.1229.

16. Cremer M, Holland E, Adams B, Klausner D, Nichols S, Ram RS, Alonzo TA. Adolescent comprehension of emergency contraception in New York city Obstet Gynecol. 2009;113(4):840-4. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819cdbe3.

17. Raymond EG, L'Engle KL, Tolley EE, Ricciotti N, Arnold MV, Park S. Comprehension of a prototype emergency contraception package label by female adolescents. Contraception. 2009 Mar;79(3):199-205. doi: 10.1016/j.contraception.2008.09.004.

18. Picavet C, van der Vlugt I, Wijsen C. Intention to use emergency contraceptive pills and the role of knowledge in a Dutch national sample.EurJContraceptReprod Health Care. 2014;19(4):250-8. doi: 10.3109/13625187.2014.910595.

19. Larsson M, Eurenius K, Westerling R, Tydén T. Emergency contraceptive pills over the counter: A population-based survey of young Swedish women. Contraception.2004;69(4):309-15.

20. Schrager SM, Olson J, Beharry M, Belzer M, Goldsich K, Desai M, Clark LF. Young men and the morning after: a missed opportunity for emergency contraception provision? J FamPlannReprod Health Care. 2015;41(1):33-7. doi: 10.1136/jfprhc-2013-100617.

21. Fallon, D. Accessing emergency contraception: the role of friends in the adolescent experience. Sociol Health Illn. 2010 Jul;32(5):677-94. doi: 10.1111/j.1467-9566.2010.01237.x

22. Downing A. Community Health Nurs. 2014 University students' knowledge and attitudes toward emergency contraception pills.J Community HealthNurs. 2014;31(2):75-89. doi: 10.1080/07370016.2014.901089.

23. Nappi RE, Lobo Abascal P, Mansour D, Rabe T, Shojai R. EmergencyContraception Study Group. Use of and attitudes towards emergency contraception: a survey of women in five European countries.Eur J ContraceptReprod Health Care. 2014;19(2):93-101. doi: 10.3109/13625187.2013.865164.

24. Committee On Adolescence. Emergency contraception. Pediatrics. 2012;130(6):1174-82. doi: 10.1542/peds.2012-2962.

25. Levy DP, Jager M, Kapp N, et al. Ulipristal acetate for emergency contraception: Postmarketing experience after use by more than 1 million women. Contraception. 2014;89(5):431-3. doi: 10.1016/j.contraception.2014.01.003.

26. Bosworth M, Olusola P, Low S.An Update on Emergency Contraception. American Family Physician 2014 1;89(7):545-50.

27.Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, Wojdyla D, Dong J, Cong J, Wang C, von Hertzen H. Copper T380 A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicenter, cohort clinical trial. BJOG. 2010 Sep;117(10):1205-10. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02652.x

28. Duramed Pharmaceuticals, Inc. Plan B One Step (levonorgestrel) tablet, 1.5 mg Prescribing Information. Pomona, New York: DuramedPharmaceuticals, Inc.; 2009.

29. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. Contraception. 1999;58:79–83

30. SociedadEspañola de Contracepción (SEC).Información científica relevante sobre La anticoncepción de urgencia. [Relevant scientific information concerning emergency contraception.] Available from: http://www. sec.es/pildorapostcoital2013.pdf

31. Raine TR, Harper CC, Rocca CH, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:54–62.

32. Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. J PediatrAdolescGynecol. 2004;17:87–96

33. Belzer M, Sanchez K, Olson J, Jacobs AM, Tucker D. Advance supply of emergency contraception: a randomized trial in adolescent mothers. J PediatrAdolescGynecol.2005;18:347–54

34. Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents.ObstetGynecol 2005;106:483–91

35. Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van der Pol B. Impact of increased to emergency contraceptive pills: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol.2006;108(5):1098–106

36. Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. Obstet Gynecol.2007;109(1):181–8.

ANEXOS

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da ADOLESCENTE

Pesquisadoras Brasileiras:

- Denise Monteiro. Telefone (21) 2868-8451
- Liliane Herter. Telefone (51) 3214-8181
- Renata Avila. Telefone (51) 3214-8181
- Camilla Pereira Telefone (51) 3214-8181
- Maria Fernanda RangelTelefone (21) 2641-7000

Instituição responsável pela pesquisa:

- Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro) – End: Av. Prof. Manoel de Abreu 500, Vila Isabel. Rio de Janeiro. Tel.: (21) 2868-8451 (Núcleo Perinatal da UERJ)
- Hospital Santa Casa de Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) – End: Rua Prof. Annes Dias 295, Centro Histórico, Porto Alegre. Tel.: (51) 3214-8181 (Secretaria de Ensino da UFCSPA).

Você está sendo convidada a participar, voluntariamente, de uma entrevista de uma pesquisa latinoamericana. A participação é anônima, mas precisas ler atentamente as informações descritas a seguir antes de assinares o termo:

1) Este é um estudo latinoamericano que será realizado em vários países da América Latina pelo Comitê de Ginecologia da Infância e Adolescência da Federação Latinoamericana das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FLASOG).
2) A pesquisa tem como objetivo saber o nível de conhecimento que as adolescentes latinoamericanas têm sobre a CONTRACEPÇÂO DE EMERGÊNCIA.
3) Caso você não queira participar do estudo não haverá nenhum risco ou desconforto.
4) As informações que adolescentes como você podem trazer a esta pesquisa são fundamentais para auxiliar os serviços e campanhas de planejamento familiar.
5) Caso você participe do nosso estudo, não haverá qualquer problema institucional legal, ou qualquer tipo de risco, uma vez que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HUPE/UERJ.
6) A sua participação neste estudo é voluntária e você pode interrompê-la a qualquer momento sem nenhum prejuízo para sua pessoa.
7) Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar da entrevista, assim como a qualquer momento durante a mesma.
8) Não será oferecido nenhum tipo de pagamento pela sua participação neste estudo.
9) Sua identificação será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo serão publicados, sem que seja revelada a sua identidade ou a de qualquer outra participante.

Eu, _____, abaixo assinada concordo em participar voluntariamente desta pesquisa. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo.

Cidade: _____Data:_____/_____/_____

33. Adolescente:_____

34. Pesquisador:_____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do RESPONSÁVEL para
ADOLESCENTES ENTRE 10 E 17 ANOS DE IDADE

Pesquisadores Brasileiras:

- Denise Monteiro. Telefone (21) 2868-8451
- Liliane Herter. Telefone (51) 3214-8181
- Renata Avila. Telefone (51) 3214-8181
- Camilla Pereira Telefone (51) 3214-8181
- Maria Fernanda RangelTelefone (21) 2641-7000

Instituição responsável pela pesquisa:

- Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro) – End: Av. Prof. Manoel de Abreu 500, Vila Isabel. Rio de Janeiro. Tel.: (21) 2868-8451 (Núcleo Perinatal da UERJ)
- Hospital Santa Casa de Porto Alegre (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) – End: Rua Prof. Annes Dias 295, Centro Histórico, Porto Alegre. Tel.: (51) 3214-8181 (Secretaria de Ensino da UFCSPA).

Sua filha está sendo convidada a participar, voluntariamente, de uma entrevista de uma pesquisa latinoamericana. Antes de dar seu consentimento leia atentamente as informações descritas a seguir:

1) A pesquisa tem o objetivo saber o nível de conhecimento das adolescentes latinoamericanas sobre a CONTRACEPÇÂO HORMONAL DE EMERGÊNCIA.
2) Caso o(a) senhor(a) não consinta que sua filha participe do estudo, não haverá nenhum risco ou desconforto.
3) As informações que adolescentes podem trazer a esta pesquisa são fundamentais para proporcionar melhorias no serviço de planejamento familiar.
4) Caso o(a) senhor(a) consinta que sua filha participe do nosso estudo, não haverá qualquer problema institucional legal, ou qualquer tipo de risco, uma vez que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HUPE/UERJ.
5) A participação da jovem neste estudo é voluntária e o(a) senhor(a) pode interrompê-la a qualquer momento sem nenhum prejuízo para qualquer um de vocês.
6) O(a) senhor (a) pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de consentir que sua filha participe da entrevista, assim como a qualquer momento durante a mesma.
7) Não será oferecido nenhum tipo de pagamento pela participação neste estudo.
8) A identificação de sua filha será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo serão publicados, sem que seja revelada a sua identidade ou a de qualquer outro participante.

Eu, _____, abaixo assinado/a consinto voluntariamente que minha filha participe desta pesquisa. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo.

Cidade: _____Data:_____/_____/_____

Responsável:_____

Pesquisador:_____

35. ANEXO II

36.

37. QUESTIONÁRIO

Data:_____

A coleta de dados foi realizada em:

( ) Consultório particular ( ) Ambulatório SUS ( ) Faculdade

1. Idade atual:_____(anos)

2. Idade da primeira menstruação:_____(anos)

3. Já começou a ter relações sexuais?( ) não ( ) sim

3.1. Se SIM, com _____(anos)

3.2. Se SIM: ( ) com meninos ( ) com meninas ( ) com ambos

4. Número de parceiros sexuais até hoje: _____

5. Qual sua escolaridade?

( ) Ensino Fundamental completo ( )Ensino Fundamental incompleto

( ) Ensino Médio completo ( )Ensino Médio incompleto

( ) Curso Profisionalizante ( ) Curso Superior (faculdade)

5.1. Você está trabalhando no momento? () não ( ) sim

5.2. você está estudando no momento?( ) não ( ) sim

5.3. se sim, estuda em colégio/faculdade: ( ) público ( ) particular

6. Você mora na Cidade:_____/Estado_____

6.1.1. ( ) Área Urbana ( ) Área Rural (se área rural, encerra o questionário)

7. País:_____

8. Você já ouviu falar em Pílula do Dia Seguinte ou de Emergência? ( ) SIM ( ) NÃO (se desconhece, encerra questionário)

9. Você já usou alguma vez? ( ) SIM ( ) NÃO

10. Se sim, qual(is)? (pode marcar mais de uma resposta)

a) Pílula de um comprimido em dose única

b) Pílula de um comprimido em 2tomadas

c) Pílula anticoncepcional convencional em vários comprimidos

d) Não lembro

11. Quem lhe falou sobre ela? (pode marcar mais de uma resposta)

a) Médico

b) Enfermeiro

c) Professor

d) Pais

e) Amigos

f) Outros (quem?):_____

12. Como você acha que a pílula de emergência funciona? (1 resposta apenas)

a) Causa aborto

b) Evita a fecundação do óvulo

c) Ambas as respostas são corretas

d) Não sei a resposta

13. Como se toma a pílula de emergência? (1 resposta apenas)

a) 72 horas antes da relação sexual não protegida

b) Até 72 horas depois da relação sexual não protegida

c) Não importa o tempo

d) Não sei a resposta

14. Qual a eficácia da pílula de emergência? (1 resposta apenas)

a) Evita 100% das gestações

b) Evita 80% das gestações

c) Evita 30% das gestações

d) Não sei a resposta

e) Outros:_____

15. Quando se deve usar a pílula de emergência? (1 resposta apenas)

a) Estupro

b) Relação sexual sem contracepção ou uso incorreto docontraceptivo

c) Ambas as respostas são corretas

d) Outro:_____

16. É correto afirmar sobre pílula de emergência que: (1 resposta apenas)

a) Pode substituir os outros anticoncepcionais de uso regular

b) Somente deve ser usada em relações sexuais sem contracepção

c) Ambas são corretas

d) Outros:_____

17. Quais são os efeitos adversos mais frequentes? (1 ou mais respostas)

a) Náuseas e vômitos

b) Dor de cabeça e/ou convulsões

c) Febre e suores

d) Todos os anteriores

e) Nenhum dos anteriores

f) Outros:_____

18. Você acha que a pílula de emergência pode causar:

a) Infertilidade: ( ) SIM ( ) NÃO

b) Câncer: ( ) SIM ( ) NÃO

c) Malformações: ( ) SIM ( ) NÃO

d) Irregularidade menstrual: ( ) SIM ( ) NÃO

e) Aborto: ( ) SIM ( ) NÃO

19. Quantas vezes você acha que a pílula de emergência pode ser usada?

a) Apenas uma vez ao ano

b) Apenas uma vez ao mês

c) Sempre que houver necessidade

d) Nunca, pois não é eficaz e/ou pode ser abortiva

20. Você já engravidou alguma vez?

( ) não ( ) sim

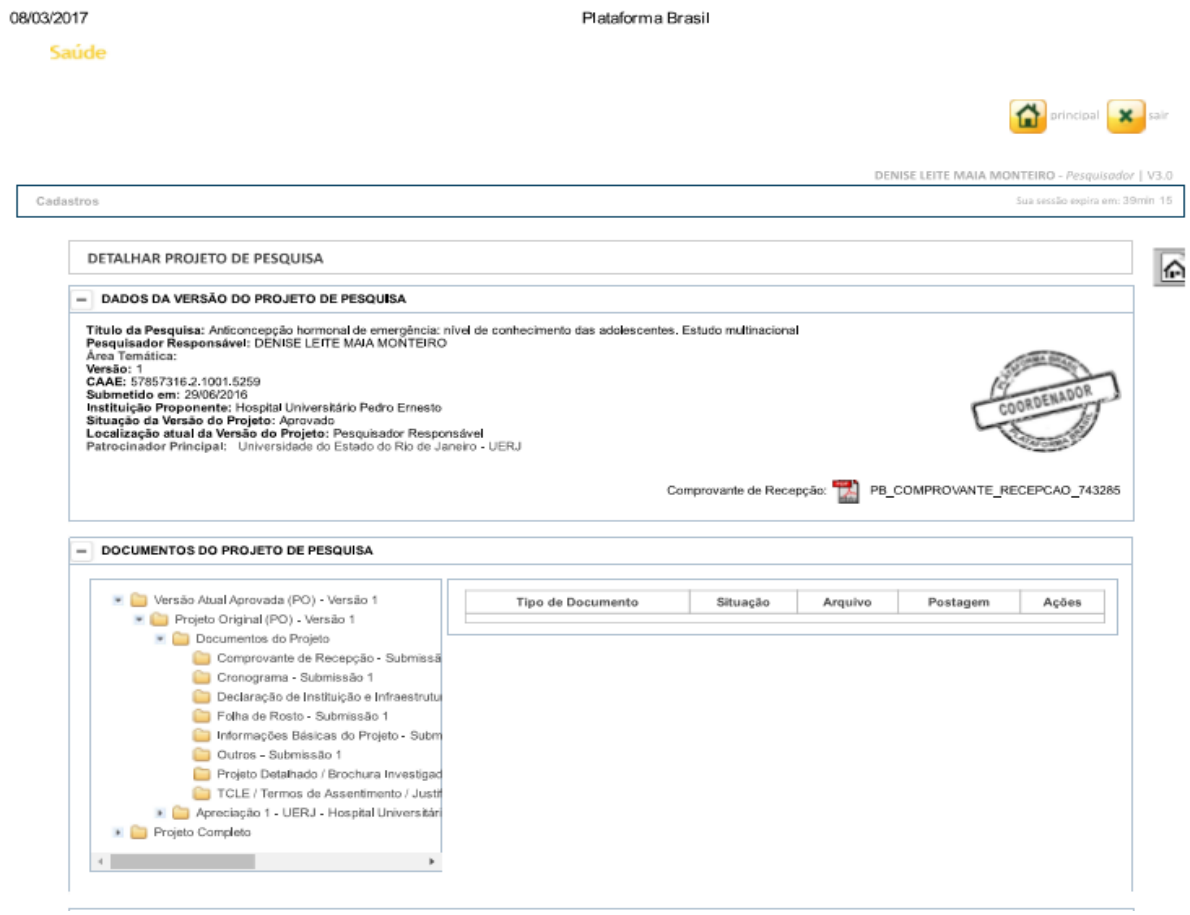
21. Se sim, você usou pílula de emergência na ocasião?

( ) não ( ) sim

Muito obrigada pela sua participação. Ela foi valiosa!

38.

39. ANEXO III



LISTA DE APRECIAÇÕES DO PROJETO

Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Exclusiva do Centro Coord.	Ações
PO	DENISE LEITE MAIA MONTEIRO	1	29/06/2016	02/08/2016	Aprovado	Não	

HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	02/08/2016 15:42:24	Parecer liberado	1	Coordenador	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	PESQUISADOR	
PO	02/08/2016 15:42:00	Parecer do colegiado emitido	1	Coordenador	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	01/08/2016 16:20:16	Parecer do relator emitido	1	Membro do CEP	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	01/08/2016 16:14:03	Aceitação de Elaboração de Relatoria	1	Membro do CEP	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	15/07/2016 15:42:29	Confirmação de Indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	15/07/2016 15:42:13	Indicação de Relatoria	1	Coordenador	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	15/07/2016 10:39:32	Aceitação do PP	1	Secretária	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	
PO	29/06/2016 10:10:46	Submetido para avaliação do CEP	1	Pesquisador Principal	PESQUISADOR	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ	

LEGENDA:

(*) Apreciação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador	POp = Projeto Original de Centro Participante	POc = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador	Ep = Emenda de Centro Participante	Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador	Np = Notificação de Centro Participante	

(*) Formação do CAAE

Centro Universitário Serra dos Órgãos
Curso de Graduação em Medicina

Atualização sobre o tratamento HIV/AIDS no Brasil segundo o Ministério da Saúde

Update on the treatment of HIV/AIDS in Brazil according to the Ministery of Health

Mariana A. Viana

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no UNIFESO no ano de 2017

Orientador: Prof. Dr. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis - RJ 2017

RESUMO:

Introdução: Esta revisão bibliográfica traz informações sobre estudos que respaldam a diretriz de 2014 sobre atualização no tratamento do HIV em adultos no Brasil. Estudos demonstraram a menor morbi-mortalidade, menor número de hospitalizações e doenças ditas oportunistas entre pacientes em uso de terapia antirretroviral, independentemente da contagem de linfócitos tcd4 e demonstraram, ainda, menor índice de infecção entre casais sorodiscordantes. **Objetivo:** O presente estudo objetiva a revisão das novas diretrizes de tratamento do vírus HIV/AIDS no Brasil que contemplam planos para atingir as metas 90 - 90 - 90 acordadas após reuniões da Sociedade Panamericana de Saúde - tendo o primeiro fórum sido realizado no México em 2014. As metas acordadas são de que até 2020, os países atinjam diagnóstico de 90% dos pacientes portadores do vírus de imunodeficiência humana, que 90% dos pacientes vivendo com HIV estejam em terapia antirretroviral (TARV) e que 90% dos pacientes em terapia alcancem supressão viral. **Metodologia:** A metodologia deste trabalho teve como base a análise das Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos e de conteúdo de literatura especializada, uma vez que foi realizado através de revisão de literatura. Para este fim foram utilizadas pesquisas nas bases de dados científicos MEDLINE™, LILACS e fontes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** A pesquisa das referências teve como base o uso de vocabulário técnico-científico e escritos nas línguas portuguesa ou inglesa; como critérios de busca foram utilizadas as palavras-chave: o vírus HIV, epidemiologia HIV no Brasil, Terapia Antirretroviral, Terapia pós-exposição, meta 90-90-90.Foram analisados trabalhos dos períodos de 1998 a 2015 que contemplam dados estatísticos desde 1982. **Conclusões:** Foi acordado pela última diretriz, em acordo com recentes estudos que o tratamento antirretroviral não deveria ser postergado, podendo ser iniciado no momento do diagnóstico do vírus HIV independentemente da contagem de linfócitos TCD4 do portador do vírus e da presença ou não de doenças oportunistas devido a menor morbi-mortalidade e redução da transmissão devido a carga viral indetectável. Estudos comprovam ainda que o principal fator associado à resistência viral à terapia é a má adesão ao tratamento por parte do paciente.

Palavras-chave: Vírus da imunodeficiência humana, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Terapia antirretroviral

Abstract

ABSTRACT:
Introduction: This review provides information about studies that support the 2014 guideline on update in the treatment of HIV in adults in Brazil. Studies have shown a lower morbidity and mortality, fewer hospitalizations and so-called opportunistic diseases among patients using antiretroviral therapy, regardless of the count of lymphocytes tcd4 and demonstrated, yet, less infection rate among couples. **Aim:** the present study aims to review the new guidelines for treatment of HIV/AIDS in Brazil covering plans for achieving goals 90-90-90 agreed after meetings of the Pan-American Society of health-the first Forum was held in Mexico in 2014. The agreed targets are that by 2020, the countries reach 90% of diagnosed patients with the human immunodeficiency virus, that 90% of patients living with HIV are on antiretroviral therapy (HAART) and that 90% of the patients in therapy to achieve viral suppression. **Methods:** the methodology of this work was based on the analysis of Therapeutic Guidelines for management of HIV infection in adults and specialized literature content, once it was conducted through literature review. For this research were used in scientific databases MEDLINE ™, LILACS and sources of the Virtual Health Library (BVS). The research of the references is based on the use of scientific and technical vocabulary and written in Portuguese or English; as search criteria were used the keywords: HIV, HIV epidemiology in Brazil, antiretroviral therapy, post-exposure Therapy, goal 90-90-90. This review analyzed periodics published from 1998 to 2015 that include statistical data since 1982. **Results:** The reference search was based on the use of technical-scientific vocabulary and written in Portuguese or English; As search criteria, the following keywords were used: HIV virus, HIV epidemiology in Brazil, Antiretroviral Therapy, Post-exposure Therapy, goal 90-90-90. Analyzes were carried out from 1998 to 2015, which included statistical data since 1982. **Conclusion:** It was agreed by the latest guideline, in agreement with recent studies, that antiretroviral treatment should not be postponed and could be initiated at the time of diagnosis of the HIV virus regardless of the TCD4 lymphocyte count of the virus carrier and presence or absence Of opportunistic diseases due to lower morbimortality and reduced transmission due to undetectable viral load. Studies also prove that the main factor associated with viral resistance to therapy is poor adherence to treatment by the patient.

Keywords: human immunodeficiency virus, acquired immune deficiency syndrome, Antiretroviral Therapy

1-INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana gera a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, uma condição marcada pela deterioração progressiva do sistema imunológico humano, propiciando o desenvolvimento de infecções oportunistas e cânceres [1]. As principais vias de transmissão são as relações sexuais desprotegidas, o uso de seringas contaminadas, e a transmissão entre mãe e filho durante a amamentação, o trabalho de parto e, mais raramente, por sangramentos maternos durante a gravidez[1,2]. Calcula-se que entre 1981 e 2006, a AIDS tenha sido responsável pela morte de mais de 25 milhões de pessoas [3].
O tratamento com drogas antirretrovirais tem sido de importância estratégica para evitar a progressão da infecção pelo HIV para a Síndrome da Imunodeficiência adquirida [4]. A droga zidovudina (AZT), foi sintetizada pela primeira vez ainda em 1964 devido a sua atividade anti-cancerígena e em 1985 foi descoberto seu efeito antirretroviral e benefícios em pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência por HIV, tendo sido aprovada em 1986 pelo FDA (Food and Drug Administration) e tendo sido largamente comercializada como terapia antirretroviral desde 1987 [2]. Em 1996 foi proposto o uso de terapia antirretroviral combinando Inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo-nucleotídeo, Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo e Inibidores de protease devido a eficácia em reduzir o ritmo da replicação viral em até 100 vezes em relação à monoterapia com AZT [3]. Desde 1996 no Brasil é de responsabilidade do Ministério da Saúde a distribuição da terapia antirretroviral aos pacientes. Atualmente, há fármacos de cinco classes disponíveis para terapia antirretroviral no Brasil, de distribuição gratuita condicionada a notificação: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores da protease, inibidores de fusão e inibidores da integrase [4].

2-OBJETIVOS
Este trabalho se baseia na revisão bibliográfica sobre o tema HIV em adultos e a atual diretriz terapêutica para manejo da infecção pelo HIV em adultos, que além de ditar a terapia antirretroviral de primeira escolha, incentiva seu início imediato independentemente da contagem de Linfócitos TCD4 e existência de doenças oportunistas devido a redução da transmissibilidade do vírus alcançada pela Terapia Antirretroviral. A Diretriz almeja as metas acordadas no México para contribuir para o fim da epidemia de AIDS:
-Até 2020, 90% de todas as pessoas vivendo com HIV saberão que têm o vírus.
-Até 2020, 90% de todas as pessoas com infecção pelo HIV diagnosticada receberão terapia antirretroviral ininterruptamente.
-Até 2020, 90% de todas as pessoas recebendo terapia antirretroviral terão supressão viral [5].

3-METODOLOGIA:A metodologia deste trabalho teve como base a análise das Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos e de conteúdo de literatura especializada, uma vez que foi realizado através de revisão de literatura. Para este fim foram utilizadas pesquisas nas bases de dados científicos MEDLINE™, LILACS e fontes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), livro especializado em Doenças Infecciosas e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, totalizando 18 fontes bibliográficas.

4-DISCUSSÃO:

1.1 O vírus

O HIV pertence à família retroviridae, e se divide em dois tipos: HIV 1 (subdividido em m, n e o) e HIV 2 (subdividido em a à h) , sendo o HIV 1 o principal responsável pela infecção humana [6]. É composto por seu genoma RNA, um capsídeo proteico e um envoltório lipoproteico. O capsídeo possui uma enzima denominada transcriptase reversa , fundamental para o ciclo de infecção do HIV,

sendo portanto de importância estratégica para o tratamento antirretroviral capaz de transformar um DNA dupla hélice a partir de um RNA de hélice única. O envelope viral possui duas glicoproteínas: gp120 e gp41. A gp120 se liga ao receptor de membrana TCD4 de Linfócitos T auxiliares e se dissocia da gp41. Essa dissociação é parte da mudança conformacional que permite que a gp41 medie a fusão entre a membrana celular e o envoltório lipoproteico viral [7].

Para o ciclo de vida do HIV, é obrigatório parasitismo em Linfócitos TCD4, macrófagos e dendrítica, já que essas células possuem como fator comum entre si o receptor CD4 (fisiologicamente utilizado para intercomunicação entre essas células, denominadas apresentadoras de antígenos)[7]. No entanto, para infectar as células, além de necessariamente ter que possuir a chave para o receptor TCD4 que pode ser entendida como uma fechadura mestra- também é necessário apresentar a chave para as proteínas CCR5 e CXCR4, que atuam como co-receptores [1,2]. A fusão é necessária para que o vírus HIV, transforme os genes virais em DNA de dupla hélice e possibilite assim que as enzimas celulares transcrevam seus genes e assim gerem cópias fidedignas de seu genoma, chamadas vírus filho ou vírions [7]. Os vírus filhos saem das células hospedeiras utilizando seu citoplasma como envoltório lipoproteico, camuflando-se então com as proteínas de superfície da célula. Com sua reprodução em larga escala, a lise da membrana e as alterações fisiológicas culminam na morte celular [6,7].

29.2 4.2-A epidemia no Brasil

Desde 1982, quando foi diagnosticado o primeiro caso de HIV no Brasil, até 1988, observou-se a confirmação de 4946 casos de AIDS e uma mudança no perfil epidemiológico da doença, havendo relativa diminuição na proporção de incidência da doença em indivíduos do sexo masculino- tendo a proporção passado de 28:1 em 1982 para 7:1 em 1988 e um pequeno aumento na transmissão sanguínea, tendo incremento substancial transmissão entre usuários de drogas; aumento de casos por transmissão em relações heterossexuais [8].

Em 1980, designavam-se grupo de risco pela OMS indivíduos homossexuais, usuários de drogas injetáveis, prostitutas e prisioneiros, mas ao se observar a dinâmica alteração do perfil epidemiológico de portadores de HIV/AIDS, passou-se a utilizar o termo 'comportamento de risco' [8].

Tentou-se classificar o perfil de crescimento da incidência em várias tipologias e atualmente definem-se em três tipos:

- Epidemia nascente (ou baixo nível) que corresponde a países onde entre as subpopulações que exercem comportamento de risco, observa-se incidência inferior a 5%;
- Epidemia concentrada que corresponde a países onde a prevalência do HIV é superior a 5% em uma ou mais subpopulação que exerce comportamento de risco, mas observa-se prevalência inferior a 5% entre gestantes atendidas por serviços de pré-natal;
- Epidemia generalizada que corresponde a países onde a prevalência do HIV não pode ser relacionada a comportamento de risco e, portanto, não está restrita a subpopulações e observa-se prevalência em gestantes superior a 5% [9].

A epidemia no Brasil é classificada como concentrada, tendo sido observada uma epidemia de múltiplas dimensões e de dinâmica variada[7,10]. Inicialmente de perfil cosmopolita, marcadamente mais masculina e indivíduos hemofílicos, a epidemia atualmente se encontra num processo de feminização, interiorização, pauperização e heterossexualização[4]. No entanto, desde de 2003, houve maior crescimento da prevalência entre homens em comparação a mulheres. De acordo com o boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde

relativo ao ano de 2015, foram registrados desde 1980 até junho de 2015, 548.850 (65,0%) casos de aids em homens e 293.685 (35,0%) em mulheres, totalizando 842.710 casos confirmados [11].

O monitoramento clínico de pacientes vivendo com HIV/AIDS (PVHA) é uma das principais ferramentas estabelecidas para acompanhamento de esforços e medidas de controle contra propagação e redução da mortalidade entre pacientes. Foram acordadas em reunião da Sociedade Panamericana de Saúde três metas para monitoramento das etapas fundamentais da cascata de cuidado contínuo ao paciente com HIV/AIDS: que até 2020, os países atinjam diagnóstico de 90% dos PVHA, que 90% dos PVHA estejam em terapia antirretroviral (TARV) e que 90% dos pacientes em TARV alcancem supressão viral [5].
O Ministério da Saúde estima que em 2015 tenha-se diagnosticado 87% dos PVHA, dos quais 82% tenham sido vinculados ao serviço de saúde. No entanto, apenas 68% continuam sendo acompanhados. 55% dos PVHA estavam em uso de TARV, sendo que 50% conseguiram atingir a supressão viral após pelo menos seis meses do início da terapia [12].

4.3 Transmissão e profilaxia pós-exposição

Os materiais biológicos que contém partículas virais e portanto são potencialmente infectantes são sangue, sêmen e fluidos vaginais, líquidos serosos (peritoneal, pleural, pericárdico), líquido amniótico, líquor e líquido articular. Devido ao número de partículas encontradas, no entanto, sangue, sêmen e secreções vaginais são considerados materiais de alto risco para transmissão do HIV [6, 7].
São considerados materiais biológicos sem risco de transmissão para o HIV suor, lágrima, vômito, fezes, urina, secreções nasais e saliva (exceto em ambiente odontológico) portanto está proscrita a terapia pós exposição ao contato a tais materiais [13].
O primeiro atendimento após exposição ao HIV é considerado de urgência médica e a terapia medicamentosa deve ser iniciada, preferencialmente nas 2 primeiras horas após a exposição ou até 72 horas. Após este período, apesar de a PEP (profilaxia pós-exposição ao HIV) ser proscrita, avaliar os indivíduos quanto a necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial e prevenção de outros ou novos agravos [13].
É obrigatória investigação sobre status sorológico da pessoa exposta no momento do atendimento e, sempre que possível, tomar conhecimento sobre o status da pessoa fonte e questionar se nos últimos 30 dias (para testes imunológicos) ou 90 (para testes com fluido oral) dias houve exposição de risco, pela possibilidade de a fonte se encontrar na janela imunológica e o resultado se tratar de um falso negativo [14]. Caso haja impossibilidade de se descartar a contaminação da pessoa fonte, proceder com a PEP [13]. O PEP também é proscrito para pessoa exposta já portadora de HIV.
Deve-se realizar inicialmente um teste rápido de triagem (TR1). Caso negativo, o diagnóstico estará definido como negativo. Caso positivo, há necessidade de se repetir o teste rápido de triagem (TR2) para confirmação.
O esquema preferencial segundo a Diretriz terapêutica para o manejo da infecção de HIV em adultos indicado para qualquer tipo de exposição é:
Tenofovir (TDF 300mg - 1cp/dia) + Lamivudina(3TC 300mg - 1cp/dia) + Atazanavir/ritonavir (ATV/r 300mg - 1cp/dia)/(100mg - 1cp/dia)

TDF e 3TC estão disponíveis na apresentação de dose fixa combinada (DFC), a apresentação preferencial. A opção pelo ATV/r como terceira droga para a composição do esquema de PEP baseia-se na possibilidade de administração em dose única diária, que gera impacto positivo na

adesão do PEP. É necessário, no entanto, orientar o paciente quanto a possibilidade de icterícia em até 4% dos usuários da droga, de curso benigno, portanto, não se deve descontinuar a medicação. A duração da PEP é de 28 dias[13].

4.4 O tratamento

Segundo Nota Informativa publicada em fevereiro de 2017, o dolutegravir (DTG) passa a compor o esquema preferência para início do tratamento em substituição ao efavirenz (EFV), portanto todos os pacientes que iniciarem a terapia antirretroviral ,excetuando-se gestantes e pacientes com coinfecção TB-HIV sem critérios de gravidade devem utilizar o esquema TDF+3TC+DTG [15, 16].
Os pacientes já em uso do esquema TDF+3TC+EFV (esquema inicial indicado pela diretriz anterior) não deverão mudar a terapia, excetuando-se em caso de desenvolvimento de resistência ou em caso de cura da tuberculose ou fim da gestação [14].
O delutegravir é um fármaco da classe dos inibidores da integrase que apresenta eficácia comprovada para controle do HIV/AIDS, por manter níveis plasmáticos de RNA inferiores a 50 cel/mm³ com boa tolerabilidade e tomada em dose única diária, fator que contribui para a adesão . Estudam comprovam sua não inferioridade em relação ao Raltegravir. [15, 16]
.

TDF+3TC+DTG	Esquema para início do tratamento a partir de 2017
TDF+3TC+EFV	Gestantes Coinfecção TB-HIV sem critério de gravidade CD4<100 cel mm³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/ Doença Grave TB disseminada Esquema alternativo para início do tratamento em caso de intoler contraindicação ao DTG
TDF+3TC+RAL	Esquema alternativo de tratamento em caso de intolerância ao EI caso de gestação e coinfecção TB-HIV

São contraindicações ao tratamento com DTG o uso de fenitoína, fenobarbital,e oxicarbamazepina.

O darunavir (DRV) é um inibidor de protease incorporado recentemente para composições de esquema após falha de tratamento. Em associação com ritonavir (DRV/r) possui maior proteção contra resistência viral a TARV [17].
Deve-se incentivar o início imediato do TARV (terapia antirretroviral) visando reduzir a transmissibilidade do HIV [13] em todos os PVHA, independentemente da contagem de TCD4. Tal

recomendação é baseada no estudo HPTN 052, onde observados 1763 casais sorodiscordantes em que o paciente HIV positivo era virgem de TARV, foram comparados os desfechos em pacientes cuja terapia foi prontamente iniciada aos em que a terapia foi iniciada apenas quando a contagem de CD4 estivesse abaixo de 250 cel/mm³ .
Observou-se a redução de 93% da transmissão entre casais sorodiscordantes cujos soropositivos iniciaram TARV precocemente. Além disso, observou-se redução de eventos clínicos e mortes no grupo de terapia imediata, de 40 contra 65 no grupo de terapia postergada [18].

	Utilizar	Situação
1ª opção	AZT	Contraindicação ao TDF
2ª opção	ABC	Contraindicação ao TDF e AZT
3ª opção	Ddl	Contraindicação ao TDF, AZT e ABC

Tabela 1: Escolhas de substituição ao TDF.

A associação de tenofovir (TDF) com lamivudina (3TC) tem se demonstrado preferível ao AZT (zidovudina) devido um perfil de toxicidade mais favorável em relação à lipoatrofia e à toxicidade hematológica, além de permitirem uma tomada única diária. No entanto, deve-se considerar o potencial nefrotóxico do tenofovir em pacientes hipertensos, diabéticos, negros e idosos. Caso o paciente possua doença renal pré-existente, prescrever preferencialmente outra associação de ITRN.
Analisar criteriosamente a utilização do efavirenz em pacientes com depressão e que necessitam ficar em vigília durante a noite. Com meia vida mais longa, o efavirenz permite a manutenção da supressão da replicação viral se houver pequena irregularidade no horário das tomadas. Efavirenz também se mostrou favorável em relação ao perfil de toxicidade, e maiores efetividade e durabilidade da supressão da replicação viral [13].
É importante salientar que a contraindicação a determinado antirretroviral sempre deve ser registrada no prontuário do paciente, e que a dispensação de AZT, ABC e ddl sempre estão condicionadas à justificativa à situação de contraindicação. Em casos excepcionais em que o esquema TDF + 3TC + DTG esteja contraindicado:
Substituir o TDF pelos seguintes medicamentos, em ordem preferência

- AZT (zidovudina)
- ABC (abacavir)
- ddl (didanosina)

O AZT em combinação com a lamivudina apresenta eficácia semelhante à combinação TDF + 3TC. Porém sua potencial toxicidade hematológica o contraindica à pacientes com hemoglobina <10 g/dl e/ou neutropenia<1000 células/mm³ , exceto em pacientes cuja anemia seja secundária à infecção pelo HIV. Também considerar a possibilidade de lipoatrofia devido a terapia com AZT [13].

- O ABC demonstrou maior risco de falha virológica em ensaios clínicos.
- -O ddl está relacionado a pancreatite e neuropatia periférica.

A estavudina e o indinavir não devem compor esquemas antirretrovirais em adultos.
Analisar a substituição do 3TC por Nevirapina (NVP) em pacientes com diabetes mellitus, coronariopatas e risco cardiovascular elevado (escore de Framingham> 20%) graças a seu perfil metabólico mais favorável, com redução do colesterol LDL e aumento do HDL. A NVP está associada a maior toxicidade hepática, exantema e risco de síndrome de Steve Johnson. Caso se inicie o

tratamento com NVP, aumentar gradualmente a dosagem para reduzir o risco de exantema. Iniciar o esquema com 1 comprimido a cada 24 horas e depois de duas semanas, 1 comprimido a cada 12 horas. Em caso de contra-indicação ou resistência, são opções de substituição a LPV/r:

	Utilizar	Situação
1ª opção	ATV/r	Contraindicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r	Contraindicação ao LPV/r e ATV/r

Tabela 2: Alternativas a substituição de lopinavir/ritonavir

O atazanavir/ritonavir (ATV/r) não são fornecidos em combinação e é necessário armazenamento do ritonavir em local refrigerado.
Em pacientes em uso de atazanavir/ritonavir (ATV/r) foi observada dislipidemia com maior frequência, além do fato de a medicação ocasionar hiperbilirrubinemia. A opção de ATV sem ritonavir é exclusiva para os raros casos de intolerância a doses baixas de ritonavir. Nessa situação, o TDF não deve compor o esquema terapêutico por reduzir a meia vida do ATV.
O fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) é opção no manejo da toxicidade ao LPV/r e ATV/r.
O sucesso da TARV é determinado pela carga viral indetectável após 6 meses de tratamento [13 , 20].
São consideradas falhas virológicas carga viral detectável em qualquer momento da terapia, desde que após seis meses do início do TARV ou após mudança de esquema terapêutico. 15 a 30% dos pacientes que iniciam TARV podem apresentar deficiência na elevação da contagem de TCD4. Tal fato pode ser observado em indivíduos idosos ou quando o início do TARV é postergado, e não necessariamente indica falha terapêutica caso a carga viral esteja suprimida.
É considerada falha imunológica o incremento inferior a 30% no número de TCD4 após 1 ano de TARV[13].
A presença de comorbidades pode influenciar na escolha da TARV como pode ser visto na tabela 3.

Condição Clínica	Recomendação	Comentários
Hepatite B	A dupla de ITRN/ITRNt preferencial é TDF+3TC	Essa dupla possui ação contra o HBV.
Nefropatia	A dupla de ITRN/ITRNt preferencial é AZT+3TC	Evitar uso de TDF em razão da nefrotoxicidade.

Tabela 3: Melhores escolhas de terapia em presença de comorbidades ou condições especiais.

5-CONCLUSÃO

Acordadas as metas 90-90-90, a diretriz Brasileira passou a indicar a terapia antirretroviral para todos os pacientes sem necessidade de aguardar decréscimo da carga de TCD4 respaldada por estudos que demonstram menor morbi-mortalidade em pacientes que iniciam o tratamento com contagem TCD4 superior a 250 cel/mm³.

Um estudo observou ainda a redução na transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes cujo portador de HIV estava em terapia antirretroviral.

As recomendações são claras e visam a redução da falha terapêutica, além de incorporarem novas drogas atuais. A droga Dolutegravir foi escolhida como uma opção segura devido a poucos efeitos colaterais, no entanto o único estudo disponível até a data de conclusão da tese visa comprovar sua não-inferioridade em relação ao Ratelgravir, e não sua superioridade.

Desde a descoberta do HIV até o manejo antirretroviral atual, foram descobertas diversas drogas que possibilitaram aos pacientes portadores de HIV aumento da expectativa de vida, considerando até mesmo seu conforto posológico e via de administração oral.

Comprovadamente, a diminuição da carga viral em pacientes portadores de HIV reduz a transmissibilidade do vírus, o que faz a Meta 90-90-90 uma política que na prática seria capaz de reduzir a possibilidade de novas infecções pela população e melhora a qualidade de vida dos pacientes portadores de HIV.

Existe ainda um novo horizonte em relação a novas descobertas de medicamentos que auxiliem na meta terapêutica de zerar a carga viral e o estudo HVTN 702 em fase experimental para obtenção da vacina contra o HIV. Enquanto não se obtém uma erradicação da Pandemia, a Diretriz Brasileira (que está atualmente sendo revista e aprimorada) contempla opções farmacológicas atuais para melhora da qualidade de vida do PVHA e controle da epidemia.

6- FONTES BIBLIOGRÁFICAS:

1 Grmek, M. D.; LaRecherchev. 9, n. 24 (1995)
2 Jeffrey David Meteer - Activity Profiles & Mechanisms of Resistance of 3'-Azido-2',3'-Dideoxynucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors of HIV-1 St. John Fisher College, 2006
3 Marcus Vinícius Nora de Souza; Mauro Vieira de Almeida Drogas-Anti- VIH: passado, presente e perspectivas futuras. Quím. Nova vol.26 no.3 São Paulo May/june 2003
4 Quais são os antirretrovirais – Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais. Disponível em www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais
5 UNAIDS Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, disponível em http://unaids.org.br/wp-content/uploads/2015/11/2015_11_20_UNAIDS_TRATAMENTO_META_PT_v4_GB.pdf
6 Tavares, W. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias - 4a. Edição, editora Atheneu, 2015.
7 CUNICO, Wilson;GOMES, Claudia R. B. eVELLASCO JUNIOR, Walcimar T.. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. Quím. Nova [online]. 2008, vol.31, n.8, pp.2111-2117.
8 Szwarcwald CL et al. Comportamento de risco dos conscritos do Exército Brasileiro, 1998: uma apreciação da infecção pelo HIV segundo diferenciais sócio-econômicos. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2000.
9 World Bank. Confronting AIDS: Public Priorities in a Global Epidemic. Oxford University Press, Washington,1997.
10 Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. AIDS XIII (1): 15-56, SE 48/99 a 22/00, 2000.
11 O Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS)
12 Relatório de Monitoramento clínico do HIV. Brasília DF, dezembro de 2016
Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS Brasília - 2013 /Atualizado em 2015
13 MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom)
14 Benkazen, Adele - Nota Informativa nº 007/2017-DDAHV/SVS/MS - Brasília - Fevereiro 2017
15 Dolutegravir como terceira linha de tratamento do HIV/AIDS - Brasília - Julho 2015
16 Raffi Fm Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once daily dolutegravir versus twice daily raltegravir in antirretroviral adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from randomised, double-blind, non inferiority trial. Lancet infect Dis. Nov 2013
17 Madruga, J et al Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experiences, HIV- infectes patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial – The lancet Volume 370, No 9581, p49-58, July 2007 disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617272
18 HPTN 052 - A Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of Antiretroviral Therapy Plus HIV Primary Care versus HIV Primary Care Alone to Prevent the Sexual Transmission of HIV-1 in Serodiscordant Couples -Disponívelemhttps://hptn.org/research/studies/33

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS - UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Síndrome de Williams-Beuren: Relato de dois casos e a importância do diagnóstico clínico precoce

Williams-Beuren Syndrome: Two case reports and the importance of early clinic diagnosis

30

Mariana F. S. Aquino

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Professor Isaías Soares de Paiva

Teresópolis-RJ

2017

31 RESUMO

Introdução: A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é uma doença genética rara causada por deleção hemizigótica de múltiplos genes contíguos no *locus* 7q11.23, sendo o gene da elastina o mais importante. Caracteriza-se por cardiopatia congênita (estenose aórtica supravalvar – EASV), deficiência intelectual, características faciais típicas, baixa estatura e perfil neurocognitivo específico. O diagnóstico de SWB inicia-se com a suspeita clínica e é confirmado por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Acredita-se que o fenótipo da SWB é pouco conhecido pelos clínicos, havendo atrasos ou perdas de diagnóstico.

Objetivo: Relatar dois pacientes com fenótipo de SWB, visando a divulgação do conhecimento da síndrome.

Métodos: Estudo observacional de dois pacientes diagnosticados com SWB. Os dados para os relatos foram obtidos através de anamnese, exame físico geral e morfológico, e revisão dos prontuários médicos no Ambulatório de Genética Pediátrica da UNIFESO.

Resultados: Paciente 1**:** PEM, 31 meses, branco, masculino. Referido pela cardiologia por diagnóstico de EASV, corrigida cirurgicamente. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Face típica de SWB. FISH detectou deleção 7q11.23. Paciente 2**:** JPRM, 39 meses, negro, masculino. Referido por atraso no DNPM. Microcefalia e face com aspecto típico. Diagnóstico clínico de SWB.

Conclusão: O diagnóstico da SWB foi estabelecido em idade precoce nos dois pacientes e foi baseado no fenótipo. Ressaltamos a importância do conhecimento deste fenótipo para o diagnóstico oportuno da SWB.

Descritores: Síndrome de Williams; Elastina; Microdeleção 7q11.23.

32 ABSTRACT

Introduction: Williams-Beuren syndrome (SWB) is a rare genetic disorder caused by hemizygous deletion of multiple contiguous genes at the 7q11.23 locus, with the elastin gene being the most important. It is characterized by congenital heart disease (supravalvar aortic stenosis - EASV), intellectual deficiency, typical facial features, short stature, and specific neurocognitive profile. SWB diagnosis begins with a clinical suspicion and confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH). We believe that the SWB phenotype is poorly understood by clinicians, leading to delays or loss of diagnosis.
Aim: Presentation of two patients with SWB phenotype, aiming the dissemination of the syndrome knowledge.

Methods: An observational study of two patients diagnosed with SWB was performed. Data for the reports were obtained through anamnesis, physical and morphological examination, and medical records revision at the Pediatric Genetic Outpatient Clinic of UNIFESO.

Results: Patient 1: PEM, 31 months, white, male. Referred by cardiology with EASV diagnosis, surgically corrected. Delay of neuropsychomotor development (DNPM). Typical

SWB face. FISH detected 7q11.23 deletion. Patient 2: JPRM, 39 months, black, male. Referred for delay in DNPM. Microcephaly and face with typical appearance. Clinical diagnosis of SWB.

Conclusion: The SWB diagnosis was early established in both patients. It was based on the phenotype. We emphasize the importance of the knowledge of this study for the timely diagnosis of SWB.

Descriptors: Williams syndrome; Elastin; Microdeletion 7q11.23.

1. Introdução

A síndrome de Williams-Beuren[i] [ii] (SWB) é uma doença genética rara causada pela deleção hemizigótica de múltiplos genes contíguos na região cromossômica 7q11.23, sendo o gene da elastina (ELN)[iii] o mais importante. Afeta igualmente ambos os sexos, e não existe predomínio por etnia ou região geográfica. Frequentemente, a SWB é de origem "de novo". A incidência estimada é de 1:20.000 nascidos vivos, contudo alguns autores relatam uma prevalência de 1:7.500[iv]. É caracterizada clinicamente por cardiopatia congênita, majoritariamente estenose aórtica supravalvar, deficiência intelectual leve a moderada, características faciais típicas, baixa estatura, perfil neurocognitivo específico, e ocasionalmente, hipercalcemia na lactância. São descritos ainda diferentes anormalidades geniturinárias, endócrinas, oftalmológicas e do sistema esquelético[v] [vi]. O diagnóstico de SWB inicia-se com a suspeita clínica a partir da observação dos sinais e sintomas característicos do fenótipo[vii], seguido da confirmação através de técnicas citogenéticas, sendo a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) a mais utilizada. A confirmação diagnóstica é essencial para o monitoramento clínico do paciente e aconselhamento genético para a família[viii]

O diagnóstico oportuno e precoce da SWB é essencial para o início e adequação das rotinas de manejo e acompanhamento clínico, objetivando evitar ou atenuar as comorbidades. A média do diagnóstico relatada em países desenvolvidos é de 3,5 anos[ix], entretanto diagnósticos tardios, como 57 anos, têm sido descritos[x]. No Brasil, um estudo da USP relatou diagnósticos entre 2 e 30 anos, com mediana de 14 anos[xi]. Acreditamos que o diagnóstico é feito tardiamente no Brasil, por falta de conhecimento do fenótipo da SWB pelos clínicos.

2. Objetivo

Relatar dois pacientes com fenótipo de SWB, visando a divulgação do conhecimento da síndrome.

3. Metodologia

Estudo descritivo constando de relato de casos.

A pesquisa bibliográfica sobre os aspectos históricos, clínicos, genéticos e diagnósticos da SWB, foi realizada com base na busca de artigos em base de dados online, como SCIELO

(*Scientific Eletronic Library Online*), PubMed e na BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*), utilizando o seguinte descritor: “Williams-Beuren Syndrome”.

Na BVS com a utilização desse descritor, foram originadas 527 referências, aplicando os filtros para limitação em humanos e crianças, língua portuguesa e inglesa, período de 2006 a 2016, assunto principal SWB foram reduzidos para 189 referências. No banco de dados do PubMed a mesma pesquisa, com os filtros para limitação em humanos, e crianças, língua inglesa e portuguesa, no período dos últimos cinco anos, gerou 521 referências. No banco de dados da Scielo, com a pesquisa usando filtros para língua inglesa e portuguesa, nos últimos 5 anos foram geradas 18 referências. Foram lidos os títulos e resumos desses artigos e então selecionados 20 e obtidos textos completos. Quando oportuno, algumas referências dos artigos consultados também foram consideradas.

Os dados para os relatos foram obtidos através de anamnese, exame físico geral e morfológico e revisão do prontuário médico dos probandos no Ambulatório de Pediatria da UNIFESO, onde foi realizado o diagnóstico e onde os pacientes seguem em acompanhamento. Foram obtidas fotos dos probandos para ilustração dos relatos. Os responsáveis pelos pacientes consentiram com a divulgação das informações e imagens, os quais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

36 4. Relato de casos

36.1 4.1. Paciente 1

P.E.M., 2 anos e 7 meses, branco, sexo masculino, procedente de Teresópolis. Referido ao Ambulatório de Genética da UNIFESO aos 15 meses pela cardiologia pediátrica, após diagnóstico de EASV.

É o primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos, aparentemente saudáveis. Progenitora com 36 anos, Gesta I, Para I, Aborto 0. Gestação planejada e desejada, sem intercorrências. Assistência pré-natal completa, com exames de rotina normais e movimentação fetal normal. Nasceu no termo, idade gestacional 38 semanas, de parto cesáreo. Pesou 2,8 Kg, mediu 47 cm, com perímetro cefálico (PC) de 34 cm. Índice Apgar de 8/10 no primeiro e quinto minutos respectivamente. Foi considerado Adequado para a Idade Gestacional (AIG). Não houve intercorrências perinatais. Nega casos semelhantes em grupo familiar próximo.

O diagnóstico de EASV foi estabelecido no quinto mês de vida, tendo realizada cirurgia corretiva aos 6 meses de idade. O diagnóstico da SWB, foi confirmado aos 16 meses por exame FISH para deleção 7q11.23.

Os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) foram obtidos em idade tardia, tendo sustentado a cabeça aos 6 meses, engatinhou aos 16 meses e andou sozinho aos 28 meses. Aos 22 meses apresentava apenas "lalação". Aos 27 meses, falava "dada", "quer quer". Aos 31 meses, falava "mama" e não pronunciava nenhuma palavra verdadeira e a idade funcional inferior estimada era de 12 meses.

Na primeira avaliação, aos 15 meses de idade, P.E.M. se mostrou alegre e sorridente. Amigdalas hipertrofiadas. Sopro holosistólico audível em bordo esternal esquerdo. Peso no percentil 3, estatura no percentil 14 e perímentro cefálico no percentil 13 (Gráficos OMS)[2]

Ao exame morfológico: estatura normal, normocefalia aparente. Face típica de síndrome de Williams com leve assimetria facial. Fronte ampla, globos oculares grandes, intumescência periorbitária, telecanto, nariz pequeno com narinas antervertidas, bochechas salientes, filtro nasal longo, macrostomia com lábio inferior grosso e evertidos; orelhas com aspecto faunesco (Figura 1). *Pectus excavatum* leve e braquidactilia.

Em consultas subsequentes houve relato de hipoatividade e crises cólica abdominal, que não apresentou melhora com dieta sem lactose.

Ecocardiograma revelou hipertrofia de ventrículo esquerdo e pós-operatório de EASV com estenose residual importante. USG abdominal evidenciou litíase biliar. USG de tireoide sem alterações. Em exames laboratoriais: TSH: 5,29 UI/mL, T4L: 1,2 ng/mL. Anti-TPO normal. Calprotectina: 373,5 mcg/gr (normal menor que 200). Cálcio: 10,4 mg/dL. Eletrólitos normais. Fosfatase Alcalina: 163 U/L, Gama-GT: 11 U/L, TGO (Transaminase Glutâmico Oxalacética): 34 U/L, TGP (Transaminase Glutâmico Pirúvica): 14 U/L. Proteinograma normal.

1 [2] World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/en/.

Figura 1: Foto da face do probando 1 (frontal e perfil). Observar aspescto da “face de duende”, narinas antevertidas, nariz pequeno, filtro longo, macrostomia, lábio inferior grosso e evertido, orelhas com aspecto faunesco.

P.E.M., após o diagnóstico, iniciou acompanhamento multiprofissional com fisioterapia motora duas vezes na semana, fonoaudiologia e terapia ocupacional, ambas uma vez por semana, além dos ambulatórios de especialidades pediátrica: Gastrologia, Neurologia e Cardiologia. Em uso de anti-hipertensivo (Enalapril).

4.2. Paciente 2:

J.P.R.M, 3 anos e 3 meses, negro, sexo masculino, procedente de Teresópolis. Referido ao Ambulatório de Genética da UNIFESO, aos 3 anos de idade, devido a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

É o primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos. Mãe 26 anos na gestação. Gesta II, Para I, Aborto I (espontâneo). Gestação não planejada, desejada, sem intercorrências. Assistência pré-natal completa, com exames de rotina normais e movimentação fetal normal. Episódio de infecção do trato urinário, no terceiro trimestre, tratada com antibioticoterapia. Relato de consumo materno de cerveja durante toda gestação em quantidade de cerca de 1.000 ml por semana. Nasceu no termo, na 41ª semana, de parto normal, sem asfixia perinatal. Índice de

Apgar 7/8. Pesou 2,5 Kg, mediu 46 cm, PC de 31 cm, sendo classificado como PIG (Pequeno para a Idade Gestacional). Triagem neonatal metabólica normal.

J.P.R.M sustentou a cabeça antes dos 12 meses, sentou aos 12 meses, engatinhou pouco aos 16 meses, andou aos 20 meses. Primeira palavra "papai" após 24 meses. Aos 36 meses falava "mamãe", "papai" e "tia", com idade funcional estimada de 12 a 14 meses.

Relato de infecções das vias aéreas superiores e otite média aguda frequentes; pneumonia aos 2 anos. Recebeu todas as vacinas apropriadas para a idade.

Em ocasião da primeira avaliação no Ambulatório de Genética, mãe relatou que a criança era muito "nervosa", gostava de "fazer barulho", e frequentemente apresentava movimentos estereotipados das mãos, semelhante a "contar dinheiro".

Ao exame físico, o probando se mostrou hipotrófico, com hipertrofia de amigdalas e dentes pequenos. Exame físico segmentar sem anormalidades específicas. Pesando 13 Kg (percentil 20), 93 cm de estatura (percentil 20), e IMC (Índice de Massa Corporal) de 15,03 Kg/m^2.

Figura 2: Foto da face do probando 2 (frontal e perfil). Observar base nasal plana, ponta nasal achatada, narinas antevertidas, bochechas salientes, macrostomia com lábios grossos e evertidos, orelhas grandes.

Exame morfológico: estatura normal, microcefalia. Face com aspecto sugestivo de “duende”, intumescência periorbitária (*“puffy eyes”*), base nasal plana, pirâmide nasal achatada, narinas antevertidas, bochechas salientes, macrostomia com lábios grossos e evertidos, orelhas grandes com aspecto faunesco. Braquidactilia, pregas palmares retificadas, pés planos, clinodactilia do segundo pododáctilo direito, que cavalga parcialmente para o terceiro (Figura 2).

Eletroforese de proteínas com leve diminuição de Albumina e leve aumento de Gama-Globulina. USG de abdome total, renal e vias urinárias normais.

Evoluindo com episódios de rinite alérgica e manutenção dos marcos do DNPM. A mãe referia não ter conseguido iniciar as Terapias de Reabilitação Multidisciplinar (TRMs) indicadas. Aguardando resultado da Ecocardiografia e da FISH para deleção 7q11.23.

37 5. Revisão Bibliográfica

37.1 5.1. Histórico:

Os primeiros relatos da SWB são de Lightwood e Stapleton, quando em 1952, descreveram o que chamaram de *hipercalcemia idiopática da infância*, levando a retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Ainda em 1952 Fanconi et al. detalhou as caracteristicas clínicas de crianças com hipercalcemia, deficit pôndero-estatural e diferentes malformações[12,13,14.]

Após um surto de crianças com hipercalcemia na Inglaterra, Stapleton et al. notaram que algumas não respondiam ao tratamento com vitamina D, sendo uma hipercalcemia relacionada com atraso no desenvolvimento e sopro sistólico[xiixiiixiv].

Os estudos de maior importância surgiram em 1961, na Nova Zelândia, quando J.C. Williams e colaboradores publicaram os achados de quatro indivíduos com estenose supravalvar da aorta em associação com deficiência intelectual e características faciais peculiares, sendo então os primeiros a sugerirem que a estenose aórtica supravalvar (EASV) em crianças poderia ser parte de uma síndrome ainda não conhecida[1].

No ano seguinte, na Alemanha, um cardiologista pediátrico, Alois J. Beuren[2], descreveu de maneira independente do grupo neozelandês, quatro pacientes com as mesmas características relatadas por Williams, além de estenose da artéria pulmonar, anomalias dentárias, estrabismo, e temperamento amigável. Em 1963, J. Black e R. Bonham-Carter[xv] notaram que o fenótipo facial descrito por Williams e Beuren era muito semelhante ao de indivíduos com hipercalcemia infantil. Em 1972, Beuren provou de fato, a associação entre a "síndrome de Williams-Beuren" e a hipercalcemia infantil. A etiologia da SWB permaneceu desconhecida até 1993, quando Ewart et al.[3] constataram que a deleção completa de um dos alelos da elastina implicava a patogênese da síndrome.

Em relação a denominação, a Sd. de Williams-Beuren, já foi conhecida no passado como *"Síndrome da hipercalcemia e estenose supravalvar da aorta idiopática"*. O termo "face de elfo" também já foi muito utilizado para caracterizar a síndrome, em alusão ao fenótipo característico, atualmente com menor uso[xvi]. A maioria dos autores a descrevem como Síndrome de Williams-Beuren, ou apenas, Síndrome de Williams.

37.2 5.2. Quadro clínico:

O fenótipo da SWB caracteriza-se por deficiência intelectual, dismorfias faciais típicas, cardiopatia congênita, hipercalcemia na infância e aspectos comportamentais característicos. Intercorrências na infância, como otites, cólicas, e distúrbios do sono manifestam-se com maior frequência nas crianças com SWB[xvii xviii].

37.2.1 5.2.1. Face

O dismorfismo facial típico das crianças com SWB, caracteriza-se por estreitamento bitemporal, intumescência periorbitária, epicanto, hipoplasia malar, bochechas proeminentes, nariz pequeno com narinas antevertidas, filtro nasolabial longo, macrostomia com lábios volumosos e evertidos, micrognatia. Os dentes são pequenos e espaçados, com má oclusão , sendo comum a ausência de um ou mais dentes[8 xix]. A extensão das dismorfologias varia entre os indivíduos, bem como, ao longo da vida do mesmo indivíduo[19].

Em crianças mais velhas e adultos, a face modifica-se para um formato mais alongado e magro, apresentando aumento dos lábios inferiores. Cabelos grisalhos e enrugamento da pele podem ocorrer precocemente na idade adulta jovem[18].

As alterações oculares mais frequentemente encontradas são íris de padrão estrelado, clinicamente visível nos afetados de olhos claros e detectada somente através da biomicroscopia nos pacientes de olhos escuros; estrabismo e tortuosidade dos vasos retinianos. A incidência de estrabismo na SWB varia de 29 a 74%, sendo mais frequente em lactentes e crianças jovens[17].

37.2.2 5.2.2. Crescimento e Desenvolvimento

O baixo peso, comum nos lactentes com SWB, está relacionado a dificuldades alimentares e problemas gastrointestinais, tais como vômitos, refluxo gastresofágico e recusa da alimentação[xx]. Posteriormente, durante a infância elas apresentam melhores percentis de peso em relação à idade, adquirindo valores dentro dos limites normais na fase adulta.

Como consequência de um retardo de crescimento intrauterino significativo, os lactentes costumam ter baixa estatura, o que se mantem durante a infância, quando as taxas médias de crescimento de crianças ficam abaixo do normal por 1 ou 2 cm/ano[19]. Apesar de estudos hormonais indicarem que os níveis do fator de crescimento insulina-like (IGF-1) estão normais na maioria dos indivíduos com SWB, os adultos frequentemente continuam com baixo estatura[18 xxi].

Habitualmente observa-se hipotonia muscular nas crianças com SWB no primeiro ano de vida, ocasionando atraso no desenvolvimento motor e o início da deambulação, que ocorre por volta dos 21 meses. O tônus muscular costuma melhorar ao longo do desenvolvimento, porém algumas crianças podem apresentam hipertonia, reflexos tendinosos profundos hiperativos e/ou incoordenação motora[18].

37.2.3 5.2.3. Fenótipo comportamental, cognição e linguagem

O fenótipo comportamental de uma síndrome relaciona-se ao conjunto de manifestações características da personalidade, além dos aspectos cognitivos e de linguagem. O fenótipo comportamental da SWB vem despertando o interesse dos pesquisadores nos últimos anos, justamente por servir como modelo de estudo da associação entre indicadores comportamentais e alterações genéticas[xxii xxiii]. Características comuns das crianças com SWB são: facilidade de interação social, dita como personalidade amigável, desinibição, sensibilidade com as emoções alheias, atração por pessoas estranhas, hipersensibilidade a sons (gritos, ruídos, estrondos, palmas ou risos), além de ansiedade, impulsividade, déficit de atenção e concentração[xxiv]. Alguns pacientes apresentam medo de altura, escadas e superfícies irregulares, uma preocupação excessiva com determinados assuntos ou objetos e facilidade musical[18]. Há ainda críticas que alertam para a complexidade da personalidade e perfil comportamental na SWB, além da conduta excessivamente amigável estereotipada, que é mais comum nas crianças do que em adultos[20]. Estudos recentes com grupos de pacientes em diferentes idades mostram que os adultos, em geral, têm relevantes problemas emocionais e comportamentais, relações sociais pobres, pois apesar de serem amigáveis, têm dificuldade em construir relações sólidas. Outras doenças psiquiátricas tais como depressão, fobias, ataques de pânico, estresse pós-traumático, e sintomas obsessivos compulsivos foram notados em um vasto contingente de adultos[24].

Pacientes com SWB geralmente apresentam coeficiente de inteligência (QI) entre 50-80, e embora algumas crianças sejam mais afetadas que outras, a maioria caracteriza-se como tendo deficiência intelectual leve a moderada[21]. Contudo, a cognição nos SWB é mais complexa que o indicado apenas pelo QI, pois possui aspectos característicos, com certas habilidades favorecidas e outras mais prejudicadas. Levar em conta apenas o QI global, pode ser, então, enganoso. Testes psicométricos mostraram comprometimento importante nas habilidades viso-espacial, se comparadas às verbais, o que caracteriza uma dissociação dessas habilidades[xxv]. As crianças com SWB apresentam dificuldade na manipulação de números, solução de problemas, planejamento motor, e compreensão de conceitos temporais, de distância, velocidade, e da relação parte/ todo, não demonstrando melhora com a idade. Na questão linguística, o comprometimento da escrita geralmente é maior do que da leitura. Por outro lado, essas crianças apresentam facilidade do que diz respeito às habilidades visuais que incluem reconhecimento facial e de julgamento para expressões emocionais, bem como aptidão para tarefas musicais[21] [xxvi].

Em relação a fala, as crianças com SWB, apresentam um atraso inicial, só começando a produzir frases com cerca de três anos de idade, para, em seguida, adquirirem o comportamento falante característico. É comum o uso de ecolalia, clichês, entonações, frases estereotipadas, fala perseverativa e com problemas sintáticos. Esses pacientes também costumam inserir experiências pessoais e irrelevantes ao contexto da fala, mas possuem habilidades verbais de comunicação mais desenvolvidas que as de compreensão. É importante atentar que em comparação com outras crianças com deficiência intelectual e com QI semelhantes, as crianças com SWB possuem maior fluência e vocabulário mais extenso[22 23 26].

37.2.4 5.2.4. Aparelho cardiovascular

As anormalidades cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade nos pacientes com SWB[27]. Alterações estruturais cardíacas estão presente em aproximadamente 75 a 80% dos casos, sendo a estenose aórtica supravalvar a mais frequente, confirmada em cerca de 65% dos pacientes[25] [xxvii]. Muitas vezes o diagnóstico precoce é feito através de investigação da cardiopatia, já que esta costuma se manifestar no primeiro ano de vida em até 93% das vezes[27].

Pacientes com SWB, devido a mutação no gene da elastina (ELN), apresentam uma maior rigidez arterial, e supercrescimento de células musculares lisas nos vasos, resultando em estenose de artérias de médio e grande porte[27].

A EASV, que também foi a primeira lesão cardiovascular descrita por Williams et al.[1], pode se apresentar de maneira mais branda, ou menos comumente, de forma severa, com estenose difusa de segmento longo da aorta ascendente. Apesar de poder aparecer isoladamente, a EASV frequentemente está associada a outras alterações cardiovasculares, principalmente a estenose da artéria pulmonar, que ocorre em 38% dos casos[27] [xxviii]. Podem ainda haver estenoses abrangendo o arco aórtico, a aorta descendente, as artérias pulmonar, coronária, renal, mesentérica e intracranial[25]. A denominada "síndrome aórtica média", situação em que a aorta torácica e/ou a aorta abdominal e suas ramificações são acometidas tem incidência incerta, pois pesquisas revelam valores abrangentes de 2 a 70%. Como a incidência de outras estenoses arteriais sistêmicas é maior em pacientes com estenose da artéria torácica, esta funciona como um marcador de piora da arteriopatia generalizada. Nos pacientes com EASV, em 75% dos casos, há uma ou mais cardiopatias congênitas associadas. São relatados alterações como prolapso da valva mitral e defeito de septo atrial e ventricular[xxix].

A estenose da artéria renal (EAR) foi encontrada em 7-58% dos pacientes com SWB. Raramente a EAR aparece de forma isolada, sendo muito mais frequente em associação com a estenose da artéria torácica. Muitos adultos com SWB possuem hipertensão, e destes aproximadamente 40% têm EAR[27 28].

37.2.5 5.2.5. Prevalência das manifestações clínicas

Um estudo da Unidade de Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HCFMUSP[11] acompanhou durante 4 anos, 55 pacientes com SWB; cuja idade do diagnóstico variaram de 2 a 30 anos, com mediana de 14 anos. As manifestações clínicas mais frequentemente encontradas foram: dismorfismo facial típico (98,2%), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (98,2%), comportamento hipersocial (94,5%), hiperacusia (94,5%), sintomas geniturinários (85,5%), cardiopata congênita (81,2%), baixa estatura (43,6%), hipertensão (36,4%), microcefalia (31%).

37.3 5.3. Genética

A SWB é uma condição genética que ocorre na maioria das vezes de forma esporádica, ou seja, de origem "de novo". Há, porém, casos familiares relatados com padrão de herança autossômica dominante[xxx], mesmo que esta denominação não seja aplicada por tratar-se de uma síndrome de microdeleção cromossômica. Quando os genitores são normais e têm um primeiro filho com SWB, o risco de recorrência é desprezível, no entanto, os afetados apresentam uma probabilidade de 50% de gerarem filhos com a mesma síndrome.

A SWB é causada por uma microdeleção hemizigótica de genes contíguos na região 7q11.23 (braço longo do cromossomo 7, banda 23)[3]**.** Foram descritos 28 genes localizados na região 7q11.23, dos quais, 22 estão na região crítica da SWB – *Williams Beuren syndrome critical region*[25 xxxi] (Figura 1).

O mecanismo genético que explica a origem da deleção cromossômica da SWB, ficou mais claro após a identificação das regiões chamadas de repetições com baixo número de cópias (LCRs – *Low Copy Repeats*)[3], as quais são distribuídas por todo o genoma, constituindo cerca de 5% do total. Estas regiões repetitivas favorecem a ocorrência de *crossing over* desigual durante a meiose, devido a sua alta taxa de recombinação cromossômica, podendo levar deleções, duplicações ou inversões (21,7). A SWB cursa com uma deleção intersticial definida como aquela em que ocorrem duas quebras e o material entre elas é perdido[xxxii]. A depender do tamanho do segmento deletado e do número e função dos genes alterados, as consequências clínicas podem variar. O tamanho da região deletada varia de 1,5 a 1,8 Mb[25].

O gene da elastina (ELN) é o principal gene afetado. A haploinsuficiência do gene ELN é responsável pelas anormalidades cardiovasculares da SWB. Outro gene frequentemente deletado é o LIM-KINASE 1 (LIMK1), expresso no sistema nervoso central (SNC), sendo associado ao perfil cognitivo característico da SWB[xxxiii]. Já o gene GTF2I pode estar relacionado aos aspectos mentais da síndrome[20].

[3] As repetições com baixo número de cópias (LCRs do inglês *Low Copy Repeats*) são trechos de DNA duplicado que têm mais de 1 kb de tamanho e compartilham uma homologia da sequência que excede 90%. A recombinação homóloga não alélica entre LCRs altamente semelhantes tem sido implicada em numerosas desordens genómicas.

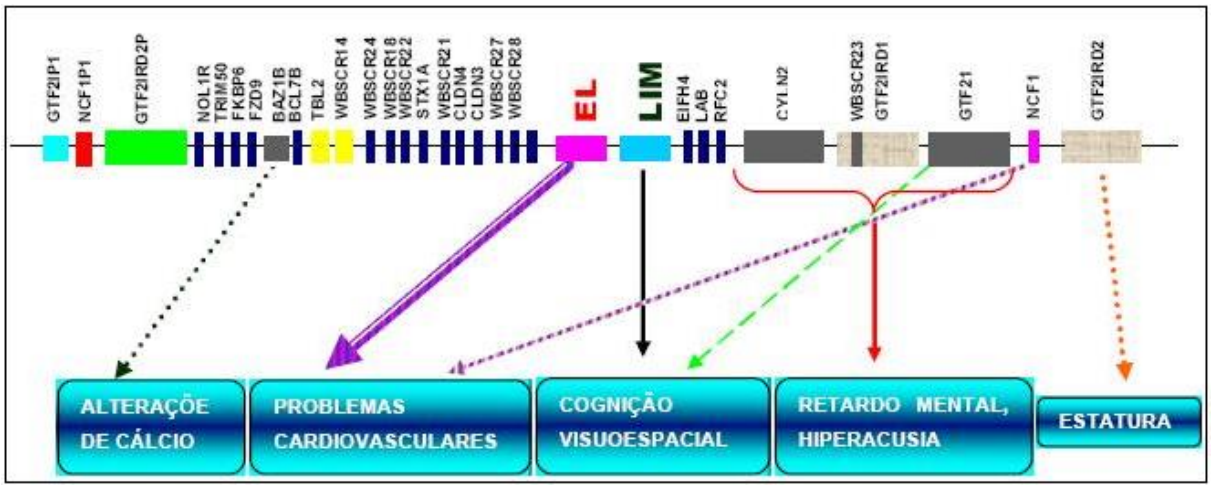


Figura 3 - Mapa com os genes da região 7q11.23 que se perdem na deleção causando a SWB e a relação das características mais relevantes do fenótipo. As setas contínuas indicam efeitos mais comprovados, enquanto que as setas descontínuas indicam efeitos prováveis (De Antonel et al. 2006)[31].

37.4

37.5 5.4. Diagnóstico:

O diagnóstico de SWB parte, primeiramente, da suspeita clínica a partir da observação dos sinais e sintomas característicos do fenótipo. A SWB deve sempre ser considerada em qualquer criança que apresente estenose supravalvar, face dismórfica, déficit de crescimento, deficiência intelectual e hipercalcemia[32].

O diagnóstico clínico da SWB pode ser facilitado pelo uso dos critérios clínicos de diagnósticos. O primeiro, proposto por Preus em 1984[xxxiv], ultilizava um escore baseado em 50 sinais clínicas, incluindo predominantemente dismorfismos faciais e achado dermatoglíficos, mas esse escore tem sido pouco utilizado devido à sua complexidade. Em 1995, Lowery et al.[xxxv] desenvolveram um escore baseado em seis características fenotípicas, e através da análise citogenética com FISH em 235 pacientes, notaram que a classificação apresentava boa correlação com o genótipo. Em 2001 o Comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria (AAP)[8] elaborou um escore prático para auxiliar os pediatras no diagnóstico, atribuindo pontos às características clínico-laboratoriais: crescimento, comportamento e desenvolvimento, dismorfismos faciais, estenose aórtica supra-valvular, outros problemas cardíacos, alterações do tecido conjuntivo e hipercalcemia. Se a pontuação obtida for inferior a 3, o diagnóstico de SWB é improvável, e se maior que 3 deve ser realizado o teste de FISH[8 21] (Quadro 1). Há ainda

um estudo realizado por Sugayama et al.[xxxvi] com o objetivo de estabelecer quais características clínicas associaram-se com a presença de microdeleção. Dessa maneira, foi elaborado um escore pontuando 15 características da SWB, com valor máximo de 31 pontos e nível de corte em 20 pontos. A probabilidade de um paciente com valor igual ou maior que 20 pontos não ter microdeleção é baixa, portanto o teste de FISH estaria indicado na suspeita da SWB com pontuação inferior a 20.

A confirmação da suspeita clínica através de técnicas citogenéticas é essencial para o monitoramento clínico do paciente e aconselhamento genético para a família, e é recomendada pela AAP[8]. Entretanto, há autores brasileiros que questionam se os testes seriam mesmo imprescindíveis nos pacientes com quadro típico de SWB, diante do custo dos mesmos para os hospitais de rede pública em nosso meio ([18]).

A técnica de FISH, utilizando sondas específicas para o gene ELN, estabelece o diagnóstico da SWB por mostrar a presença de apenas uma cópia do gene ELN. Esta é a técnica mais utilizada para diagnóstico da SWB, considerada padrão-ouro, mas também é possível empregar outras como amplificação de múltiplas sondas dependentes da ligação (MLPA do inglês *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) ou a técnica de hibridização genômica comparativa em microarranjos (aCGH- do inglês array *Comparative Genomic Hybridization*)[25 11]. A técnica de MLPA é frequentemente aplicada para detectar variação no número de cópias, perda ou ganho de regiões submicroscópicas e deleção ou duplicação gênicas. Normalmente, as sequências específicas utilizadas são diferentes éxons do(s) gene(s) de interesse. Já a hibridização genômica comparativa (CGH) é utilizada para detectar microdeleções ou microduplicações cromossômicas. Através dela dois genomas são diretamente comparados para detectar diferenças no conteúdo de DNA[7 xxxvii].

Diagnóstico clínico de Síndrome de Williams-AAP

Crescimento (Evidência do passado ou presente)

Se **3 de 5 itens** forem verificados: escore **1 ponto**.

[ ] Pós-termo >41 semanas de gestação;

[ ] Déficit de crescimento, altura e peso < percentil 5;

[ ] Vômitos ou Refluxo gastroesofágico;

[ ] Cólica prolongada >4 meses de irritabilidade.

[ ] Constipação Crônica.

Comportamento e Desenvolvimento

Se **3 de 6 itens** forem verificados: **1 ponto**.

[ ] Personalidade amigável;

[ ] Hipersensibilidade ao som;

[ ] Ansiedade;

[ ] Atraso de desenvolvimento ou retardo mental;

[ ] Problemas visuoespaciais;

[ ] Início atrasado da fala, seguido de fala excessiva.

Características Faciais

Se **8 de 17 itens** forem verificados: **3 pontos**.

[ ] Estreitamento bitemporal;

[ ] Dobras epicantais ou ponte nasal baixa;

[ ] Estrabismo (presente ou passado);

[ ] Nariz pequeno ou narinas antevertidas;

[ ] Bochechas grandes;

[ ] Filtro longo;

[ ] Dentes pequenos e espaçados;

[ ] Boca grande;

[ ] Orelhas com lobos proeminentes;

[ ] Sobrancelha ampla;

[ ] Plenitude periorbitária;

[ ] Írís com padrão estrelado;

[ ] Ponta nasal bulbosa ou cheia;

[ ] Hipoplasia malar;

[ ] Lábios grossos proeminentes;

[ ] Má-oclusão oral;

[ ] Macrognatia;

Problemas Cardiovasculares (Por ecocardiograma – A)

Se **1 de 2 itens** forem verificados: **5 pontos**.

[ ] EASV‡;

[ ] EAPP.

Problemas Cardiovasculares (B)

Se **1 de 3 itens** verificados: **1 ponto**.

[ ] Outra doença cardiovascular congênita;

[ ] Sopro cardíaco;

[ ] Hipertensão.

Anormalidade no Tecido Conectivo

Se **2 de 6 itens** forem verificados: **2 pontos**.

[ ] Voz de cavalo;

[ ] Hérnia Inguinal;

[ ] Divertículos de bexiga ou intestino;

[ ] Pescoço longo ou ombros inclinados;

[ ] Frouxidão ou limitação;

[ ] Prolapso retal.

Cálcio

Se **1 de 2 itens** forem verificados: **2 pontos**.

[ ] Hipercalcemia;

[ ] Hipercalciúria.

TOTAL DE PONTOS: _____

Quadro 1: Se o escore <3, o diagnóstico de Síndrome de Williams é improvável. Se a contagem for ≥3, estudos com FISH devem ser considerados. (O escore médio foi de 9 para a Síndrome de Williams [desvio padrão = 2,86].[8] ‡ Se EASV estiver presente a análise FISH é recomendada

38 6. Discussão

O diagnóstico oportuno e precoce da SWB é essencial para o início e adequação das rotinas de manejo e acompanhamento clínico, objetivando evitar ou atenuar as comorbidades. A média do diagnóstico relatada em países desenvolvidos é de 3,5[9] anos e no Brasil há relato de mediana de 14 anos[11].

O diagnóstico clínico nos dois pacientes relatados nesse estudo, foram realizados em idade precoce, anterior até mesmo à média dos países desenvolvidos – o probando 1 na idade de 1 ano e 4 meses, e o probando 2 aos 3 anos. Acreditamos que a razão deste diagnóstico precoce foi decorrente do encaminhamento oportuno para um especialista em Genética, que estabeleceu o diagnóstico.

É importante ressaltar que a percepção do sopro cardíaco congênito em P.E.M., e subsequente diagnóstico da EASV no 5° mês de vida, foi fator primordial para o encaminhamento ao Ambulatório de Genética. Como já referido, as cardiopatias congênitas estão presente em 75 a 80% dos casos, sendo a EASV a mais frequente e sempre que for diagnosticada um caso de EASV a SWB deve ser considerada[25 27]. Desta maneira, é oportuno questionar se o diagnóstico de P.E.M. poderia ter se realizado de maneira ainda mais precoce.

J.P.R.M, sem alterações na ausculta cardíaca, e com diagnóstico clínico de SWB um pouco mais tardio, já apresentava um importante atraso do DNPM. Mesmo sem a confirmação do diagnóstico por FISH, foram indicadas as rotinas de acompanhamento e as TRMs.

Os dois probandos apresentavam fenótipo bem características da SWB, permitindo o diagnóstico clínico. A tabela 1 compara as manifestações clínicas dos probandos 1 e 2, com as mais prevalentes na SWB, segundo estudo da HCFMUSP[11].

Tabela 1 – Comparação do fenótipo da SWB nos dois probandos.

Características	**Paciente 1**	**Paciente 2**
Fácies típica	+	+
Atraso no desenvolvimento	+	+
Comportamento hipersocial	-	-
Hiperacusia	-	-
Cardiopatia congênita	+	Em investigação
Sintomas geniturinários	-	-
Baixa estatura	-	-
Hipertensão	?	-
Microcefalia	-	+

(+) = presente. (-) = ausente. (?) = duvidoso.

Observa-se que cada um dos probandos apresentava três das nove características destacadas no estudo de Honjo et al.[11], ressaltando-se que estas são as mais significativas do fenótipo da SWB. As características ausentes como comportamento hipersocial, hiperacusia, sintomas geniturinários e hipertensão, podem surgir evolutivamente nestes pacientes. Ambos pacientes estão em idade pré-escolar, muito novos para apresentarem comportamento hipersocial, considerando que o desenvolvimento da linguagem frequentemente é atrasado na SWB, para, em seguida, adquirirem o comportamento falante característico[22 23 26].

Aplicando os critérios de diagnóstico clínico da AAP[8] (Quadro 1), o probando 1 obteve 09 pontos, (pontuando em comportamento e desenvolvimento, características faciais e problemas cardiovasculares), com pontuação equivalente ao score médio da SWB; enquanto o probando 2 obteve 04 pontos (comportamento e desenvolvimento e características faciais). Ambos obtiveram pontuação suficiente para indicação do FISH. O probando 2 ainda encontrava-se em fase de realização dos exames complementares.

39 7. Conclusão

O diagnóstico da SWB, baseado no fenótipo, foi estabelecido em idade precoce nos dois pacientes relatados.

A SWB possui um vasto espectro de manifestações clínicas, como dismorfismo facial, deficiência cognitiva, atraso do DNPM, fenótipo comportamental característico, e cardiopatias congênitas.

Devido a baixa incidência na população, o fenótipo da SWB, apesar de bem característico, é pouco conhecido pelos pediatras. Entretanto, o maior conhecimento da síndrome traz vantagens no reconhecimento e redirecionamento apropriado precoce.

40 8. Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, professor Isaías Paiva, pela dedicação do seu tempo, suporte e correções; e ao supervisor científico, professor Carlos Perreira, pela assistência.

41 9. Referências Bibliográficas

1. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation. 1961;24(6):1311-8.
2. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. Circulation. 1962;26:1235-40
3. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygosi-ty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nat Genet. 1993;5(1):11-6.
4. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syn-drome. J Child Neurol. 2002;17(4):269-71.
5. Jones KL, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. A new perspective. J Pediatr. 1975;86(5):718-23.
6. Donnai D, Karmiloff-Smith A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. Am J Med Genet. 2000;97(2):164-71.
7. Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. Cell Mol Life Sci. 2009;66(7):1178-97.
8. Genetics Co. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for chil-dren with Williams syndrome. Pediatrics. 2001;107(5):1192-204.
9. Huang L, Sadler L, O'Riordan MA, Robin NH. Delay in diagnosis of Williams syn-drome. Clin Pediatr (Phila). 2002;41(4):257-61.
10. McKenna AJ, Craig B, Graham AN. Williams syndrome in an adult. J Card Surg. 2010;25(3):339-42.
11. 11 Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, Zanardo EA, Costa LS, Kulikowski LD, et al. Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diag-nostic Use of MLPA. Biomed Res Int. 2015;2015.

12. Morris CA. Introduction: Williams syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010;154C(2):203-8.

13. Berdon WE, Clarkson PM, Teele RL. Williams-Beuren syndrome: historical as-pects. Pediatr Radiol. 2011;41(2):262-6.

14. Jones KL. Williams syndrome: an historical perspective of its evolution, natural history, and etiology. Am J Med Genet Suppl. 1990;6:89-96.

15. Black JA, Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe in-fantile hypercalcemia. Lancet. 1963;2(7311):745-9.

16. Burn J. Williams syndrome. J Med Genet. 1986;23(5):389-95.

17. van Hagen J.M. Williams Syndrome: from genes to clinical features. Tese [Dou-torado]. Amsterdam: Erasmus University Rotterdam, departments of Neuroscience and Clinical Genetics; 2007.

18. Almeida MM, Tavares HM. Síndrome de Williams e a Intervenção da Psicomotrici-dade com Auxílio na Escolarização. Rev. Da Católica Uberlândia [Internet] 2010; 2(03):334-47.

19. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Wil-liams syndrome: physical characteristics. J. Pediatr. 1988;113(2):318-26.

20. Smoot L, Zhang H, Klaiman C, Schultz R, Pober B. Medical overview and genet-ics of Williams-Beuren syndrome. Prog Pediatr Cardiol. 2005; 20(2):195-205.

21. Souza DH. A síndrome de Williams-Beuren: contribuições à avaliação clínica e genômica. Tese [Doutorado em Ciências Biológicas -Genética].Botucatu: Universi-dade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências de Botuca-tu; 2013.

22. Rossi NF. Caracterização do fenótipo comportamental e de linguagem na síndro-me de Williams-Beuren. Tese [Doutorado em Ciências Biológicas -Genética].Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Institu-to de Biociências de Botucatu; 2010.

23. Seraceni MFF, Hayashiuchi, AY, Lima SDFB, et al. Indicadores de problemas de comportamento em crianças e adolescentes com síndrome de Williams: Dados pre-liminares. [Internet]. Cadernos de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimen-to; 2010;10(1):37-48. (Acesso em: 06 fev 2017) Disponível em: http://www.mackenzie.com.br/fileadmin/Graduacao/CCBS/Pos-Graduacao/Docs/Cadernos/caderno10/62118_5.pdf .

24. Järvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL, et al. De-fining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. Dev Psychopathol. 2008;20(1):1-35.

25. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. N. Engl. J. Med. 2010; 362(3):239-52.

26. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Genética e linguagem na Síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. Pró-Fono. 2006;18(3): 331-38.

27. Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome. Circulation. 2013;127(21):2125-34.

28. Sugayama SM, Moisés RL, Wagënfur J, Ikari NM, Abe KT, Leone C, et al. Wil-liams-Beuren syndrome: cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. Arq Bras Cardiol. 2003;81(5):462-73.

29. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Turrentine MW. Surgical repair of congenital su-pravalvular aortic stenosis in children. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21(1):50-6.

30. Morris CA, Thomas IO, Greenberg F. Williams Syndrome: Autosomal Dominant Inheritance. Am J Med Genet. 1993;47:478-81.

31. Atonell A, Del Campo AM, Flores R, Campuzano V, Perez-Jurado LA. Síndrome de Williams: aspectos clínicos y bases moleculares. Rev Neurol. 2006;42(1): 69-75

32. Vidal NM, Carolino WM, Cavalcante IS, Carvalho MDF. Síndrome de Williams-Beuren: uma revisão da literatura. Pediatr. Mod. 2012; 48(10).

33. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, et al. LIM-kinase1 hemizygosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. Cell. 1996;86(1):59-69.

34. Preus M. The Williams syndrome: objective definition and diagnosis. Clin Genet. 1984;25(5):422-8.

35. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evalua-tion of 235 patients. Am J Hum Genet. 1995;57(1):49-53.

36. Sugayama SMM, Leone C, Kim CA. Síndrome de Williams-Beuren: proposta de sistema de pontuação para diagnóstico clínico. Clin. Sci. 2007;62:159-66.

37. Topazio B. Aspectos clínicos e genéticos da síndrome de Williams-Beuren: revi-são de literatura. Tese [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Universidade Fe-deral da Bahia, Instituto de Biologia; 2013.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Marianna Souza Carneiro

PRÉ- ECLÂMPSIA: ORIENTAÇÕES PARA PRÉ-NATALISTAS
GUIDELINES FOR PRENATAL CARE

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Professor Marcus Vasconcellos

Teresópolis- RJ

2017

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia continua a ser desastre no mundo, inclusive em países ricos. Mesmo com consequências tão graves, seu manuseio, praticamente está imutável há um século. Uma série de caminhos que se abriram nos últimos anos, que podem permitir soluções preventivas e/ou terapêuticas para o seu controle. Mais recentemente aparece a farmacogenética, O polimorfismo leva ao raciocínio que no futuro, tenhamos grupos de pacientes para cada droga. A escolha do tema consistiu no fato da pré-eclâmpsia ser uma afecção responsável, por ano, por 30% das mortes maternas, seis milhões de mortes perinatais, oito milhões de prematuros, e 20 milhões de crianças com crescimento restrito.

Objetivo: Buscar formas de intervir na redução da mortalidade materna a partir de detecção precoce por parte dos profissionais de saúde e implementação de medidas terapêuticas para pacientes com fatores de riscos prévios.

Métodos: Utilizou-se a revisão bibliográfica como metodologia, inicialmente a partir da análise de trabalhos anteriores da linha de pesquisa sobre pré-eclâmpsia. Neste material estavam incluídos seis trabalhos de conclusão de cursos (TCC) e dois trabalhos apresentados em eventos nacionais da especialidade. Posteriormente buscou-se uma atualização sobre a temática através de mecanismos habituais de busca entre os anos de 2010 e 2016.

Resultados: Partindo da metodologia proposta, o final da pesquisa discutiu novos achados e abordagens terapêuticas para o tema proposto, confeccionou-se um pôster que será entregue a direção do Hospital das Clinicas de Teresópolis, para que uma gestão política possa ser feita e este documento ser entregue a todos os profissionais de saúde da cidade, e se possível, nos arredores de nossa cidade.

Conclusões: O trabalho pode mostrar a necessidade da detecção precoce por parte dos profissionais de saúde, que intervêm diretamente na assistência pré-natal, das pacientes

predispostas a desenvolver pré-eclâmpsia para posteriormente programar medidas terapêuticas e protocolos assistências que visem à prevenção e redução do desenvolvimento e das prováveis complicações desta patologia, que ainda é considerada como umas das maiores causas de mortalidade materna no Brasil e no mundo. Ao final, além de discutir os novos achados, um pôster será entregue a direção do Hospital, para que gestão possa ser feita e entregue a todos os profissionais de saúde da cidade, e se possível, nos arredores de nossa cidade.
Descritores: Pré-eclâmpsia; Prevenção e controle; Mortalidade materna.

ABSTRACT

Introduction: Pre-eclampsia continues to be a disaster in the world, including rich countries. Even with such serious consequences, its handling has been virtually unchanged for a century. A series of paths that have opened up in the last years that can allow preventive and / or therapeutic solutions for its control. More recently pharmacogenetics appears. Polymorphism leads to the reasoning that in the future we have groups of patients for each drug. The choice theme consisted in the fact that pre-eclampsia it is a responsible condition, per year, of 30% of maternal deaths, six million perinatal deaths, eight million premature babies, and 20 million children with restricted growth.

Aim: The objective was to find ways to intervene in the reduction of maternal mortality from early detection, on the part of health professional And implementation of therapeutic measures for patients with previous risk factors.

Methods: The literature review was used as a methodology, initially based on the analysis of previous studies of the pre-eclampsia research line. In this material were included six works of conclusion of courses (TCC) and two works presented in national events of the specialty. Subsequently, an update was made on the theme through the usual search mechanisms between the years 2010 and 2016.

Results: Starting from the proposed methodology, the end of the research discussed new findings and therapeutic approaches for the proposed theme, a poster was prepared and will be delivered to the Hospital das Clinics of Teresópolis, so that political management can be done and this document Be delivered to all health professionals in the city, and if possible, on the outskirts of our city.

Conclusions: The work may show the need for early detection by health professionals, who intervene directly in prenatal care, of patients predisposed to develop pre-eclampsia, and then

to program therapeutic measures and protocols for the prevention and reduction of development and Of the probable complications of this pathology, which is still considered one of the major causes of maternal mortality in Brazil and in the world. At the end, in addition to discussing the new findings, a poster will be given to the Hospital's management so that management can be made and delivered to all health professionals in the city, and if possible, on the outskirts of our city.

Key words: Pre-eclampsia; Prevention and control; Maternal mortality.

1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico das desordens hipertensivas deve ser feito por um obstetra experiente, e basear-se nos estudos da Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gestação (1). Além de ser moléstia exclusiva da raça humana, atingindo 5% da população (2), continua a ser um desastre em todo o mundo, mesmo em países ricos e com questões de saúde pública bem equacionada, como a Austrália (3). Neste país, considerado de primeiro mundo, sempre foi a maior causa de morte materna, até os dias de hoje (4).

A possibilidade de uma mulher com pré-eclâmpsia (PE) ser submetida a uma cesariana, além de desenvolver um edema agudo de pulmão, uma coagulação disseminada, prematuridade, um descolamento de placenta, uma trombocitopenia com hemorragia e uma síndrome de aspiração pulmonar e consequente pneumonia, é 25 vezes maior que a paciente normal (5). Em relação ao seu filho, o risco de morte perinatal é de 2-5%, contra 5 - 6/1.000 na gestante sem hipertensão. Entre os que não sofrem morte perinatal, existe uma possibilidade de 60% de alguma desabilidade no seu futuro (3,5).

Paradoxalmente, mesmo com consequências tão graves, seu manuseio, praticamente está imutável há um século. (3). Controlar a pressão com drogas convencionais e monitorizar o bem estar fetal é uma rotina que se repete. No entanto, na medida em que se vai avançando nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da complicação obstétrica, algumas sugestões promissoras vão aparecendo. (3)

O artigo de Fenton et al (3) discute uma série de caminhos que se abriram nos últimos anos, que podem permitir soluções preventivas e/ou terapêuticas para o controle da pré-eclâmpsia:

Disfunção endotelial – ideia inicial de Roberts et al (6) em 1989, justifica a hipertensão, edema e proteinúria pelo tônus e a permeabilidade vascular alterada, o que justificaria os danos aos órgãos alvos. Esta disfunção tem duas etapas: a ausência da segunda onda migratória nas artérias espiraladas, com consequente dano à perfusão placentária. Nesta primeira etapa várias são as tentativas do uso da heparina de baixo peso molecular para “tratar” esta disfunção.

A segunda fase, fruto do avanço da primeira, cria um processo inflamatório generalizado causado pela presença de certos fatores irritativos (tirosina quinase e endoglina são exemplos, pois estão cinco vezes mais presentes que em gestantes sem pré-eclâmpsia). Esta associação leva ao vasoespasmo, a redução do volume plasmático e iniciam-se alterações na coagulação sanguínea. Na realidade o que acontece é um antagonismo aos fatores angiogênicos que são responsáveis pelo bom funcionamento do endotélio: fator de crescimento endotelial (VEGF), fator beta de crescimento (TGF-β) e fator placentário de crescimento (PIGF) (6).

Este primeiro caminho, disfunção endotelial, abriu portas para o desenvolvimento de drogas que possam inibir os fatores irritativos do endotélio. Alguns autores acreditam que o cálcio tenha sua ação neste ponto. A suplementação do íon diminui a produção do paratormônio e consequente queda do cálcio intracelular. O resultado é uma diminuição da contratilidade vascular, com indireto aumento dos níveis de magnésio (6).

Uma gestação normal é acompanhada de ativação do sistema de coagulação e aumento das citoquinas circulantes, promovendo o aumento do processo inflamatório sistêmico. Nas pacientes com pré-eclâmpsia aparece aumento de granulócitos e monócitos, além de maior aumento das citoquinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF-α) e da interleucinaa-6. Neste momento será que podemos pensar em agentes anti-inflamatórios como tratamento da pré-eclâmpsia? A aspirina infantil (100 mg) tem esta função, e está provado que seu uso diminui em 20% a pré-eclâmpsia. Recentemente foi proposto o uso das estatinas, pois além de seu efeito consagrado em baixar os lipídios, teria efeito anti-inflamatório no endotélio com aumento do óxido nítrico e da prostaciclina (potentes vasodilatadores). Neste momento está acontecendo um ensaio clínico no Reino Unido com pravastatina, e aguardamos resultados (7).

Outra tentativa de atuação na resposta inflamatória exagerada é o resveratrol (encontrado em algumas frutas), que além desta ação seria capaz de inibir a agregação plaquetária. Os estudos estão em fase de animais de laboratório com bons resultados (3).

Uma terceira possibilidade de intervir no processo inflamatório são os anticorpos anti-TNF, que já são usados nas doenças reumáticas e nos processos inflamatórios intestinais. Este caminho está aberto para experimentações. (3,6) Onde pode ser evidenciado em pacientes

lúpicas e portadoras da síndrome antifosfolipídios que estariam mais predispostas a desenvolverem pré-eclâmpsia. Outras constatações que reforçam esta ideia são a primiparidade, a troca de parceiro e a utilização de métodos anticoncepcionais de barreira, além da fertilização assistida como possíveis fatores de risco. Com esta explicação, poderíamos agir na prevenção e não no tratamento da pré-eclâmpsia (3).

Outro fator associado ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia e a exposição ao estresse oxidativo. O estresse seria secundário a isquemia placentária, aumentaria a inflamação e produziria os fatores vasoativos. Neste caminho entram as vitaminas C e E, mas ensaios randomizados extensos se mostram ineficazes, inclusive aumentando o risco de crescimento restrito (6).

Outro caminho para pesquisa passou a ser trilhado relacionando o estresse oxidativo e a depleção de óxido nítrico. O mecanismo é o antagonismo da ativação da sintetase do óxido nítrico com o aparecimento da hipertensão. Entretanto é desapontador qualquer droga que iniba este estresse celular. Mas novas pesquisas estão sendo feitas com o citrato de sildenafila, que promove vasodilatação com queda da pressão, pois mantem a viabilidade do óxido nítrico dentro da célula. Os primeiros resultados não são animadores para tratamento de pré-eclâmpsia grave (6).

Diante do exposto foi notada a importância do óxido nítrico no organismo em geral, principalmente quando discutimos PE, já que várias funções hemostáticas do endotélio são mediadas pelo óxido nítrico (NO). Trata-se de potente vasodilatador que responde aos estímulos químicos e mecânicos, sendo uma molécula autócrina e parácrina, sintetizada a partir da L-arginina, e sintetizada pela NO sintetase, enzima da família das enzimas cálcio-calmodulina sintetases (6).

O NO relaxa as células musculares pela ativação da sintetase guanilato (sGC), que causa um aumento da guanosina 3-5-monofosfato cíclica e ativação que ativa as proteínas quinases. Na PE, com a disfunção endotelial, acontece uma redução da biodisponibilidade do NO. Consequência: predomínio da vasoconstricção e consequente hipertensão (6).

Com estas explicações, fica lógico que doadores endógenos de NO é a solução. Estas medicações emergem na Obstetrícia: nitratos orgânicos e S-nitrosotiols (6): os Nitratos

orgânicos usados há mais de 100 anos na PE como o gliceril trinitrato, a nitroglicerina e o nitrato sorbitol (ISDN). O primeiro deles está consagrado na angina pectoris, mas só começou a ser usada em pacientes com risco de PE em 1994 acompanhado da resistência no Doppler da artéria uterina (vasodilatação sem comprometimento fetal). Os trabalhos posteriores mostraram reflexos no território fetal, com doses mantidas sem intervalos. Portanto uma exposição contínua parece ter efeitos deletérios, permitindo seu uso como tratamento, mas não como prevenção. E por fim os S-nitrosotiois ainda apresentando resultados adversos mesmo em pesquisas com animais (6).

Os estudos mais recentes na gênese da pré-eclâmpsia estão calcados no campo da farmacogenética. Os autores acreditam que existam subgrupos de mulheres que não respondem aos anti-hipertensivos convencionais. Estes polimorfismos levam ao raciocínio que no futuro, tenhamos que saber qual a droga que melhor atua para cada paciente. (8)

Classicamente dividimos as doenças hipertensivas na gestação em quatro tipos, baseado na Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia.

- Hipertensão crônica (HC).
- Pré-eclâmpsia (PE)/Eclâmpsia (E).
- Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica.
- Hipertensão gestacional (HG).

A pré-eclâmpsia, ainda nos dias de hoje, permanece como causa de malefícios maternos e perinatais em todo o mundo. Sua prevalência varia muito entre as várias populações no mundo, influenciados por fatores éticos e modo de vida, assim como a situação socioeconômica de cada povo. Portanto podemos admitir uma grande heterogênicidade quanto ao seu início, quanto a sua gravidade. (9)

Por estas razões este trabalho merece uma atualização no rastreamento, o mais precoce possível, da complicação. Giguere et al (10) apresentaram em 2014, uma proposta muito interessante de associação de marcadores clínicos com os bioquímicos. Os autores admitiram a importância desta proposta, baseados na metanálise recente que preconize o uso da aspirina em grupos com risco de pré-eclâmpsia.

Os autores reconhecem uma fragilidade dos marcadores clínicos usados isoladamente, e recomendam que a bioquímica e a biofísica seja utilizada. Em estudo recente de Akolekar et al (11), esta filosofia foi adotada, e um algoritmo proposto. No entanto sabe-se que estes procedimentos sofrem uma variabilidade muito grande com o tipo de população onde está sendo aplicada. Portanto não deve ser aplicada universalmente.

A tirosina quinase solúvel e o fator placentário de crescimento podem estar associados ao risco de pré-eclâmpsia já com cinco semanas de gestação (12). A mesma filosofia é aplicada para a inibina A e a proteína plasmática gravidez associada (PAPP-A) e seus aumentos, mas estas duas proteínas no fim do primeiro trimestre.

Para definir esta questão, os autores realizaram estudos prospectivos no Canada entre 2005 e 2010, com quase 8.000 gestantes com mais de 18 anos e com pelo menos 10 semanas. Neste grupo houve uma prevalência de 1,8% assim divididas: 71 com pré-eclâmpsia leve e 68 com quadro grave. Neste grupo foram diagnosticadas 211 pacientes com hipertensão gestacional. (2,7%) (10).

Em relação à idade gestacional do diagnóstico, 0,6% tiveram o parto antes de 37 semanas, com 0,2% antes de 34 semanas de gestação. Os resultados clínicos mostraram que o índice de massa corpórea e a pressão arterial média na primeira consulta foram mais altos nos grupos com pré-eclâmpsia. Outros dados encontrados: mais prematuridade, mais história de hipertensão prévia, mais cesariana, e em relação ao recém-nato menor índice médio de APGAR e de peso (10).

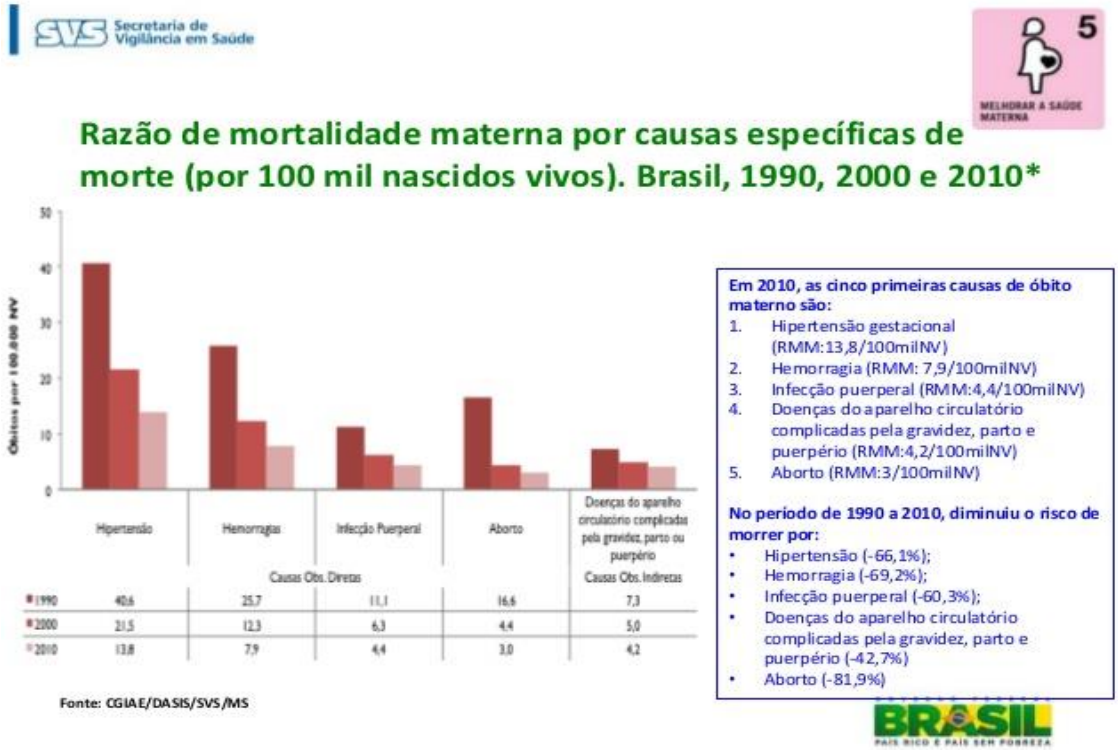
Em relação aos quatros marcadores bioquímicos, observaram: a tirosina quinase não foi diferente entre as hipertensas e os controles, o fator de crescimento placentário foi mais baixo, a inibina levemente aumentada e o PAPP-A sem significância estatística entre os dois grupos. A conclusão final dos autores foi que a presença dos marcadores não melhorou o poder preditivo doa testes clínicos: índice de massa corpórea e pressão arterial médica em consulta até dez semanas. O que não foi respondido pelos autores foram duas questões: a maioria das pacientes era da raça branca, e os marcadores bioquímicos foram colhidos muito precocemente, justamente para que se pudesse começar a aspirina nas pacientes de risco (10).

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A partir do levantamento das características da população atendida na maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis, e do contato com a Secretaria de Saúde para entrega de um documento para todas as gestantes que fazem pré-natal na cidade, onde enfatizava a importância da pré-eclâmpsia e dos seus sinais e sintomas, bem como os sinais de alerta considerados emergenciais para a procura de atendimento hospitalar, foi que surgiu às justificativas para realização deste trabalho com enfoque agora nos profissionais de saúde que atuam diretamente na assistência pré-natal destas pacientes.

Partindo deste pressuposto, foi elaborado um quadro de normas e procedimentos, que não teria a característica de um protocolo, mas sim de medidas a serem implementadas em uma primeira atenção dos profissionais de saúde da cidade, objetivando buscar formas de intervir na redução da mortalidade materna a partir de detecção precoce e através da implementação de medidas terapêuticas para pacientes com fatores de risco prévios.

Uma outra justificativa para este trabalho, está clara na figura do próprio Ministério da Saúde abaixo apresentada. Podemos observar que a hipertensão, em 20 anos, sempre foi à primeira causa de mortalidade materna, mesmo com queda absoluta significativa. As demais causas também sofreram estas quedas, principalmente o abortamento. Portanto temos que continuar a combater suas complicações.



Acreditamos que uma afecção que é responsável no mundo, por ano, por um terço das mortes maternas, por mais de seis milhões de mortes perinatais, por oito milhões de prematuridade (13), e por 20 milhões de crianças com crescimento restrito nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, merece que muita produção científica seja proposta (14). Estas informações estão apresentadas, sob a forma de razão de probabilidade ajustada na Tabela A (15).

TABELA A – Razão de chance ajustada para os efeitos adversos maternos e perinatais em pacientes com PE. (15)

Resultado adverso	Odds ratio	p-valor
Mortalidade materna	4.48 (2.99 - 6.69)	< 0,001
Mortalidade perinatal	1.87 (1.66 – 2.11)	< 0.001
Prematuridade	2,86 (2.68 - 3.06)	< 0,001
Crescimento restrito	2.32 (2.16 - 2.50)	< 0.001

3. MÉTODOS

Utilizou-se a revisão bibliográfica como metodologia, inicialmente a partir da análise de trabalhos anteriores realizados nesta linha de pesquisa sobre pré-eclâmpsia na Faculdade de Medicina da UNIFESO, como sua primeira etapa de metodologia. Neste material estavam incluídos seis trabalhos de conclusão de cursos (TCC) e dois trabalhos apresentados em eventos nacionais da especialidade. As informações foram retiradas de uma série de casos que começou em 2012 e terminou em 2015, e que permitiu a apresentação de três trabalhos de conclusão de curso em anos diferentes, além de exercícios com o quinto período de graduação em Medicina.

Dentre algumas informações coletadas nos TCC anteriormente citados estão a analise da aplicação de um questionário epidemiológico em puérperas antes de sua alta. A coleta de dados foi feita por observadores previamente treinados, sob a supervisão do responsável pelo projeto. As coletas foram realizadas entre 1º de março de 2012 e 15 de março de 2015, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, onde foram entrevistadas todas as pacientes que receberam o diagnóstico de pré-eclâmpsia após internação, parto e puerpério imediato.

Como grupo controle foram entrevistadas as duas puérperas seguintes ao caso de pré-eclâmpsia, mas que não manifestaram nenhuma alteração na pressão arterial, permanecendo normotensas antes e depois do parto, estabelecendo assim a relação dois para um (2:1). Estas pacientes também receberam o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a coleta dos dados foi calculada a taxa de incidência da pré-eclâmpsia no período estudado. Em seguida, pelo teste do qui-quadrado, as variáveis estudadas foram comparadas, sendo aceita a significância estatística quando o valor p for < 0.05.

Com as 216 pacientes analisadas, 73 receberam o diagnóstico de pré-eclâmpsia em suas diversas formas, enquanto, seguindo a metodologia do projeto, as demais foram 143 puérperas que não apresentaram manifestação hipertensiva no pré-natal e na internação.

A primeira observação que foi possível inferir provém da taxa de prematuridade, onde foi possível observar que 27,3% dos partos aconteceram entre 26 e 34 semanas de gestação, diferente do grupo controle onde somente 2,7% foram prematuro extremo.

Apresentamos as tabelas finais desta série de casos, com a finalidade de ilustrar melhor o objetivo final, que foi construir um documento informativo sobre prevenção do agravamento da pré-eclâmpsia, após o reconhecimento da população estudada, apresentando os principais fatores de risco de impacto significativo para o aparecimento da pré-eclâmpsia.

A **TABELA 1** analisa os dados epidemiológicos dos dois grupos.

TABELA 1 – Comparação dos dados epidemiológicos das 216 pacientes, divididas em dois grupos (não hipertensas e com pré-eclâmpsia) através o teste do qui-quadrado.

Dado epidemiológico	Normotensas (143 pacientes)	Pré-eclâmpsia (73 pacientes)	Qui-quadrado
Estado civil			
Solteiras	32	17	NS
União estável/casadas	111	56	
Idade			
< 18 anos	14	13	P<0.05
>/= 18 anos	129	60	
Cor			
Branca	96	40	P< 0.05
Não branca	47	33	
Escolaridade			
Até secundário incompleto	105	50	NS
> Secundário completo	35	23	
Morada urbana			
Sim	109	54	NS
Não	44	19	
Trabalho			
Somente em casa	97	37	NS
Dupla jornada de trabalho	46	36	

Renda familiar			
até 1 salário mínimo	71	43	NS
>de 1 salário mínimo	72	30	

Os resultados da **TABELA 1** permitem afirmar que a cor não branca e as pacientes com menos de 18 anos (adolescentes), tem significância estatística nos dados avaliados, relacionando estes dois dados com o aparecimento de pré-eclâmpsia na população estudada.

A **TABELA 2** se preocupou em comparar os dados da história obstétrica destas pacientes, novamente fazendo uma análise estatística entre os dois grupos estudados.

TABELA 2 - Comparação dos dados obstétricos das 216 pacientes, divididas em dois grupos (não hipertensas e com pré-eclâmpsia) com o teste do qui-quadrado.

Dado obstétrico	Normotensas (143 pacientes)	Pré-eclâmpsia (73 pacientes)	Qui-quadrado
Número de gestações			
primigestas	59	39	P<0.05
mais de uma gestação	84	34	
Gravidez planejada			
sim	54	32	NS
não	89	41	
Tabagismo prévio			
sim	15	7	NS
não	128	66	
Alcoolismo prévio			
sim	8	7	NS
não	135	66	
Abortamento prévio			
Sim	32	24	----
Parto prematuro anterior			
Sim	31	17	----
Diabetes prévio			
Sim	1	20	P< 0.001
Não	142	53	
Pré-eclâmpsia anterior			
Sim	3	15	P < 0.001
Não	140	58	
Hipertensão crônica			
Sim	4	7	P < 0.01
Não	139	66	

A diferença foi aceita como significativa quando p< 0.05 na tabela do Qui-quadrado.

Quando analisamos a **TABELA 2**, que trata dos dados obstétricos das pacientes podemos observar que a primigestação, o diabetes, a pré-eclâmpsia em gestação anterior e a hipertensão crônica antes da gestação índice, condicionaram um número de pré-eclâmpsias.

A **TABELA 3** se preocupa com os dados do pré-natal, levando em consideração as informações objetivas, emocionais e de impressão sobre o pré-natal das pacientes.

TABELA 3 - Comparação dos dados do pré-natal das 216 pacientes, divididas em dois grupos (não hipertensas e com pré-eclâmpsia) com o teste do qui-quadrado.

Dado epidemiológico	Normotensas (143 pacientes)	Pré-eclâmpsia (73 pacientes)	Qui-quadrado
Altura da paciente			
< 1,50 metro	9	2	NS
>/= 1,50 metro	132	71	
Peso antes da gestação			
Até 55 Kg	6	2	NS
>/= 55 Kg	137	71	
Exercício físico incomum			
SIM	17	8	NS
NÃO	126	65	
Pré-natal no HCT			
sim	18	11	NS
não	125	62	
Dificuldade conseguir pré-natal			
Sim	25	18	NS
Não	118	55	
Numero de consultas até parto			
< 8	102	58	NS
>/= 8	39	15	
Inicio do pré-natal			
Até 12 semanas	60	34	NS
> 12 semanas	83	39	
Qualidade do pré-natal			
Ruim	31	25	P< 0.05
Ótimo	112	48	
Estresse na gestação			
Sim	59	33	NS
Não	84	40	
Sangramento no 2º trimestre			
Sim	13	5	NS
Não	130	68	

Gemelidade na gestação em curso			
Sim			
Não	3	3	NS
	140	70	

A diferença foi aceita como significativa quando p< 0.05 na tabela do Qui-quadrado.

A **TABELA 3** só apresenta significância estatística quando perguntada a paciente sobre a qualidade do pré-natal, pois as que desenvolveram a pré-eclâmpsia, consideraram o atendimento ruim.

E finalmente a **TABELA 4** se direciona a história familiar das pacientes estudadas, em relação a presença de pré-eclâmpsia. Observamos que se trata de fator de risco importante para o aparecimento da pré-eclâmpsia.

TABELA 4 - Comparação dos dados da história familiar relacionada com pré-eclâmpsia das 216 pacientes, divididas em dois grupos (não hipertensas e com pré-eclâmpsia) através o teste do qui-quadrado.

Dado epidemiológico	**Normotensas (143 pacientes)**	**Pré-eclâmpsia (53 pacientes)**	**Qui-quadrado**
Mãe ou irmã com pré-eclâmpsia			
sim	19	19	P < 0.05
não	124	54	
Mãe/irmã com hipertensão crônica			
sim	42	39	P < 0.001
não	101	34	

A diferença foi aceita como significativa quando p< 0.05 na tabela do Qui-quadrado.

Com levantamento de todos estes dados tabulados e a percepção da importância epidemiológica desta temática, buscou-se uma atualização através de mecanismos habituais de busca: PubMed, Medline, Lilacs e na Biblioteca Cochrane, entre os anos de 2010 e 2016. Nesta busca os enfoques foram atualizações sobre três pontos a serem discutidos: Implementação de protocolos assistências, para que uma ação de saúde seja vitoriosa, já que todos os países que conseguiram o controle do agravamento da pré-eclâmpsia assim o fizeram; Determinação dos prováveis fatores preditores, ou seja, dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia e por fim a busca por

medidas preventivas como administração de forma profilática da aspirina, cálcio e ácido fólico nas gestantes.

4. RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Ao final da pesquisa foi possível obter como resultados a discussão sobre os novos achados e as novas abordagens terapêuticas para o tema proposto, a confecção de um pôster que será entregue a direção do Hospital de Clínicas de Teresópolis, para que uma gestão política possa ser feita e este documento ser entregue a todos os profissionais de saúde da cidade, e se possível, nos arredores de nossa cidade.

Neste pôster, em anexo, encontram-se informações que visam intervir precocemente nas nossas gestantes, detectando precocemente os prováveis fatores de risco, aos quais estão expostas, permitindo programar medidas terapêuticas nestas pacientes de forma profilática visando reduzir o desenvolvimento da pré-eclâmpsia e suas prováveis complicações e consequentemente da mortalidade materna.

Desta forma foi notória durante a pesquisa a necessidade de se estabelecer protocolos de normas e procedimentos para que uma ação de saúde seja vitoriosa. Todos os países que conseguiram o controle do agravamento da pré-eclâmpsia instituíram estes protocolos.

No local onde a mortalidade materna é a mais alta no mundo, na África Subsaariana, em 2012 morreram 20.570 mulheres, sendo que 17.520 por complicações da PE 85%. Nesta situação o protocolo é muito simples: sulfato de magnésio associado com a internação da paciente e interrupção da gestação após administração do sulfato de magnésio. Com esta atitude foram salvas 13.770 mulheres, pela estimativa dos órgãos de saúde locais. (16)

Em países mais desenvolvidos, a regra é a mesma. Um exemplo é o proposto por Lowe et al (17) na Austrália e Nova Zelândia em 2015. Recebeu o nome de "*The SOMANZ Guidelines"*e foi composto por um grupo interdisciplinar dos dois países. As novidades propostas foram: A volta da valorização do aumento na pressão arterial de 30/15 mmHg súbito; O acréscimo da "hipertensão do jaleco branco" no grupo de gestantes crônicas; Apreço a queda abaixo de 600 mUI/L da haptoglobina; Adoção da relação albumina/creatinina, quando abaixo de 30mg/mmol, como sinal de proteinúria

significativa; Possibilidade de acompanhamento de uma pré-eclâmpsia grave com menos de 32 semanas, mas em unidade terciária; Admitir a interrupção da gestação com menos de 24 semanas, quando confirmado quadro grave de pré-eclâmpsia; Adoção sistemática do sulfato de magnésio para neuroproteção neonatal, quando se pensa em interromper a gestação até 34 semanas; Aumento para 36 semanas do uso da corticoterapia antenatal, sempre que a gestação for interrompida; Em pacientes de baixo risco para agravamento levar a gestação até 37 semanas; Adoção do tratamento da hipertensão crônica não grave com anti-hipertensivos orais e por fim a prescrição de rotina de aspirina infantil e 1,5 mg de cálcio para pacientes com risco de pré-eclâmpsia (17).

Para que possamos comparar situações socioeconômicas diferentes, citamos neste parágrafo dois protocolos que muito se aproximam quando se fala em conduta com a pré-eclâmpsia. O que adotamos em nosso hospital no nosso dia a dia, e o publicado pelo Ministério da Saúde da República Dominicana, país muito semelhante ao nosso, com as mesmas dificuldades de atenção terciária rápida principalmente, levando as pacientes até as 34 semanas mesmo em estado grave. Nosso protocolo está à disposição de todos no HCT, e o da América Central está disponível na página do *Ministerio de Salud Pública* daquele país com o título "*Protocolos de Atención para Obstetrícia y Ginecologia, volumen I"* (18).

Depois de tocarmos na necessidade real de que todo serviço aberto ao aparecimento de pacientes com pré-eclâmpsia, deve seguir protocolos rígidos e reformulados periodicamente e antes de abordarmos as recentes possibilidades preventivas, precisamos descobrir entre todas as gestantes, quem são as que apresentarão um maior risco da pré-eclâmpsia.

Kane et al (4) apresentaram as *" Novas direções na predição da pré-eclâmpsia "*. Os autores começam seu artigo reconhecendo que a pré-eclâmpsia, por apresentar uma série de caminhos fisiopatológicos, é de difícil predição.

Começam com a análise dos fatores maternos os protocolos propostos pelos ingleses NICE (19) e PRECOG (20), publicados em 2008 e 2005, respectivamente, que apresentaram os seguintes resultados: NICE (National Institute for Clinical Excellence) com sensibilidade de 77%, especificidade de 54% e valor preditivo positivo de 7%. Já o

protocolo PRECOG (Pre-eclampsia Community Guideline) apresentou sensibilidade de 59%, especificidade de 81% e valor preditivo positivo de 11%.

O estudo NICE propiciou uma abordagem prospectiva, publicada por Poon et al em 2010, que modificou estes números para detecção de 89% para pré-eclâmpsia precoce, 92% para pré-eclâmpsia tardia e taxa de falso positivo de 64%. Entre os dados maternos, os autores afiançam que uma história prévia de pré-eclâmpsia era a variável mais importante, com uma crítica lógica: não podia ser aplicada na primigesta (21).

Neste mesmo artigo valorizaram a aferição da pressão arterial média (PAM) no primeiro e segundo trimestre entre pacientes de baixo risco. Nas que apresentavam alguma outra possibilidade de risco, a PAM entre 13 e 20 semanas de gestação, permitiu uma taxa de probabilidade de 2.8 vezes maior de pré-eclâmpsia. Para eles, a associação de fatores maternos na história com a PAM, seria de utilidade muito grande na predição da doença. (4)

Na tentativa de melhorar esta predição podemos lançar mão de marcadores ultrassonográficos e bioquímicos no primeiro trimestre. Com a certeza histológica que existe uma aumento da resistência na circulação uteroplacentária, uma metanálise com 43.000 exames, e encontraram 26% de sensibilidade e 91%. Em estudos iniciais podemos usar o ultrassom 3D para volume placentário e vascularização, e índice da artéria oftálmica. (21)

O tópico seguinte são os marcadores bioquímicos, que segundo Kane et al (4) não apresentam valor quando usados isoladamente. Seriam excelentes quando associados com outros fatores de risco. Podemos citar os mais importantes com seus mecanismos preditivos e sua importância: Os marcadores da função placentária como o PAAP-A uma protease produzida no sinciciotrofoblasto e pode influenciar a placentação através seu efeito sobre o fator de crescimento insulina-like também usado no rastreamento das aneuploidias e o PP-13 derivado do sincício que influencia a modulação das artérias maternas e a implantação placentária.

Outro marcador bioquímico, a Cistatina C avalia a função renal, refletindo, com seu aumento, uma queda da função renal. É responsável por inibir a protease cisteína que é

importante na invasão trofoblástica placentária. Conclui-se que um aumento da cisteína C no 1º trimestre estaria relacionado com o aparecimento da pré-eclâmpsia (4).

A pentraxina 3, outro marcador da mesma classe da proteína C reativa, avalia a resposta materna ao processo inflamatório, onde níveis mais baixos no primeiro trimestre nos conduzem a uma probabilidade de pré-eclâmpsia no futuro (22).

Fatores angiogênicos como o fator de crescimento placentário (PIGF), e o fator de crescimento do endotélio (VEGF), já foram descritos em outro capítulo deste documento.

A Inibina A, outro marcador que pode ser usado na avaliação, aumenta nas pacientes sujeitas a PE a partir da 14ª semana de gestação, mas os autores acreditam que neste momento está sendo necessário um estudo prospectivo com boa amostra, para ratificar seu uso (22).

A lipocalina com a gelatinase neutrofílica (NGA), glicoproteína produzida pelos neutrófilos, esta associado ao mecanismo de disfunção endotelial. Ela aumenta no primeiro trimestre nas pacientes suscetíveis a PE. Atuaria promovendo a agregação plaquetária (23).

Ao fim deste interessante artigo, paradoxalmente, os autores escrevem que as autoridades de saúde do Reino Unido, não aceitam que a associação de marcadores bioquímicos com Doppler de primeiro trimestre, PAM e dados da história da paciente, seja aplicada em toda a população por questões financeiras. Entendem que a relação custo-efetividade não é proveitosa. Entretanto em Israel e Austrália, admitindo que estes testes mais onerosos já sejam utilizados para casos de aneuploidias, estes procedimentos são rotina para PE. (23)

Um outro artigo utilizou um grupo de 24 países muito parecidos com o Brasil sob o ponto de vista social e econômico. Bilano et al (15), realizando uma análise secundária do *WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health*, utilizaram 276.388 questionários do estudo, e computaram uma série de informações onde foi evidenciado uma prevalência de PE – 4,0% com maior risco de morte materna, perinatal, prematuridade e baixo peso ao nascer.

No mesmo artigo citado anteriormente notou-se que as mulheres que apresentavam maior risco para o desenvolvimento de PE eram as com idade materna maior que 30 anos, baixo nível escolar, índice de massa corpórea elevada, nuliparidade (RR = 2,02), ausência de pré-natal (RR = 1,41), hipertensão crônica (RR 7,75), diabete gestacional (RR = 2,0), doença cardíaca/renal (RR = 2.38), infecções do trato urinário em geral (RR = 1.13) e anemia severa (RR = 2.98) (15).

Descritos os fatores preditores e elaborado os protocolos assistências, deve-se buscar posteriormente medidas de caráter preventivo, apoiado em conhecimentos fisiopatológicos encorpados e reais, como foi evidenciado com a utilização da aspirina em baixas doses na prevenção da PE. Há mais de 40 anos de estudo, das mais diversas formas possíveis, deste fármaco, com resultados contraditórios. Em recente revisão publicada em Portugal, Campos (24) conclui que a aspirina continua a ser a droga mais segura e efetiva na prevenção secundária da PE. O que precisamos é avançar na seleção mais específica de quem são as pacientes que devem utilizar o fármaco.

O'Gorman et al (25) iniciaram em 2014 um estudo em pacientes de alto risco para PE, e randomizadamente, começaram aspirina no primeiro trimestre. Em abril do ano passado já tinham 1.760 pacientes rastreadas e incluídas no estudo entre 11 e 13 semanas de gestação. Todas elas estão sendo acompanhadas por marcadores bioquímicos e biofísicos periodicamente. Este estudo está registrado no *International Standard Randomised Controlled Trial* com o número ISRCTN13633058. Esperemos o resultado ser publicado quando o tamanho da amostra for atingido.

Quando discutimos prevenção da pré-eclâmpsia, não devemos esquecer o cálcio, que há quase vinte anos percorre nossos estudos. Muita coisa foi dita e muita coisa foi apagada. Hofmeyr et al (26), em 2014, retomaram esta discussão, tendo em mente se ao darmos 1,5-2 g/dia de cálcio na dieta desde vinte semanas de gestação, estaremos dando cálcio demais associado aos seus problemas, ou começamos muito tarde para o objetivo da prevenção? Os autores realizaram uma revisão sistemática procurando artigos que somente administraram até 1 g/dia.

Encontraram nove artigos bem controlados, que lidaram com 2.234 pacientes. Nestes estudos somente quatro deles usaram somente o cálcio nesta dose e os resultados foram animadores: RR = 0.36 (0.23-0.57), significando uma proteção de 64% para a pré-

eclâmpsia. Os demais associaram o cálcio com outros fármacos como o ácido linoleico, vitamina D e antioxidantes. Mesmo assim aconteceram reduções significativas. Será que podemos usar menor dose e consequentemente iniciar mais precocemente o íon, por exemplo, doze semanas como a aspirina?(26).

Outro aspecto que deve estar neste capítulo são as tentativas mais recentes para a prevenção da pré-eclâmpsia. Dorniak-Wall et al (27) fizeram uma revisão sistemática sobre o uso da L-arginina na prevenção e tratamento da complicação obstétrica. Incluíram sete artigos bem conduzidos, que envolveram 884 pacientes. Para prevenção encontraram uma proteção de 66% (RR = 0.34 [0.21-0.55]), além de uma diminuição do risco de parto prematuro com RR = 0.48 (0.28-0.81).

Em relação ao tratamento da pré-eclâmpsia instalada, encontraram também uma proteção de 80% (RR = 0.21[0.05-0.98]). A conclusão dos autores é que se faz necessário um estudo robusto, prospectivo, bem desenhado, com população bem selecionada, com a L-arginina, tanto na prevenção como no tratamento da complicação hipertensiva específica da gestação (27).

Outro tópico levantado é a suplementação com ácido fólico para pacientes de risco de pré-eclâmpsia. Ensaio clínico randomizado recente de Wen et al (28) realizado em duas cidades canadenses, entre 2002 e 2008, com pacientes com menos de vinte semanas de gestação, e recrutou cerca de 7.600 pacientes. 95% destas pacientes usou o ácido fólico na gestação (mais de 1 mg/dia), e a incidência de pré-eclâmpsia foi significativamente maior no grupo que não usou o ácido fólico.

Abandonadas as possibilidades preventivas, queríamos lembrar que a pré-eclâmpsia é um marcador importante para o futuro cardiovascular de nossa paciente. Smith et al (29) afirma que estas mulheres têm uma chance de duas a três vezes maior de problemas cardiovasculares, enquanto um estudo norueguês identifica uma mortalidade por causa cardíaca de oito a doze vezes maior neste grupo. (30)

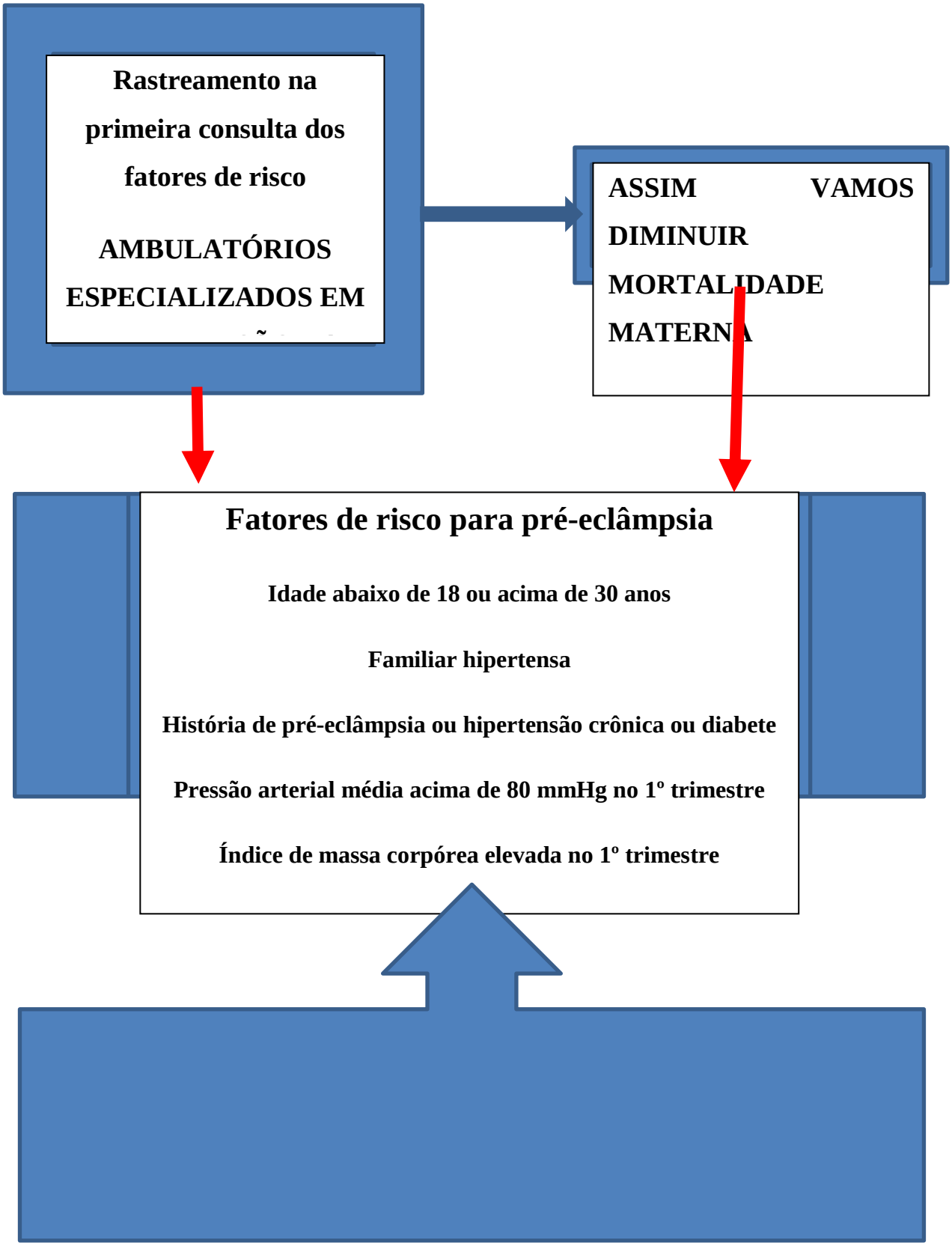
5. RECOMENDAÇÕES

Finalmente, para ratificar a intenção de melhorar a saúde pública, queremos lançar mão de afirmações de Nogueira (31): "*É essencial que o sistema de saúde esteja centrado no cidadão e que o Ministério da Saúde tenha um plano focado em quatro vetores estratégicos: 1) sustentabilidade econômica; 2) melhoria da qualidade e do acesso; 3) capacitação dos cidadãos para a maior utilização e gestão ativa do sistema; 4) promoção e prevenção da saúde e de hábitos saudáveis na utilização".*

Com esta finalidade, principalmente em uma cidade com cerca de 180.000 habitantes fixos, e com uma taxa de natalidade que gira em torno de 2.100 nascidos vivos por ano, é que este trabalho, baseado nas informações colhidas no banco de dados do Hospital de Clínicas de Teresópolis, e na revisão da literatura acima disposta, apresenta um cartaz que deverá ser distribuído, após concordância dos órgãos gestores da cidade, a todos os pré-natalistas que cá atuam. Como nosso hospital atende uma grande periferia da cidade, serão tentados contatos políticos para que as demais Secretarias de Saúde dos municípios que nos cercam, também comprem esta ideia.

Desta forma, o trabalho pode elucidar a necessidade de detectar-se precocemente, por parte dos profissionais de saúde, as pacientes predispostas a desenvolver pré-eclâmpsia visando posteriormente programar medidas terapêuticas e protocolos assistências para à prevenção e redução do desenvolvimento e das prováveis complicações desta patologia, que ainda é considerada como umas das maiores causas de mortalidade materna no Brasil e no mundo.

Como atender uma gestante com potencial de desenvolver uma pré-eclâmpsia


Rastreamento na primeira consulta dos fatores de risco
AMBULATÓRIOS ESPECIALIZADOS EM
ASSIM VAMOS DIMINUIR MORTALIDADE MATERNA
Fatores de risco para pré-eclâmpsia
Idade abaixo de 18 ou acima de 30 anos
Familiar hipertensa
História de pré-eclâmpsia ou hipertensão crônica ou diabete
Pressão arterial média acima de 80 mmHg no 1º trimestre
Índice de massa corpórea elevada no 1º trimestre

Reconhecido o risco

Administrar aspirina (100 mg/dia)

Administrar cálcio (1 g / dia)

Valorizar os sinais de agravamento – encaminhar unidade terciária

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Magee LA, Helewa M, Moutquin JM et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(3 Suppl): S1–48.

2 – Ministério da Saúde Brasil. DATASUS. www.datasus.gov.br

3 – Fenton C, Hobson SR, Wallace EM et al. Future therapies for pre-eclampsia: beyond treading water. Aust New Zeland J Obstet Gynecol.2014;54:3-8

4 – Kane SC, Costa FS, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. Aust New Zeland J Obstet Gynecol.2014;54:101-7.

5 – Johal T, Lees CC, Everett TR et al. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol.2013;78(2):244-57.

6 – Roberts jM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder.Am J Obstet Gynecol.1989;161(5):1200-4.

7 - Ahmed A. A proof of principle, double-blind, randomised placebo-controlled, multicentre trial of pravastatin to ameliorate early onset pre-eclampsia: ISRCTN Register; 2010 [Accessed 17 January 2013] Available from URL: http://www. controlled-trials.com/ISRCTN23410175

8 - Luizon MR, Sandrim VC. Pharmacogenomic approaches that may guide preeclampsia therapy. Pharmacogenomics 2013; 14(6): 591–593.

9 - Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. SeminPerinatol 2009;33:130–7.

10 - Giguere Y, Massé J, Thériault S et al. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy:performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. Br J Obst Gynecol. 2015;122:402–410.

11 – Akokelar R, Syngelaki A, Poon L et al. Competing risks model in early screening by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther.2013;33:8-15.

12 – Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350:672-83.

13 – Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ.2006;88:31-8.

14 – World Health Organization, UNICEF (2004). Low birth wheigt: country, regional and global estimates. Geneva.

15 – Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low and middle-income countries: a WHO secondary analysis. PlosOne.2014;9(3):e91198.

16 – Goldberg RL, Jones B, Griffin JB et al. Reducing maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in low-resources countries – what should work? Acta Obstet Gynaecol Scand.2014;94(2):148-55.

17 – Lowe SA, Bowyer L, Lust K et al. The SOMANZ Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust New Zeland J Obstet Gynecol.2015;55:11-16.

18 – Ministerio de Salud Pública da Republica Dominicana. Protocolos de Atención para Obstetrícia y Ginecologia, volumen I.2016.1ª ed.ISBN:978-9945-591-36-1.

19 – NICE. Clinical Guideline 62. Antenatal care Routine Care for the Health Pregnant Woman. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's.2008.

20 – Milne F, Redman C, Walker J et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsiain the community. Br Med J.2005;330:576-80.

21– Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T et al. Screening for pre-eclampsia by using chances in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. Prenat Diagn.2012;32:180-4.

22 – Cetin I, Cozzi V, Pasquini F et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Obstet.Gynecol.2006;194:1347-53.

23 – Cuckle HS. Screening for pre-eclampsia – lessons from aneuploidy screening. 2011.Placenta;32:S42-48.

24 – Campos A. O papel da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia: estado da arte. Acta Med Port.2015;28(4):517-24.

25 – O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL et al. Study protocol for the randomized controlled trial: combined multimarker screening and randomized patient treatment with aspirin for evidence-based preeclampsia prevention (ASPRE).Br Med J.2016:6(6):e011801.

26 – Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P et al. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. Int J Obstet Gynecol. 2014;121:951-7.

27 - Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA et al. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. J Hum Reprod.2014;28:230-5.

28 – Wen SH, Yanfang G, Rodger M et al. Folic Acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia – a cohort study. PLOS One.2016;11(2):1-11.

29 – Smith GN, Walker MC, Liu A et al. A history of preeclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. Am J Obstet Gynecol.2009;200:58e1-8.

30 – Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM et al. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study.Br Med J.2001;323(7323):1213-7.

31 – Nogueira FM. Aspectos éticos da inovação em saúde em Portugal. Rev Bioét.2016;24(1).

32- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2004; 82 (supl. 4): 1-14.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer, em especial ao meu orientador, Professor Marcus Vasconcelos, exemplo de ginecologista e obstetra que eu pretendo ter para minha vida profissional, obrigada pelos ensinamentos, pela compreensão e por todo apoio na construção deste nosso trabalho que se finda hoje com a entrega e apresentação do meu trabalho de conclusão de curso.

Centro Universitário Serra Dos Órgãos

UNIFESO

Associação entre a infecção pelo vírus Zika e a Síndrome Guillain-Barré

Zika virus and Guillain-Barré Syndrome Association

Marina M. Barretto

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO- no ano de 2017.

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis - RJ

2017

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus Zika é considerada uma arbovirose emergente, transmitida por mosquitos do gênero Aedes. Seu descobrimento ocorreu no ano de 1947 na floresta Zika, em Uganda. O primeiro surto aconteceu nas ilhas de Yap no ano de 2007. Em 2013, foi relatado outra epidemia na Polinésia Francesa, no qual surgiram complicações neurológicas, dentre elas a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). **Objetivo:** investigar, em estudos científicos, sobre a infecção pelo Zika vírus e sua associação com a SGB. **Método:** Este estudo é uma revisão bibliográfica embasada em artigos relacionados ao tema. A busca de dados utilizadas foram o PubMed, Lilacs e Scielo com os seguintes descritores usados na pesquisa ["vírus Zika", "Síndrome de Guillain-Barré", "infeções virais"] de forma isolada ou associada. **Discussão:** Estudos comprovaram que pacientes que desenvolveram a SGB haviam apresentado sintomas semelhantes ao da Zika previamente. O diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré se faz por meio de critérios clínicos e o tratamento é feito com plasmaferese ou imunoglobulina humana intravenosa. **Conclusão:** Existe uma relação de causalidade entre o indivíduo adquirir a infecção e desenvolver sintomas neurológicos característicos da Síndrome de Guillain-Barré, visto que após o aparecimento do vírus Zika no Brasil o número de casos com complicações neurológicas apresentou um aumento significativo.

Descritores: Vírus Zika; Síndrome de Guillain-Barré; Infecções virais.

ABSTRACT

Introduction: Zika virus infection is considered an emergent arbovirosis, transmitted by mosquitoes of the Aedes genus. Its discovery occurred in 1947 in the Zika forest of Uganda. The first outbreak occurred in the Yap islands in 2007. In 2013, another epidemic was reported in French Polynesia, in which neurological complications like the Guillain-Barré syndrome arose (GBS). **Aim**: investigating, in scientific studies, the infection by Zika virus and its association with GBS. **Methods**: This study is a literature review based on articles related to the topic. The search for data used were PubMed, Lilacs and Scielo with the following descriptors used in the research ["Zika virus", "Guillain-Barré syndrome", "viral infections"] in isolation or associated. **Discussion**: Studies have shown that patients who developed GBS had presented Zika-like symptoms previously. The diagnosis of Guillain-Barré syndrome is made through clinical criteria, and treatment is done with plasmapheresis or intravenous human immunoglobulin. **Conclusions**: There is a causal relationship between acquiring the infection and developing neurological symptoms related to GBS, because after the appearance of Zika virus in Brazil, the number of cases with neurological complications had a significant increase.

Keywords: Zika virus; Guillain-Barré syndrome; Viral Infections.

1. INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) foi identificado e isolado pela primeira vez no sangue de macacos Rhesus, que serviram de objeto de estudo para monitoramento da febre amarela selvagem, no ano de 1947 na floresta Zika em Uganda [1,2].

Em humanos, o vírus foi identificado pela primeira vez em 1952, em Uganda e na República Unida da Tanzânia[3]. A partir de então, o vírus continuou dispersando-se esporadicamente para outras regiões. Em 2007, o vírus Zika emergiu pela primeira vez fora da África e da Ásia, causando uma epidemia na Ilha de Yap (Micronésia) que infectou aproximadamente 70% dos moradores, seguida de uma grande epidemia na Polinésia Francesa em 2013-2014. Posteriomente, o vírus dispersou- se para outras ilhas do Pacífico [4].

No ano de 2013, na Polinésia Francesa, constatou-se pela primeira vez a relação entre a infecção pelo vírus Zika e o surgimento de complicações neurológicas, dentre elas a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Entre Outubro de 2013 e Abril de 2014, esse país experimentou o maior surto de vírus Zika já descrito até esse momento. Durante esse mesmo período, um aumento na SGB foi relatado, sugerindo uma possível associação entre o Zika e a Síndrome de Guillain-Barré [5]. Por se tratar de um evento recente, pesquisas foram iniciadas a fim de esclarecer tal relação.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB), também conhecida por Polirradiculoneurite Aguda, CID G61.0, é uma doença rara, de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina da porção proximal dos nervos periféricos de forma aguda ou subaguda, provocando assim fraqueza muscular ou paralisia e outros sintomas[6,7]. É atualmente a causa mais frequente de paralisia flácida aguda em todo o mundo e constitui uma das emergências graves em neurologia [8].

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura, de abordagem qualitativa, para associar a infecção pelo vírus Zika como um dos fatores causais da Síndrome de Guillain-Barré. Assim como, fazer uma breve síntese da etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Zika e Síndrome de Guillain-Barré.

3. METODOLOGIA

A metodologia adotada na organização lógica deste presente trabalho consiste de uma pesquisa explorativa e revisão literária de artigos pesquisados entre Junho de 2016 e Janeiro de 2017. O intervalo de tempo usado para escolha dos artigos analisados foi de 2006 - 2016. Foram selecionados átraves de busca no banco de dados do Google Acadêmico, do Scielo, PubMed, além de publicações em universidades do Brasil, Protocolos de Vigilância em Saúde Pública do Brasil e dados do Ministério da Saúde.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias de palavras-chaves como Vírus Zika; Síndrome de Guillain-Barré e Infecções virais e filtros: humanos, português, inglês, espanhol e os últimos 10 anos. Ao finalizar a pesquisa em cada base descrita e selecionada, foram avaliados todos os estudos disponíveis, excluindo as referências duplicadas, assim como, aquelas com as mesmas ideias, sendo aproveitadas as que continham maior teor científico.

Como desfecho esperado tem-se a sistematização das características da síndrome a fim de fornecer evidências para as futuras discussões acerca da relação entre a Síndrome de Guillain-Barré e a epidemia do Zika vírus.

4. DESENVOLVIMENTO

O vírus Zika pertence à família Flaviridae e ao gênero Flavívirus, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples. É filogeneticamente relacionado com outros arbovírus transmitidos por mosquitos de importância em saúde pública, como são os vírus da dengue, da

febre-amarela e do Nilo Ocidental [1,2,9]. Estudos filogenéticos mencionam três linhagens do vírus: o da África do Leste, o da África do Oeste e o Asiático, sendo esta última a presente no Brasil [4].

Entre os anos de 1955-1977 foram encontradas evidências sorológicas e virológicas de infecção por ZIKV em Serra Leoa, Nigéria, Senegal, Gabão, Costa do Marfim e em países da África Central [1].

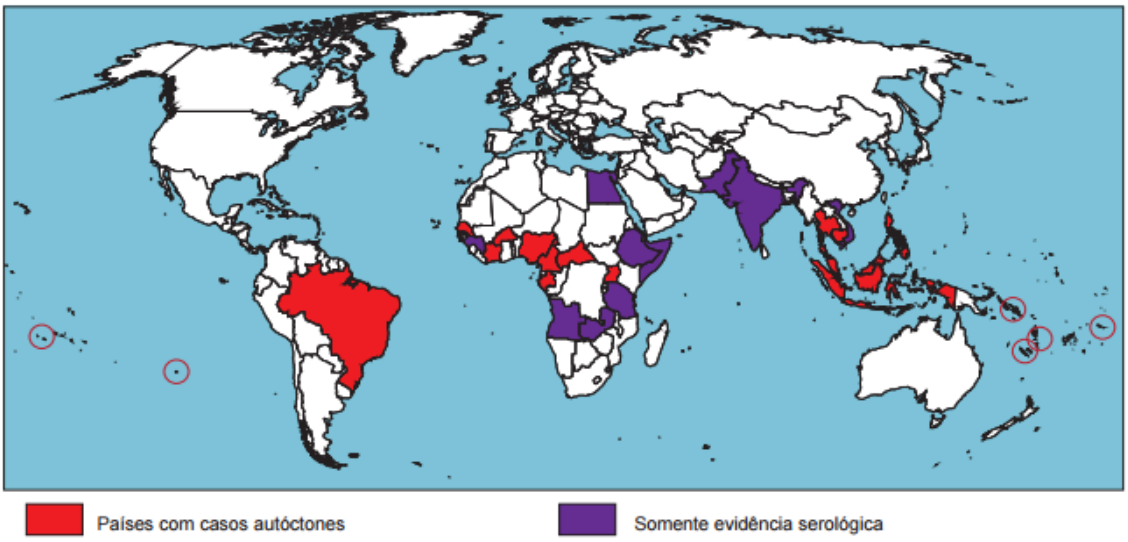
O primeiro foco fora da África e Ásia foi no Estado da Micronésia. A partir de então, a doença disseminou-se pelas Ilhas do Pacífico sendo detectado em outubro de 2013 os primeiros casos na Polinésia Francesa, onde a situação evoluiu para uma epidemia com cerca de 19 000 casos suspeitos e 284 confirmados pela infecção do ZIKV [1].

No continente americano, os primeiros casos da doença foram detectados na Ilha de Páscoa em fevereiro de 2014. Mais recentemente, desde outubro de 2015, casos de infecção pelo vírus Zika foram confirmados no México, Paraguai, Guatemala, El Salvador, Colômbia, Panamá, Honduras, Ilha de Santiago, Cabo Verde e na Venezuela.

No Brasil, o Ministério da Saúde tem relatado casos de doenças exantemáticas desde final de 2014 e, no início de 2015 foram identificados os primeiros casos do vírus Zika em amostra de soro de paciente da cidade de Natal, no Estado do Rio Grande do Norte e de Camaçari, na Bahia [4,6].

Segundo o boletim de março/2016, divulgado pelo Ministério da Saúde (MS), até o momento, estão com circulação autóctone do vírus Zika, 23 unidades da federação, ao longo das cinco regiões do país [6]. Em âmbito global, o vírus se encontra em circulação em 59 países e territórios, sendo 33 no Continente Americano.

Figura 1- Mapa da epidemia da Zika [1].



O principal modo de transmissão do ZIKV é através da picada do mosquito Aedes aegypti infectado. O vírus apresenta potencial de transmissão por via sexual, perinatal e por hemotransfusão. Ele possui tropismo pelo sistema nervoso central, podendo levar ao surgimento da Síndrome de Guillain-Barré [1,4,6].

Segundo dados do Ministério da Saúde cerca de 80% dos casos infectados não irão manifestar sinais ou sintomas da doença. Ocorrendo assim, uma dificuldade no reconhecimento real do número de infectados, visto que os doentes não procuram os serviços de saúde [2].

De modo geral, estima-se que as manifestações clínicas ocorram em 20% das pessoas infectadas, com evolução benigna do quadro na maioria das vezes. Os sinais e sintomas mais comuns são: exantema maculopapular, febre baixa, menor que 38,5°C, artralgia, mialgia, e hiperemia conjuntival não purulenta. Costumam desaparecer espontaneamente ápos 3-7 dias [2,3,6]. No entanto, recentemente tem se registrado casos de microcefalia, assim como alterações neurológicas como a Síndrome de Guillain-Barré após a doença [10].

Em comparação com outras doenças exantemáticas (dengue, chikungunya e sarampo), a doença pelo vírus Zika leva a um quadro exantemático mais acentuado e hiperemia conjuntival, sem grande alteração na contagem de leucócitos e plaquetas.

Figura 2: Frequência de sinais e sintomas das doenças exantemáticas [1].

Sintoma	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre (intensidade)	+++	++	+
Mialgia	+++	++	+
Exantema	+	++	+++
Artralgia	+/-	+++	+
Cefaleia	+++	+	+
Conjuntivite	-	++	+++
Discrasia	++	+/-	-
Choque	+++	+/-	-
Plaquetopenia	+++	+/-	+/-
Neutropenia	++	+	SI
Linfopenia	++	+++	SI

Somado aos achados clínicos o diagnóstico da infecção aguda pelo vírus Zika é realizado através da amplificação da reação em cadeia da polimerase, antecedida de transcrição reversa (RT-PCR), no soro do paciente em um prazo de cinco dias do início da apresentação clínica [1]. Testes sorológicos para identificação de anticorpos IgM através de métodos ligados a ensaios enzimáticos de imunossorvente (ELISA) ou imunofluorescência também podem ser utilizados como métodos diagnósticos [1,6].

A doença do vírus Zika é, geralmente, relativamente ligeira e não requer um tratamento específico. Utiliza- se para os casos sintomáticos acetaminofeno ou dipirona para o controle da febre e manejo da dor, podendo considerar o uso de anti-histamínicos para erupções pruriginosas. Assim como nas outras infecções por flavivírus, não se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios pelo aumento do risco de complicações hemorrágicas [1,2,3].

Já a Síndrome de Guillain-Barré é uma doença de cárater autoimune, considerada a maior causa de paralisia generalizada no mundo, com incidência anual de 1-4 casos por 100.000 habitantes e pico entre 20-40 anos [8,12]. Pode afetar pessoas de todas as idades, com prevalência em adultos do sexo masculino.

Cerca de 60%-70% dos casos tem como fator desencadeante uma infecção. O agente infeccioso mais frequentemente envolvido é o Campylobacter jejuni (32%), seguido por Citomegalovírus (13%), vírus Epstein Barr e outras infecções virais, tais como hepatite, influenza e vírus da

imunodeficiência humana referencia [5,7,11]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu entre os fatores causais o vírus da Zika [16].

O sinal mais perceptível apresentado pelo paciente é uma fraqueza muscular ascendente, progressiva, com distribuição simétrica e distal que pode evoluir para diminuição ou perda de movimentos e reflexos tendinosos profundos [8,12]. Além da fraqueza muscular podem surgir também paralisia facial, paresia oftálmica e ptose.

A intensidade dos sintomas é variável, podendo haver total recuperação após 2 anos da doença em cerca de 15% dos atingidos. A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas. Passada essa fase, a SBG entra num platô por vários dias ou semanas, com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo dos meses [11].

O diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é feito essencialmente por critérios clínicos, somado aos achados do líquido cefalorraquidiano (LCR) e dos testes eletrofisiológicos. São de extrema importância a realização de exames complementares a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais e confirmar a hipótese diagnóstica [7].

Quanto aos critérios clínicos o paciente deve apresentar graus inequívocos de fraqueza em mais de um segmento de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. No LCR observa-se elevação importante da proteína com número de células normal a partir da primeira ou segunda semanas de doença [5].

Nos testes eletrofisiológicos, pode haver marcos de desmielinização que incluem latência distais prolongadas, lentificação de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latência da onda F prolongados, geralmente simétricos e multifocais [7].

A Organização Mundial da Saúde recomenda utilizar os critérios de Brigton para definição de Síndrome de Guillain-Barré. Estes critérios foram desenvolvidos a fim de padronizar a coleta e avaliação de informações para fins epidemiológicos. Os pacientes podem ser classificados como nível 1 (alto nível de certeza diagnóstica) a nível 3 (menor nível de certeza diagnóstica). Essa classificação não é usada como critério para o tratamento [5].

Figura 2 – Nível 1- critério de Brigton [5].

Diminuição de força muscular bilateral e flácida dos membros; **E**

Reflexos profundos diminuídos ou ausentes nos membros com comprometimento da força muscular ; **E**

Doença de padrão monofásico; onde o intervalo entre o início e o pico dos sintomas de fraqueza, ocorre entre 12h e 28 dias; com posterior platô clínico; **E**

Ausência de outras causas de fraqueza muscular; **E**

Dissociação proteinocitólogica (ou seja, elevação do nível de proteína no LCR acima do valor normal e total de leucócitos < 50 cél/ml); **E**

Achados eletrofisiológicos consistentes com SGB.

Quanto ao tratamento não há cura conhecida para a doença, mas as terapias podem diminuir a gravidade da doença e acelerar a recuperação dos pacientes. O tratamento específico da SGB visa diminuir as complicações associadas a fase aguda e reduzir os déficits neurológicos residuais em longo prazo. Atualmente, a plasmaferese e o uso de imunoglobulina humana intravenosa são usadas.

A plasmaferese envolve a remoção ou bloqueio das proteínas chamadas anticorpos, que atacam as células nervosas. A imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países. O uso de IGIV é recomendado em todos aqueles pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave no período de 2-3 semanas depois do início dos sintomas [6,7]. Aproximadamente 20% dos pacientes permanecem severamente incapacitados e 5% vão ao óbito, apesar da imunoterapia [8].

Por se tratar de um evento raro e frente ao significativo aumento da incidência de síndromes neurológicas e de casos de microcefalia potencialmente relacionados ao vírus da Zika, em fevereiro de 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Estado de Emergência em Saúde Pública Internacional. Para se ter uma ideia da relevância do evento essa foi a quarta vez que a OMS declarou emergência global para uma epidemia viral, anteriormente feita apenas para o H1N1 em 2009, Poliomielite e Ebola em 2014 [6].

A partir de então, uma das principais hipóteses sob investigação era a associação entre a infecção pelo vírus Zika, potencializando a ocorrência da Síndrome de Guillain-Barré e demais complicações neurológicas.

Com a possibilidade de um novo vírus ser causa de Síndrome de Guillain-Barré, pesquisas a níveis mundiais começaram a se desenvolver até que a Organização Mundial de Saúde (OMS) no ano de 2015 declarou que o vírus Zika era causador de microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré e outras desordens neurológicas [16]. Essa relação já havia sido suspeitada pelo Ministério da Saúde nesse mesmo ano.

O mecanismo do dano cerebral assim como da infecção dependem do agente envolvido. Sabe-se que agentes virais produzem uma apoptose seletiva de células, levando a diminuição da resposta imune, possuem replicação ativa em neurônios e papel na destruição do tecido nervoso [9].

Em uma possível infecção pelo vírus Zika, os flavivírus replicam inicialmente nas células dendríticas, citoplasma dos fibroblastos e queratinócitos da epiderme e derme, dispersando-se posteriormente para os nódulos linfáticos e corrente sanguínea [4]. São desordens passíveis de serem encontradas: microcefalia, calcificações cerebrais, distúrbios da migração neuronal, perda de tecido encefálico e dilatação do sistema ventricular.

Inicialmente, a relação de ZIKV e complicações neurológicas foi observada pela primeira vez em 2013, na Polinésia Francesa, envolvendo 70 casos de eventos neurológicos ou autoimunes. Entre eles 38 casos de SGB e 25 casos de complicações neurológicas diferentes (encefalite, meningoencefalite, parestesias, paralisia facial e mielite). Sete outros casos desenvolveram púrpura trombocitopênica imune, complicações oftalmológicas e cardíacas. Nenhum óbito foi registrado [6].

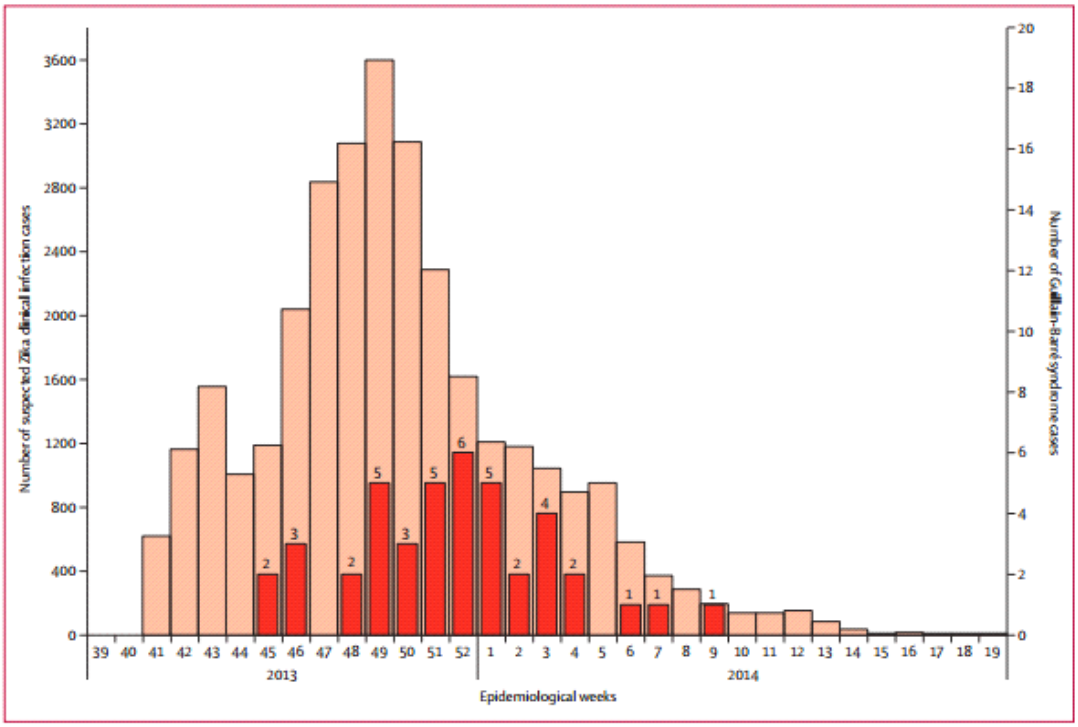
Entre outubro de 2013 e Abril de 2014, esse país experimentou o maior surto de vírus Zika já descrito até esse momento. Durante esse mesmo período, um aumento na Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi relatado, sugerindo uma possível associação entre o vírus Zika e a SGB [5].

Uma das maiores evidências em que a comunidade científica se apoiou está em um estudo de caso controle realizado na Polinésia Francesa e publicado em 29 de fevereiro de 2016, demonstrou-se que dos 42 pacientes diagnosticados com a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) durante o período de estudo, 41 (98%) dos pacientes tiveram anticorpos anti-vírus Zika IgM ou IgG detectável. Além disso, em 39 dos pacientes que desenvolveram a SGB foi evidenciado a presença de IgM, e a maioria dos pacientes relataram uma síndrome viral transitória com uma mediana de 6 dias antes do aparecimento de sintomas neurológicos, sugerindo infecção recente pelo vírus Zika [15].

O primeiro caso foi relatado na quinta semana do surto, enquanto os picos dos casos de epidemia de Zika e da síndrome foram atingidos nas semanas 9 e 12 respectivamente. No estudo, o risco atribuível de Síndrome de Guillain-Barré resultante da infecção por vírus Zika foi de 0,39 por 1000 pessoas-ano. Quando comparado com a infecção de fundo de GBS antes da chegada do ZIKV à Polinésia Francesa, isto representa um aumento de 21 vezes na incidência. Posteriormente, passaram a ser observado também nas Américas a presença de complicações do sistema nervoso central e autoimunes ápos infecção pelo ZIKV [6].

Este foi o primeiro estudo a documentar uma série de pacientes que desenvolveram Síndrome de Guillain-Barré após a infecção pelo ZIKV, um vírus que antes era considerado como causador apenas de doença leve. Os resultados apoiam que o vírus Zika deve ser adicionado à lista de agentes patogênicos infecciosos susceptíveis à SGB.

Figura 3 - Casos semanais de suspeita de infecção pelo vírus Zika e síndrome de Guillain-Barré na Polinésia Francesa entre outubro de 2013 e abril de 2014 [15].



No Brasil, a incidência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) tem aumentado desde 2015, o que é especulado ser secundário ao surto de infecção pelo ZIKV. Em maio de 2015, o neurologista Mario Emílio Dourado, em uma comunicação pessoal, foi o primeiro a chamar atenção para um aumento da incidência de casos de SGB no estado do Rio Grande do Norte [9].

Mario relatou 7 casos precedidos de sintomas sugestivos de infecção pelo vírus Zika. Em julho do mesmo ano, no estado de Pernambuco foram descritos 6 casos com complicações neurológicas associadas ao ZIKV, 4 casos de síndrome de Guillain-Barre e 2 casos de encefalomielite aguda disseminada, sendo um caso confirmado por análise sérica e 5 casos através do líquido cefalorraquidiano [9].

Uma rede de pesquisa no Brasil estima que a incidência de Síndrome de Guillain-Barré provavelmente aumentou 5 vezes desde 2015. A secretaria de vigilância em saúde do Ministério da Saúde vem recebendo notificações de casos com manifestações neurológicas após história de infecção viral prévia. Esses achados estão sendo reportados em regiões com evidência de cocirculação do vírus Zika, Dengue e/ou Chikungunya, em especial nos estados da região Nordeste.

Seis países (Brasil, Polinésia Francesa, El Salvador, Venezuela, Colombia e Suriname) relataram um aumento de incidência de microcefalia ou SGB, após um surto de infecção pelo vírus Zika. Em julho de 2015, o Brasil informou 42 casos desta no estado da Bahia, 26 deles

(62%) tinham uma história de sintomas consistentes com a infecção pelo vírus Zika. Em novembro desse ano, a infecção foi confirmada pelo laboratório em 7 pacientes com sintomas neurológicos, incluindo a síndrome de Gullain-Barré [14].

No Brasil entre janeiro e novembro de 2015 foram notificados 1.708 casos de SGB sendo mais significativo o aumento do número de casos em alguns estados, especialmente, Alagoas (516,7%), Bahia (196,1%), Rio Grande do Norte (108,7%), Piauí (108,3%), Espirito Santo (78,6%) e Rio de Janeiro (60,9%) (6). Isso representa um aumento médio de 19% em relação ao ano de 2014, que foram 1439 casos [14]. Recentemente, foi observado no estado do Rio de Janeiro vários casos de GBS associados a sintomas precedentes sugestivos de infecção por ZIKV, ainda em estudo [9].

Somente no Estado da Bahia, no mês de Julho de 2015 foram informados 42 casos desta síndrome, 26 deles (62%) tinham uma história de sintomas consistentes com a infecção pelo vírus Zika. No mês de Novembro, 6 laboratórios confirmaram a infecção pelo ZIKV em 7 pacientes com síndromes neurológicas, incluindo a Sindrome de Guillain-Barré [9].

5. CONCLUSÃO

A associação entre a infecção pelo vírus Zika e o desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barre é uma discussão que vem crescendo consideravelmente entre os estudiosos, fruto de pesquisas e incentivos recentes na área da Medicina. Principalmente, após a disseminação do ZIKV da Ásia e do Oceano Pacífico para as Américas.

Ao longo do trabalho de conclusão do curso foram realizadas revisões bibliográficas acerca da doença Zika, assim como da síndrome de Guilllain- Barré, enfatizando ao final a relação entre

essas duas enfermidades. No entanto, ainda há muito a ser pesquisado e elucidado em inúmeros pontos como, por exemplo, a dinâmica de transmissão do ZIKV, pois essa é uma incerteza se estes flavivírus irá se estabelecer em outros territórios, o tratamento da GBS e outros.

Após a revisão foi feito um levantamento das últimas pesquisas, estudos de caso-controle sobre a associação entre o ZIKV e SGB, conclui-se que existe uma relação de causalidade entre o indivíduo adquirir a infecção e desenvolver sintomas neurológicos característicos da Síndrome de Guilain-Barré, visto que após o aparecimento do vírus Zika no Brasil desde 2015, o número de casos com complicações neurológicas aumentou em cerca de cinco vezes.

É de importância fundamental que pesquisadores procurem cada vez mais elucidar e entender a fisiopatologia e repercussões da SGB deflagrada pela infecção do vírus Zika. As pesquisas referentes a esse assunto precisam continuar, para que novos horizontes e novas perspectivas sejam descobertas e compreendidas.

Assim como, que os profissionais de saúde se capacitem para conseguir minimizar o impacto desta enfermidade, utilizando todos os recursos possíveis para assistir, disseminar os conhecimentos para a população, além de construir parcerias para atuarem no sentido de proteger a saúde de todos.

AGRADECIMENTOS

Ao corpo docente do curso de Medicina da UNIFESO, pelo auxílio durante todo o curso.

Ao meu orientador, Professor Dr Carlos Pereira Nunes, pelas valiosas sugestões, e pela confiança e estímulo na condução deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinto Jr VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Zika Virus: A Review to Clinicans. Acta Med Port 2015 Nov-Dec;28(6):760-765 . Disponível:http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6929/4566
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Zika vírus-informações sobre a doença e investigação de síndrome exantemática no Nordeste. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível:http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/images/stories/PDF/Zika-virus-Atualizacao-sobre-a-doenca-11mai2015_0.pdf
3. World Health Organization. Doença do vírus Zika. Janeiro 2016. Disponível:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheet-zika-virus-portuguese.pdf
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Zika abordagem clínica na atenção básica. Mato Grosso do Sul: Ministério da Saúde,2016. Disponível:http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/15672/1/Zika%20%20Abordagem%20cl%C3%ADnica%20na%20aten%C3%A7%C3%A3o%20b%C3%A1sica.pdf
5. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (BR). Protocolo de Vigilância de Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas associadas com arbovírus. São Paulo: 2016. Disponível:ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/protocolo16_vig_sindrome_guillain_barre.pdf
6. Sociedade Brasileira de Infectologia (BR). Guia de manejo da infecção pelo vírus Zika. 2016. Disponível:http://i9projetos.com.br/infectologiaemfoco_blog/wp-content/uploads/2017/02/Guia_Manejo_Zika_SBI.pdf
7. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.171, de 19 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré. Diário Oficial da União. Acesso em: 17 jan. 2017.

Disponível: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_guilain-barre_2015.pdf

8. Yuki N,Hartung HP. Guillain Barre syndrome. The new journal of Medicine. 2012; 366: 2294-304.
9. Araujo LM, Ferreira ML, Nascimento OJ. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(3):253-5.Disponível:http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20160035
10. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Gunther S, Oestereich L, Cadar D, Munoz-Fontela C, Bartoloni A, Schmidt Chanasit J. 2015. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications.ol63:32–35. Disponível:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.12.005.
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 497, de 23 de dezembro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré. Diário oficial da união. Acesso em: 18 jan. 2017. Disponível:http://neurologiahu.ufsc.br/files/2012/08/Protocolo-MS_Guillain-Barr%C3%A9-2009.pdf
12. Pithadia AB., Kakadia N. Review on Guillain-Barré syndrome (GBS). Pharmacological Reports. 2010, 62, 220-232.
13. Yung CF, Thoon KC. Guillain-Barré Syndrome and Zika Virus: Estimating Attributable Risk to Inform Intensive Care Capacity Preparedness. Clin Infect Dis. 2016 May 25. pii: ciw355.
14. Organizacion Mundial de la Salud. Vírus del Zika, microcefalia e Síndrome de Guillain-Barré.2016. Disponível:http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/19-may-2016/es/
15. Cao-Lormeau, Van-Mai et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. The Lancet, v. 387, p. 1531-1539, 2016.
16. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. Portal da Saúde, 2015. Disponível:http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia

17. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis 14:1232–1239

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Aparelho auditivo X Melhora do Zumbido
Hearing aids X Tinnitus improvement

Milena S. Otsuki

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Co-orientador: Silvia Barreto Ramos

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Zumbido é um sinal de mau funcionamento do sistema auditivo. Uma forma de avaliação do zumbido é por meio de um questionário conhecido como Tinnitus Handicap Inventory (THI), que visa quantificar os déficits psicoemocionais e funcionais provocados pelo sintoma. Aproximadamente 90% dos pacientes que apresentam zumbido apresentam também algum tipo de perda auditiva. Em diversos casos, os tratamentos através do aparelho de amplificação sonora individual (AASI) podem aliviar o sinal de zumbido.

Objetivo: Verificar os benefícios do aparelho auditivo para pacientes com queixa de zumbido avaliados por meio do questionário de gravidade do zumbido (QGZ).

Métodos: Foram selecionados 16 pacientes com queixa de zumbido e perda auditiva do tipo neurossensorial e mista, independente do grau da perda, com possibilidades de responderem o questionário e que ainda não fazem uso do AASI. Após seleção foi feita a anamnese detalhada direcionada ao zumbido e aplicado o QGZ antes e após a adaptação do AASI, num intervalo de aproximadamente duas semanas.

Resultados: Os dados indicam que a sensação de alívio do zumbido foi imediata com a adaptação do AASI, o nível de gravidade do zumbido na maioria dos casos passou de severo (56,25%) ou catastrófico (25,00%) para desprezível (87,50%) ou leve (12,50%) em apenas duas semanas de uso do AASI.

Conclusões: Neste trabalho 100% dos sujeitos avaliados referiram melhora do zumbido em apenas duas semanas de adaptação do AASI. Portanto, diante destes resultados pode-se concluir que o AASI é um dispositivo eficaz para minimizar os efeitos do zumbido em indivíduos com perda auditiva, independente da severidade da mesma. Contudo, sugere-se que pesquisas com tempo maior de adaptação sejam feitas para verificar os resultados à longo prazo e a estabilidade dos mesmos.

Descritores: Zumbido; aparelho auditivo; questionário de gravidade do zumbido.

ABSTRACT

The tinnitus is a sing of a non-effective functioning of the auditory system. One of the forms of evaluation is the questionnaire named Tinnitus handicap Inventory (THI), its aim is to quantify the psycoemotional and functional deficits caused by the symptom. About 90% of the patients who presented tinnitus suffered from hearing loss too. In many cases, the treatments through the hearing aid can evaluate the tinnitus sign.

Aim: Verify the AASI benefits in patients with tinnitus complaint evaluated by the QGZ questionnaire.

Methods: It was selected 16 patients with tinnitus complaint and hearing loss the neurossensorial and mixed kind possible to answer the questionnaire and patients that don't use the AASI. After the selection it was done a detailed anamnesis concerning the tinnitus and it was applied the QGZ before and after the AASI adaptation in a two-week break.

Results: The results showed that the relief sensation was instantly with the AASI adaptation, the tinnitus gravity level in most cases was beyond severe (56,25%) or catastrophic (25,00%), despicable (87,50%) or slight (12,50%) in two weeks of AASI usage.

Conclusions: 100% of the people who were evaluated presented an improvement of the tinnitus in only two weeks of the AASI adaptation. Therefore, we can conclude that the AASI is an efficient device to subside the tinnitus effect in people with hearing loss regardless of the severity. However, it is suggested researches with a longer time adaptation to verify the long term results and its stability.

Descriptors: Tinnitus; hearing aids, tinnitus handicap inventory (THI).

INTRODUÇÃO

De acordo com a Fundação Otorrinolaringologia o zumbido é um sintoma frequente, que acomete 17% da população, atingindo principalmente idosos. Considerado uma das três grandes manifestações otoneurológicas, atrás da tontura e da disacusia neurossensorial[1].

Zumbido é um sinal de mau funcionamento do sistema auditivo. O paciente pode ter sensação que surge dentro da cabeça, pode iniciar-se em um lado do ouvido para depois atingir ambos os lados. Quanto maior a perda auditiva, maior é a sensação do zumbido[2].

Essa sensação pode causar um incômodo e interferir no cotidiano, pois gera dificuldade na comunicação, pode afetar o sono, o equilíbrio emocional, a concentração e prejudicar a qualidade de vida dos pacientes com zumbido. Pode levar à depressão e ao isolamento social[3].

Alguns indivíduos relatam piora do sintoma quando estão em ambientes silenciosos e tranquilos ou após exposição à ruídos de forte intensidade, porém outros relatam que em ambientes com barulho, sentem menos o zumbido[4].

Um meio de avaliação do zumbido é por meio de um questionário conhecido como Tinnitus Handicap Inventory (THI), que objetiva quantificar os déficits psicoemocionais e funcionais provocados pelo sintoma. A adaptação do protocolo THI para o português foi denominado Questionário de Gravidade do Zumbido (QGZ), este pode vir a ter uma repercussão importante para a saúde pública do país, porque é um instrumento de utilização simples. Por esses motivos também, pode ser justificada a escolha da tradução do THI[5].

Na atualidade cresce a população com queixa de zumbido, entretanto esta manifestação é de difícil tratamento, porque é considerado um sintoma "fantasma", ou seja, percebido exclusivamente pelo próprio paciente. Por esses motivos, despertou interesse nesta área, contribuindo assim para o meio científico e para o campo de atuação profissional, aumentando então a qualidade de vida destes pacientes[6,7].

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi de verificar os benefícios do aparelho auditivo para pacientes com queixa de zumbido avaliados por meio do questionário de gravidade do zumbido (QGZ).

MÉTODOS

Os participantes da pesquisa selecionados foram 16 sujeitos de ambos os sexos, todos com queixa de zumbido unilateralmente ou bilateralmente e perda auditiva neurossensorial ou mista, unilateral ou bilateral, com qualquer tipo de grau, desde que tenham comunicação oral para responderem ao formulário (Anexo 1) e ao questionário (Anexo 2) e que ainda não fazem uso de aparelho auditivo. O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Cesumar, processo nº 330/2008, parecer nº 331.

Inicialmente foi feita a revisão bibliográfica, sendo pesquisados artigos científicos, periódicos, livros e pesquisas em base de dados, como Scielo. Após fazer o levantamento bibliográfico,

foram selecionados os pacientes que tinham informações importantes e fundamentais para a pesquisa.

A coleta foi realizada por meio da análise dos prontuários, visto que os pacientes selecionados já haviam realizado audiometria, foi realizada uma anamnese direcionada ao zumbido. O questionário foi aplicado antes de o paciente receber o seu aparelho auditivo e após 2 semanas com o intuito de verificar os benefícios do AASI.

O trabalho foi realizado em uma clínica de Fonoaudiologia de uma Instituição de ensino superior particular, localizada na região norte do Paraná (Maringá).

RESULTADOS

Dos 16 entrevistados, 11 (68,75%) são do sexo masculino e 5 (31,25%) do sexo feminino.

No presente estudo, a idade média dos entrevistados foi de 67 anos, variando de 41 à 84 anos.

Quanto à localização do zumbido, 8 indivíduos (50,00%) apresentam zumbido bilateral, 4 (25,00%) apresentam zumbido unilateral do lado direito e 4 (25,00%) apresentam zumbido unilateral do lado esquerdo.

Em relação ao tipo do zumbido, observou-se que 11 pacientes (68,75%) apresentam zumbido do tipo único e 5 (31,25%) apresentam zumbido do tipo múltiplo.

Os dados obtidos mostram que 10 pacientes (62,50%) apresentam zumbido constante e 6 (37,50%) apresentam zumbido intermitente.

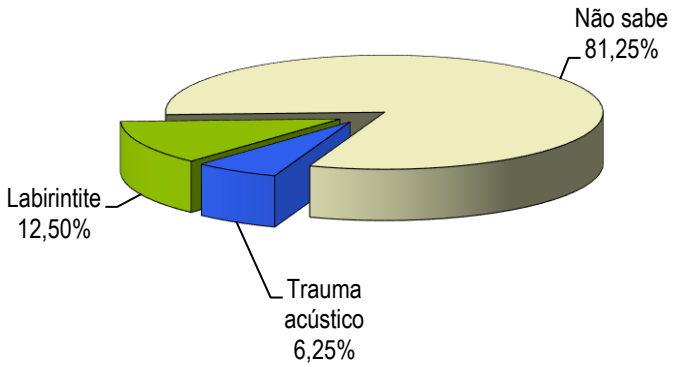


Figura 01: Etiologia do zumbido.

Não foi encontrada nenhuma discussão na literatura sobre a etiologia do zumbido em indivíduos que responderam o questionário de gravidade do zumbido.

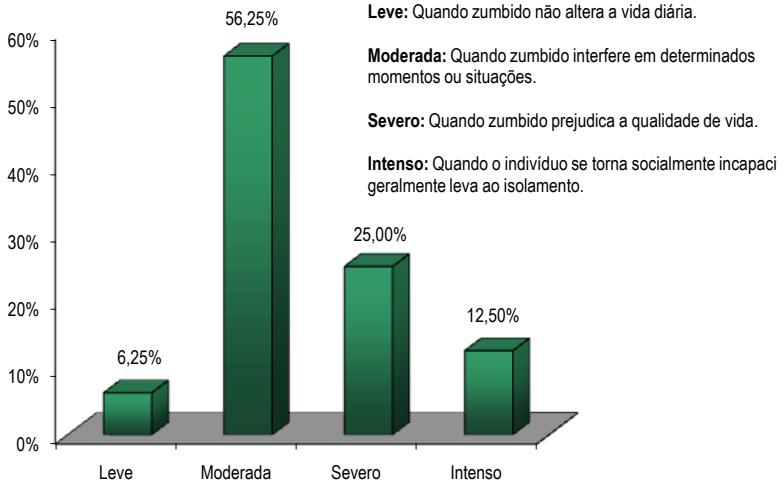


Figura 02: Classificação quanto ao transtorno.

Cerca de 80% dos casos, o zumbido é classificado como grau leve, levando à uma vida normal, consequentemente, não é necessário procurar um médico[6]. O zumbido severo é apontado como terceiro pior sintoma referido pelo ser humano, sendo superado apenas pelas dores e tonturas intensas e intratáveis[5].

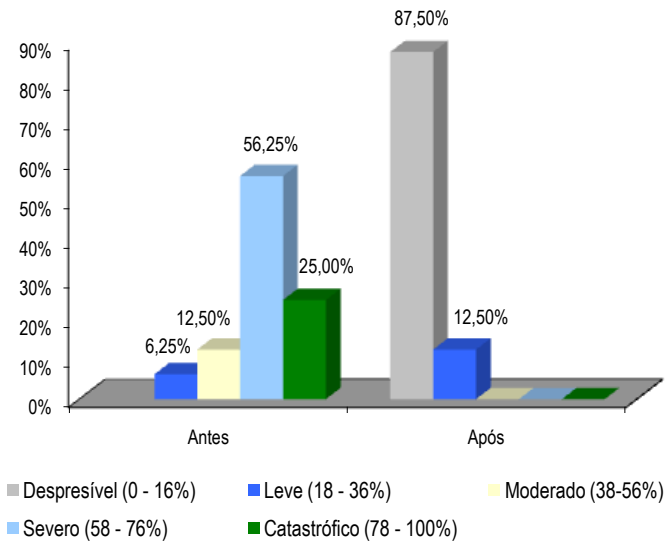


Figura 03: Níveis de gravidade antes e após da adaptação do AASI.

Na comparação do THI pré e pós adaptação do AASI, houve diferença considerável, sugerindo vantagem do AASI em relação à diminuição da sensação do zumbido[8]. Esses achados concordam com estudos na literatura[4,9,10,11,12].

DISCUSSÃO

A perda auditiva é definida como a diminuição em qualquer grau que reduza a inteligibilidade da mensagem falada, para a interpretação ou para a aprendizagem. O aparelho de amplificação sonora individual (AASI) visa diminuir o impacto da perda auditiva no paciente, além disso, é uma opção terapêutica para o zumbido[8,12].

O zumbido, também conhecido de tinittus ou acúfeno, é o som percebido na ausência de um estímulo sonoro externo[1,3,6,13,14,15,16,]. É um sintoma que causa desconforto, de difícil caracterização e tratamento, dependendo da gravidade, pode excluir o paciente do convívio social e até mesmo levar ao suicídio[14].

Segundo a Organização Mundial da Saúde, afeta aproximadamente de 278 milhões de pessoas no mundo. Acomete qualquer idade, mas predomina entre 40-80 anos[10,17]. No Brasil, estima-se que mais de 28 milhões de indivíduos apresentam zumbido, o que torna uma questão de saúde pública[10,12,14,].

Resulta da interação dinâmica de centros do sistema nervoso central, envolvendo vias auditivas e não auditivas[14].

Esta sensação pode ser constante ou intermitente, apresentar diferentes características tonais, ser intensa ou suave, ser do tipo único ou múltiplo, além de ser percebida em uma orelha, ambas ou na cabeça[8].

Os sintomas mais frequentes associados ao zumbido são falta de concentração, diminuição da discriminação de fala, prejuízo da memória, falha no raciocínio, insônia, ansiedade e depressão, afetando assim as atividades de lazer, o repouso e o convívio no âmbito social[10,14].

O desconforto causado pelo zumbido varia de um paciente para outro, porque depende de aspectos psicológicos primários, como a dificuldade em enfrentar o problema, alterações de humor, irritabilidade, baixa concentração, além de quadros psiquiátricos e personalidade[14,17].

Fatores apontados como agravantes do quadro são as sensações referentes ao tipo de som, duração, constância e localização do zumbido[5].

Apesar da utilidade limitada, a classificação mais usada é dividida em subjetivo (percepção do som apenas pelo paciente) e o objetivo (pode ser ouvido por outra pessoa além do paciente).

Na maioria dos casos, o incômodo causado pelo zumbido é um sintoma alusivo, pois é percebida exclusivamente pelo próprio paciente, por isso vista como característica subjetiva, a avaliação médica se torna difícil, o que resulta em poucas pesquisas, restringindo também as condições de investigação de sua fisiopatologia[7].

Outro tipo de classificação é quanto ao transtorno que o zumbido causa ao paciente, pode ser classificado em: leve, moderado, severo e intenso. Considerado leve quando o zumbido não altera o dia a dia do paciente, moderado quando o sintoma interfere em certos momentos ou situações, severo quando o zumbido afeta a qualidade de vida permanentemente e intenso, quando o indivíduo se torna socialmente incapacitado, geralmente leva ao isolamento social[1].

Além disso, o zumbido pode ser transitório, quando ocorre por minutos ou poucas semanas após exposição ao ruído, ou crônico, quando permanece por mais de meses[14].

Pode ser classificado quanto a sua origem: originário do sistema auditivo neurossensorial (são os mais frequentes, gerados por lesão e/ou desarranjo funcional do sistema auditivo) e originário do sistema para-auditivos (gerados por estruturas musculares ou vasculares próximas às vias auditivas)[6,19].

Todo e qualquer agente agressor que provoca mau funcionamento do sistema auditivo pode originar zumbido[1]. Diversas etiologias podem provocar o zumbido, como: otológicas (perda subida, perda auditiva induzida pelo ruído, doença de Meniére, otosclerose, excesso de cerúmen), neurológicas (traumatismo cervical, esclerose múltipla, neurinoma do acústico), infecciosas (otite média, meningite, sífilis), medicamentosa (salicilatos, aminoglicosídeos, antiinflamatórios, diuréticos, quimioterápicos) e odontológica (disfunção temporo-mandibular)[1,14,18].

O diagnóstico preciso da etiologia do zumbido é o fator fundamental, porque o tratamento focalizado no fator etiológico é o modo mais eficaz de combater esse sintoma. O zumbido neurossensorial é a forma mais frequente de zumbido, entretanto, é o mais complicado de definir o fator etiológico[20].

Em 1996, Newman et al criaram um instrumento para avaliar a caracterização e quantificação do zumbido titulado de *Tinnitus Handicap Inventory* (THI). Trata-se de um questionário contistuído por 25 perguntas, divididas em três aspectos: funcional, emocional e catastrófico. Devido à objetividade e praticidade deste instrumento, vários países traduziram em diversos idiomas[5,10,15,16]. A adaptação do THI para o português é conhecido como Questionário de Gravidade do Zumbido (QGZ)[5,8,18] e foi validado em 2005[18]. Esta avaliação permite quantificar o impacto do zumbido na qualidade de vida dos pacientes e a melhora deste sintoma[21].

O aspecto funcional mede o incômodo provocado pelo zumbido em funções mentais, sociais, ocupacionais e físicas. Quanto ao aspecto emocional avalia as respostas afetivas como ansiedade, frustração, irritabilidade, raiva e depressão. Já o aspecto catastrófico quantifica o desespero e a incapacidade referida pelo acometido para conviver ou livrar-se do sintoma[8,16,18,22,].

Para cada uma das questões, são três opções de resposta, pontuadas da seguinte maneira: para as respostas sim (4 pontos), às vezes (2 pontos) e não (nenhum ponto). A somatória dos pontos das questões é categorizada em cinco níveis de gravidade: desprezível (0-16%), leve (18-36%), moderado (38-56%), severo (58-76%) ou catastrófico (78-100%)[5,8].

TRATAMENTO

Devido à precariedade de avaliação e mensuração do zumbido, o tratamento ainda é um dos maiores desafios para Otorrinolaringologistas, na literatura não há consenso pleno quanto ao método ideal de avaliação[19]. O combate à causa do zumbido é a maneira mais efetiva de suprimi-lo ou controla-lo[1].

Cada paciente é único, o tratamento não é igual para todos, pelo fato do zumbido apresentar características particulares[18,23].

Os tratamentos para o zumbido incluem: o uso da amplificação sonora, mascaramento, tratamento medicamentoso, terapia de habituação do zumbido (Tinnitus Retraining Therapy, conhecida pela sigla TRT), acupuntura, labirintectomia, secção do nervo coclear, entre outros[3,12,24].

Em torno de 90% dos pacientes que apresentam zumbido apresentam também algum tipo de perda auditiva. O aparelho auditivo tem como finalidade minimizar os efeitos da perda auditiva e que para garantir uma boa adaptação o molde escolhido deve ser o que se encaixa melhor com as características audiológicas, anatômicas do usuário e necessidades eletroacústicas do aparelho auditivo[11].

Em inúmeros casos, o tratamento através de aparelhos auditivos pode amenizar o sinal de zumbido[2,12]. Este sinal associado à perda auditiva geralmente é limitada à região de frequências altas, por isso é indicado à utilização de moldes com ventilação. Porém, apitos podem surgir como consequência de ventilações grandes no molde devido à retroalimentação acústica. Com isso, é necessário encontrar um equilíbrio mais apropriado[2]. A adaptação do AASI não resulta numa cura imediata, somente uma sensação de alívio no incômodo que o paciente sentia[4,25].

O objetivo da terapia de mascaramento do zumbido é fornecer uma fonte de energia acústica equivalente à do zumbido[3,12]. Mascarando o zumbido, pacientes sentem que podem controlá-lo, por isso é um auxílio favorável, principalmente no início do tratamento[2].

Para tratamento medicamentoso ser efeito, é primordial saber o possível fator etiológico do zumbido. O objetivo deste tratamento é conseguir conter o sintoma ou, pelo menos, o incômodo que este ocasiona no paciente[23].

O procedimento do TRT é totalmente baseado na plasticidade do sistema nervoso central e seu principal intuito é enfraquecer a ativação do sistema límbico e do sistema nervoso autônomo[12,26]. Na TRT, a adaptação deve ser sempre de forma bilateral, mesmo se o indivíduo apresentar zumbido unilateral[25].

Existem várias técnicas de acupuntura, as avaliações são diferentes para cada sujeito e por esse motivo, as seleções dos pontos não são fixas. Porém, existem pontos em comum para todos os pacientes com zumbido em tratamento com acupuntura, que não estão relacionados com o aparelho auditivo, estes apresentam influência positiva no tratamento, os pontos utilizados tem como objetivo diminuir o grau de ansiedade e irritabilidade dos indivíduos[27,28].

A labirintectomia e a secção do nervo coclear devem ser reservadas para os casos em que houver anacusia e o zumbido permanecer intolerável[24].

A prevenção é o melhor modo de combater o zumbido. Os profissionais de audiologia e de otologia devem lutar pelo trabalho contra os níveis sonoros excessivos, que podem ser encontrados em muitos lugares e outro modo é fornecer informações de como evitar os traumas acústicos[2].

CONCLUSÃO

Fizeram parte desta pesquisa 16 sujeitos, sendo que 11 apresentaram perda auditiva neurossensorial e 5 apresentaram perda auditiva mista, não faziam uso de AASI e tinham queixa de zumbido. Do total de amostra 100% dos sujeitos referiram melhora após a adaptação do aparelho de amplificação sonora individual.

Também se pode observar neste trabalho que a sensação de alívio do zumbido foi imediata com a adaptação do AASI, o nível de gravidade do zumbido passou de severo (56,25%) ou catastrófico (25,00%), a desprezível (87,50%) na maioria dos casos.

Neste trabalho foi fundamental o uso do questionário de gravidade do zumbido (QGZ), porque por meio deste, sua aplicação pode ser feita de modo simples e com rapidez. Seu principal objetivo é quantificar os benefícios do aparelho auditivo para pacientes que apresentam zumbido e perda auditiva concomitantemente.

Embora o período de observação dos benefícios do aparelho auditivo para o zumbido tenha sido curto, aproximadamente duas semanas, o resultado foi satisfatório para avaliar os dados.

Diante destes resultados pode-se concluir que o AASI é um dispositivo eficaz para minimizar os efeitos do zumbido em indivíduos com perda auditiva, independente da severidade da mesma. Contudo, sugere-se que pesquisas com tempo maior de adaptação sejam feitas para verificar os resultados à longo prazo e a estabilidade dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1. Hungria H. Otorrinolaringologia. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 460-6.

2. Olsen S. Zumbido: resultado da exposição à níveis sonoros excessivos. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 93-105.

3. Knobel KAB, Branco-Barreiro FCA, Almeida K. O uso de instrumentos auditivos na terapia do zumbido e da hiperacusia. São Paulo: Lovise; 1996. p. 469-482.

4. SILVA, RCF, BANDINI, HHM, SOARES IA. Aparelho de amplificação sonora individual: melhora a sensação de zumbido? Revista CEFAC, vol.9, 2007, p. 263-8.

5. DIAS, A, CORDEIRO, R, CORRENTE, JE. Incômodo causado pelo zumbido medido pelo questionário de gravidade do zumbido. Revista Saúde Pública, vol. 40, 2006, p. 706-11.

6. PERSON, OCP e FÉRES, MCLC, et al. Zumbido: aspectos etiológicos, fisiopatológicos e descrição de um protocolo de investigação. Faculdade de Medicina do ABC, 2005, pg. 111-8.

7. SANCHEZ, TG, ZONATO, AI, BITTAR, RSM, et al. Controvérsias sobre a fisiologia do zumbido. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1997, p. 1-8.

8. MONDELLI, MFCG, ARGENTIM, JP, ROCHA, AV. Correlação entre percepção de fala e zumbido antes e após o uso de amplificação. Audiology Communication Research, 2015, p. 1-7.

9. MOURA, LOS, IÓRIO, MCM, AZEVEDO, MF, A eficácia da adaptação de prótese auditiva na redução ou eliminação do zumbido. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol 70, 2004, p. 624-631.

10. ARAUJO, TM, IÓRIO MCM. Efeitos da amplificação sonora na autopercepção do zumbido e da perda auditiva em idosos. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol 82, 2016, p. 289-296.

11. FERRARI, GMS, SANCHEZ, TG; PEDALINI, MEB. A eficácia do molde aberto para o controle do zumbido. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol 3, 2007, p. 370-7.

12. Santos GM. A influência do gerador de som associado à amplificação convencional para o controle do zumbido: ensaio clínico cego randomizado. Tese [Doutorado em Ciências-Programa de Otorrinolaringologia]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013. p.1-120.

13. BURGUETTI FAR, PELOGGIA AG, CARVALHO RMM. Limiares de audibilidade com altas frequências em indivíduos com queixa de zumbido. Arquivos de Otorrinolaringologia, vol. 8, 2004, p. 277-283.

14. ROSA, MRD, ALMEIDA, AAF, PIMENTA, F, et al. Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura. Revista CEFAC, 2010.

15. TUGUMIA, D, SAMELLI, AG, MATAS, AG, et al. Programa de treinamento auditivo em portadores de zumbido. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014, p. 27-33.

16. AZEVEDO, AA e OLIVEIRA, PM et al. Análise crítica dos métodos de mensuração do zumbido. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol. 3, 2007, p. 418-423.

17. PINTO, PCL, SANCHEZ, TG, TOMITA, S. Avaliação da relação entre severidade do zumbido e perda auditiva, sexo e idade do paciente. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol 76, 2010, p. 18-24.

18. Sanchez TG, Ferrari GMS. O que é zumbido? São Paulo: Lovise; 2004. p. 17-22.

19. FIGUEIREDO, RR, AZEVEDO, AA, OLIVEIRA PM. Análise da correlação entre a escala visual análoga e o Tinnitus Handicap Inventory na avaliação de pacientes com zumbido. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol 1, 2009, p. 76-9.

20. Fukuda Y. Aspectos etiológicos do zumbido. São Paulo: Lovise; 2004. p. 73-7.

21. SCHIMIDT, LP, TEIXEIRA, VN, DALLIGNA, C, et al. Adaptação para língua portuguesa do questionário Tinnitus Handcap Inventory: validade e reprodutibilidade. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol. 72, 2006, p. 808-10.

22. FERREIRA, PEA, CUNHA, F, ONISHI, ET, et al. Tinittus handicap inventory: adaptação cultural para o português brasileiro. Pró-Fono Revista de Atualização Científica, vol 17, 2005, p. 303-310.

23. Medeiros IRT, Sanchez TG. Tratamento medicamentoso do zumbido. São Paulo: Lovise; 2004. p. 79-85.

24. FUKUDA, Y. Zumbido neurossensorial. Revista Neurociências, vol. 8, 2000, p.6-10.

25. KNOBEL, KAB, SANCHEZ TG. Privação auditiva, circuitos inibitórios e plasticidade: implicações na compreensão do zumbido e da hiperacusia. Arquivos de Otorrinolaringologia, vol. 09, 2005, p. 306-312.

26. SANCHEZ, TG, PEDALINI, MEB, BENTO, RF. Aplicação da terapia de retreinamento do zumbido (TRT) em hospital público. Arquivos de Otorrinolaringologia, vol. 06, 2002, p. 29-38.

27. OKADA, DM, ONISHI, ET, CASSOLA, N, et al. O uso da acupuntura para alívio imediato. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol. 72, 2006, p. 182-6.

28. Chami, FI. A utilização da acupuntura em pacientes portadores de zumbido. São Paulo: Lovise; 2004. p.113-127.

ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS:

Nome: Idade:

Queixa:

Zumbido:

Localização: ( )Unilateral ( )Bilateral

Tempo: ( )Recente (menos de 5 anos)

( )Média duração (entre 5-10 anos)

( )Antigo (mais de 10 anos)

Frequência: ( )Constante ( )Múltiplo

Duração: Etiologia:

Classificação quanto ao transtorno:

( )Leve – quando zumbido não altera a vida diária.

( )Moderada – quando zumbido interfere em determinados momentos ou situações

( )Severo – quando zumbido prejudica a qualidade de vida

( )Intenso – quando o indivíduo se torna socialmente incapacitado, geralmente leva ao isolamento social.

Incomoda:	( )Sim	( )Não
Consegue ignorar:	( )Sim	( )Não
Consegue esquecer:	( )Sim	( )Não
Atrapalha a concentração:	( )Sim	( )Não
Interfere no dia-a-dia:	( )Sim	( )Não
Dorme rápido:	( )Sim	( )Não
Dorme a noite inteira:	( )Sim	( )Não
Tratamento:		
Perda auditiva:	( )Unilateral	( )Bilateral
Tempo:	Tipo:	Grau:
Usa AASI:	( )Sim	( )Não
Incomoda mais:	( )Zumbido	( )Perda auditiva

ANEXO 2 - VERSÃO EM PORTUGUÊS DO PROTOCOLO THI

	SIM	NÃO	Às vezes
1. Você tem dificuldades de concentração por causa do zumbido?			
2. A intensidade de seu zumbido faz com que seja difícil escutar os outros?			
3. O zumbido deixa você irritado (a)?			
4. O zumbido deixa você confuso (a)?			
5. O zumbido deixa você desesperado (a)?			
6. O zumbido incomoda muito você?			

7. Você tem dificuldades de dormir a noite por causa do zumbido?			
8. Você sente que não pode livrar-se do zumbido?			
9. O zumbido atrapalha sua vida pessoal?			
10. Você se sente frustrado (a) por causa do zumbido?			
11. Por causa do zumbido você pensa que tem alguma doença grave?			
12. Você tem dificuldades de aproveitar a vida por causa do zumbido?			
13. O zumbido interfere com seu trabalho ou suas responsabilidades?			
14. Por causa do zumbido você se sente frequentemente irritado (a)?			
15. O zumbido lhe atrapalha ler?			
16. O zumbido deixa você indisposto (a)?			
17. O zumbido trás problemas para seu relacionamento com familiares /amigos?			
18. Você tem dificuldades de tirar a atenção do zumbido e focar em outras coisas?			
19. Você sente que não tem controle sobre seu zumbido?			
20. Você se sente cansado (a) por causa do zumbido?			
21. Você se sente deprimido (a) por causa do zumbido?			
22. O zumbido deixa você ansioso (a)?			
23. Você sente que não pode mais agüentar seu zumbido?			
24. O zumbido piora quando você está estressado (a)?			
25. O zumbido deixa você inseguro (a)?			

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

PROTOCOLO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO TRAUMA DE COLUNA

PROTOCOLE WITH BIBLIOGRAPHIC REVISION OF THE COLUMN TRAUMA

MURILLO BOLDRINI

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Carlos Pereira Nunes

TERESÓPOLIS - RJ

2017

RESUMO

Introdução: Pelo trauma de coluna se tratar de uma patologia com fenômenos devastadores se faz de suma importância à padronização do atendimento a esta comorbidade como forma de evitar danos permanentes.

Objetivo:. Padronizar e melhor atender ao paciente com este tipo de lesão estabelecendo uma assistência médica imediata e eficaz.

Métodos: revisão bibliográfica em livros consagrados e protocolos prévios além de revisões de artigos relacionados a temas específicos.

Conclusões: a eficácia da implantação do protocolo no HCTO demanda tempo e análise epidemiológica a fim de identificar possíveis danos afastados.

Descritores: trauma de coluna, tomografia na avaliação da fratura de coluna vertebral, trauma raquimedular, cervical spine injury, uso de corticoesteróides no trauma raquimedular.

ABSTRACT

Introduction: Due to the trauma of the spine it is a pathology with devastating phenomena, it is extremely important to standardize care for this comorbidity in order to avoid permanent damage.

Aims: Standardize and better serve the patient with this type of injury by establishing immediate and effective medical care.

Methods: Bibliographic review in consecrated books and previous protocols in addition to reviews of articles related to specific topics.

Conclusions: The effectiveness of the implementation of the protocol in the HCTO requires time and epidemiological analysis in order to identify possible distant damages

Keyword: Spine trauma, spine fracture evaluation, spinal cord trauma, cervical spine injury, use of corticosteroids in spinal cord injury

1. INTRODUÇÃO

O trauma de coluna vertebral constitui a primeira causa de morte na população entre 5 e 38 anos, sendo considerado a terceira causa geral de morte, depois das enfermidades cardiovasculares e câncer.[6] O custo ao sistema público de saúde é alto, além de causar grandes transtornos psicológicos ao paciente e a sua família. A intervenção imediata, tanto semiológica quanto por meio de exames de imagem, é uma forma de evitar possíveis complicações irreparáveis.

A lesão mais frequente da coluna vertebral é a luxo-fratura da coluna cervical média, o que justifica a incidência de 40% de lesão neurológica em traumas com fraturas cervicais[6].

Define-se como Trauma raquimedular (TRM), uma lesão da medula espinhal que provoca alterações, na função motora, sensibilidade ou função autonômica, podendo ser temporárias ou permanentes[20].

Nos EUA, cerca de 15% dos pacientes com lesão de coluna vertebral, irão apresentar esses comprometimentos neurológicos (TRM), contabilizando 12 mil novos casos por ano, sendo que desses, 4000 vão a óbito antes de chegarem ao hospital e outros mil irão falecer durante a hospitalização. No Brasil, a lesão medular traumática é uma condição que não é sujeita à notificação, dessa forma sua incidência não é bem conhecida no país, sendo encontrados poucos artigos epidemiológicos sobre o tema, estimando mais de 10.000 novos casos por ano[6].

Os pacientes que sofrem lesões da medula espinhal, principalmente em nível de coluna cervical, podem apresentar fenômenos físicos devastadores, além de incapacidade definitiva. Assim, por se tratar de uma patologia de alta incidência, que pode apresentar prognóstico reversível, é necessário sistematizar a forma de atendimento com embasamento bibliográfico para atender melhor este tipo de trauma, traçando conduta mais adequada para a vítima.

2. objetivos

O objetivo geral do trabalho é padronizar, por meio de pesquisa bibliográfica sistemática vinculada à realidade vivida em nosso hospital, o atendimento à vítima de trauma de coluna estabelecendo uma assistência médica imediata e eficaz.

A cidade Teresópolis faz parte da microrregião serrana do estado do Rio de Janeiro, onde há predomínio de relevo montanhoso, caracterizando a Serra dos órgãos. As particularidades fisiográficas do território, torna-se o acesso a esse município delicado e, por vezes perigoso, além de ser referência em esporte de aventura no país. Assim, deve-se atentar ao potencial número de vítimas acidentadas, tanto em estradas quanto em atividade esportivas radicais, na localidade. Dessa forma, é primordial garantir um suporte adequado ao paciente, a fim de garantir um prognóstico mais promissor.

3. Metodologia

O estudo realizado consiste em uma revisão sistemática, que apresenta como instrumentos de coleta de dados, protocolos internacionais, artigos nacionais e internacionais, além de trabalho prévio realizado pela LOTTE (Liga de Ortopedia e Traumatologia de Teresópolis).

Foi utilizado 20 fontes, sobre a epidemiologia e o atendimento do trauma de coluna. Essa revisão bibliográfica inclui protocolos de atendimento da américa latina, artigos em português e inglês. Foram realizadas pesquisas no Google acadêmico, BVS e Pubmed por meio dos seguintes descritores: trauma de coluna, trauma raquimedular, cervical spine injury, sensibilidade da tomografia, sensibilidade da ressonância, exame neurológico ao trauma de coluna.

4. Desenvolvimento

Conceitos Gerais

- Coluna Vertebral: estrutura formada por 24 vértebras ligadas entre elas por diversos ligamentos, tendões e músculos, e separadas pelos discos intervertebrais. Confere suporte e estrutura ao corpo, além de certa flexibilidade permitindo a locomoção. Cada vertebra apresenta um orifício em seu centro, por onde passa a medula espinhal. É dividida em quatro segmentos: cervical, torácica, lombar e sacral.[22]
- Medula espinhal: estrutura de formato cilíndrico e alongada, que se estende do crânio até a primeira vértebra lombar (borda inferior). É circundada pelas meninges e apresenta dois importantes espessamentos (cervical e lombar), relacionados à saída das raízes nervosas. Ao todo, são 31 pares de nervos, responsáveis por receber e conduzir informações sensitivas (parte

ventral ⁄via aferente)ou Dermátonos, além de mediar fibras autonômicas viscerais e funções motoras (parte dorsal ⁄via eferente) ou Miótonos. [7] [26]

- Trauma Raquimedular (TRM): lesão traumática que afeta a funcionalidade da coluna vertebral em variáveis níveis de extensão.[27]

Epidemiologia: incidência mundial anual de trauma raquimedular é da ordem de 15 a 40 casos por milhão de habitante. Nos EUA a incidência é de aproximadamente 12 mil novos casos por ano, sendo que destes 4000 vão a óbito antes de chegarem ao hospital e outros mil irão falecer durante a hospitalização.

- No Brasil o coeficiente de lesão medular traumática é pouco conhecido, e não existem dados precisos a respeito da sua incidência e prevalência, uma vez que esta condição não é sujeita a notificação, ficando a alcunha de trabalhos epidemiológicos isolados.[5]

- O segmento mais acometido por vezes se altera na bibliografia, entre coluna cervical e lombar. Sendo o mecanismo queda de altura responsável por grande parte do trauma de coluna lombar. [9] [11]

- A incidência de TRM é de 40 casos novos;ano;milhão de habitantes, ou seja, cerca de 6 a 8 mil casos novos por ano, sendo que destes 80% das vitimas são homens e 60% se encontram entre os 10 e 30 anos de idade. Sendo o trauma a causa predominante.[28]
- A lesão mais frequente da coluna vertebral é a luxo-fratura da coluna cervical média. Os pacientes que sofrem lesões da medula espinhal nesse nível apresentam fenômenos físicos devastadores, além de incapacidade definitiva.[11]
- No Brasil a incidência de lesão medular é maior que a estimativa média mundial. Estima-se 942 casos novos/mês e 11.304 casos novos/ano.[28]
- Quanto à distribuição por sexo entre os pacientes com lesão medular, 80,6% são homens. Quanto às causas, temos acidentes de trânsito (41,7%), armas de fogo (26,9%), queda de altura (14,8%) e mergulho em água rasa (9,3%).2 Dentro da grade de urgência do município de Belo Horizonte Minas Gerais. Como exemplo Hospital de Pronto Socorro João XXIII da Rede FHEMIG possui posição estratégica, com a média de atendimentos de 1,5 TRM/dia.[5]

5-Atendimento hospitalar à vítima de trauma de coluna

- Protocolo de atendimento hospitalar ao trauma de coluna
- 1º reavaliar o ABCDE do trauma, como forma de averiguar se o mesmo foi realizado corretamente e condizente com as diretrizes do manual atls.

O paciente deve chegar ao serviço de ortopedia já avaliado e estabilizado pela cirurgia geral/clinica médica.

Visto que a estabilidade pulmonar e cardíaca além de fundamental a manutenção da vida influencia na recuperação funcional nas lesões medulares, sendo esta extremamente sensível às variações de pressão e de saturação de oxigênio.

Logo a estabilidade hemodinâmica é de suma importância para a manutenção da vida como para evitar danos medulares secundários[5]

Inicio da avaliação ortopédica:

5.1 Deve se prosseguir com a especificação do mecanismo do trauma (altura da queda, posição da queda, velocidade do acidente automobilístico, tipo de impacto, posição dentro do automóvel, uso ou não, do cinto de segurança) auxilia na semiologia e compreensão de futuras lesões encontradas.[7 6 12]

5.2 Exame neurológico: deve se proceder de acordo com a escala ASIA de pontuação motora e sensitiva, levando em conta os Dermátomos e Miótomos de cada par neuronal.[7]

5.3 Avaliação sensitiva (ASIA):

A avaliação sensitiva é feita para a dor e o toque suave, sendo a dor estimulada com um alfinete delicado e o toque suave com um pedaço de algodão.

Demonstrado nas figuras 1, 2, 3, 4,5,6. Sendo os resultados classificados da seguinte forma[7]:

Figura 1: Teste dos dermátonos

Os resultados são classificados da seguinte forma:

Dor (espetada de alfinete)	
2	Normal.
1	Deteriorado (não há diferença entre a espetada forte ou leve), mas há a sensação.
0	Sem sensibilidade.

Toque suave	
2	A sensibilidade no corpo e na face é igual.
1	Há sensibilidade, mas é menor do que o toque em fases da face.
0	Sem sensibilidade.

Abaixo estão padronizados os dermátomos e suas referências (American Spinal Injury Association [ASIA], 2008a).

C2	Occipital atrás da orelha.
C3	Fossa supraclavicular.
C4	Articulação acromioclavicular.

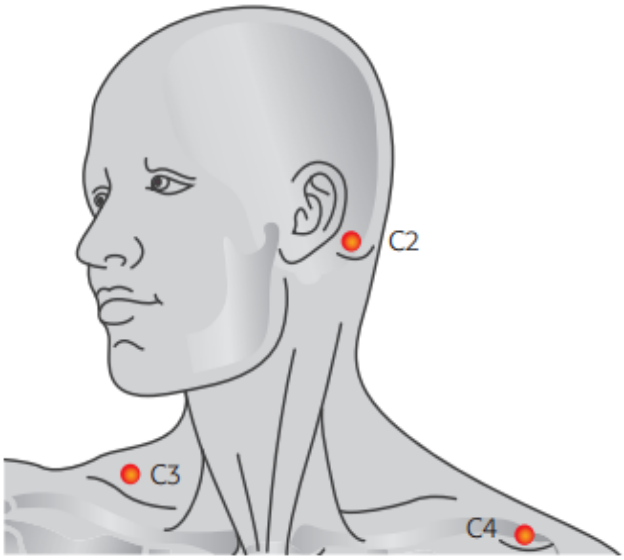
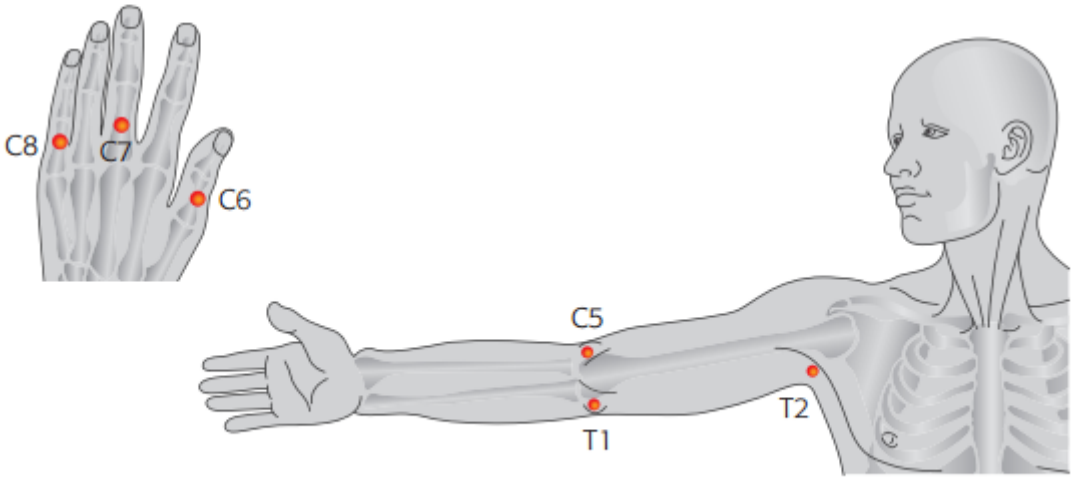


Figura 2: Cadeia cervical

Figura 3 e 4 : cadeia cervical e torácica

C5	Borda lateral da fossa antecubital.
C6	Superfície dorsal da falange proximal do polegar.
C7	Superfície dorsal da falange proximal do dedo médio.
C8	Superfície dorsal da falange proximal do dedo mínimo.
T1	Borda medial da fossa antecubital.
T2	Ápice da axila.

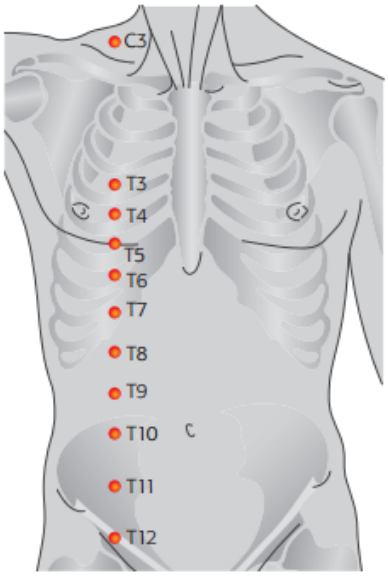


Dermátomos C5 a T2

Figura 4: Torácica

Dermátomos C5 a T2

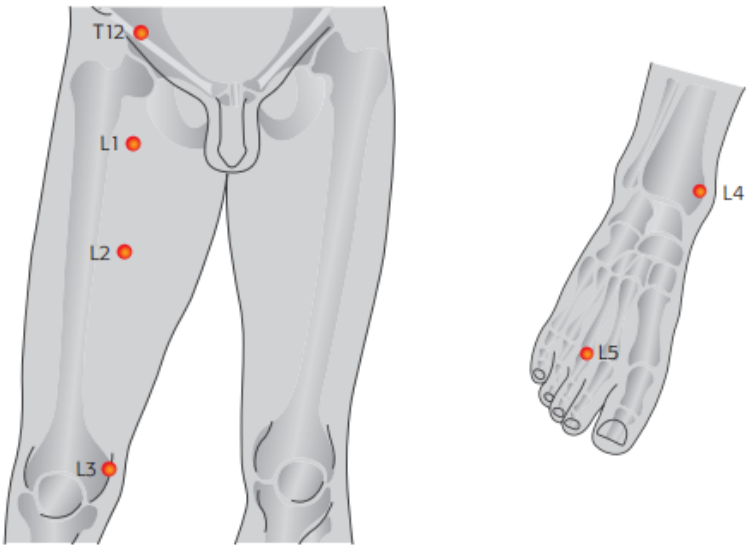
T4	Linha medioclavicular, 4º (quarto) espaço intercostal, linha mamilar.
T6	Xifóides.
T10	Umbigo.
T12	Linha média do ligamento inguinal.



Dermátomos a nível torácico

Figura 5 e 6: Lombar e sacral

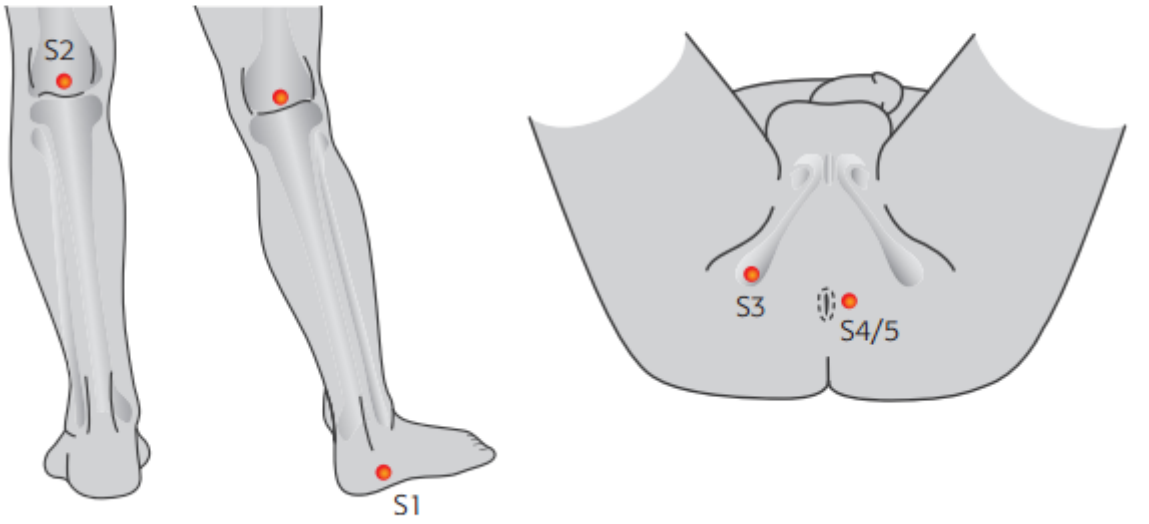
L1	Ponto médio entre T12 e L2.
L2	Lado medial da coxa (no meio de uma linha imaginária entre o ponto médio do ligamento inguinal e o côndilo femoral medial).
L3	Côndilo femoral medial, acima do joelho.
L4	Maléolo medial.
L5	Dorso do pé no terceiro metatarsofalângica comum.



Dermátomos lombares

Figura:7

S1	Borda lateral do calcanhar.
S2	Fossa poplítea.
S3	Tuberosidade isquial.
S4, S5	Região perianal.



Dermátomos sacros

Índice sensitivo

Para cada tipo de sensibilidade (tanto superficial e dor) produz se uma pontuação de 56 pontos(02)para cada um dos 23 dermatonos definidos. O índice sensitivo total é de 112 para cada um dos dois tipos de padronização de sensibilidade testada. [6 7]

2.2.2 Avaliação motora (ASIA)

A força muscular é graduada em 0-5, de acordo com a escale for muscle strength.figura8;9;10;11;12;13:demonstrando a escala motora[6 7:]

Figura 8: escala motora 7

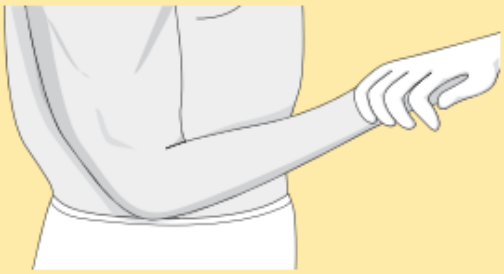
0	Paralisia.
1	Movimentos presentes e sem vencer a gravidade.
2	Movimentos presentes em toda a amplitude com gravidade eliminada.
3	Série completa contra a gravidade.
4	Contra alguma resistência.
5	Contra resistência total.
NT	Músculo que não pode ser testado (por suas siglas em inglês: Non Tested).

Figura 9: Exame motor

C5

Bíceps

- Coloque a mão do paciente sobre o abdômen e peça que leve a mão até o nariz, para eliminar assim a gravidade.
- Solicite ao paciente que flexione o braço contra a gravidade e mantenha o movimento.
- Caso o paciente consiga realizar o movimento, apoiar o ombro e aplicar resistência.



Bíceps flexores do antebraço

C6

Extensor do punho

- Peça ao paciente que mova o punho para cima.
- Em seguida, mova o punho para cima e mantenha a posição.
- Empurre o punho para baixo.

Extensores do punho

Figura 10: exame motor

C7

Tríceps

- Coloque a mão do paciente sobre o abdômen e peça que estique o braço.
- Peça ao paciente que dobre o braço e mantenha a mão próxima da orelha.
- Caso o movimento seja normal, apoie o cotovelo e empurre o braço para baixo, testando contra resistência (não deixe o paciente realizar a ação escapular).

Extensores do antebraço – Tríceps

C8

Flexor longo dos dedos

- Separe o dedo do meio, imobilize a articulação interfalângica proximal e mantenha a articulação metacarpofalângica.
- Peça ao paciente que dobre o dedo para os lados.
- Em seguida, peça que dobre o dedo para cima e segure-o.
- Por último, tente endireitar o dedo, e peça ao paciente que resista a sua ação de resistência.

Flexor longo dos dedos

Figura 11: Exame motor

T1

Abdutor dedo mínimo

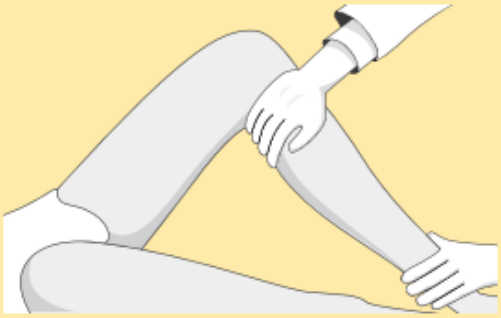
- Segure a mão do paciente e peça que tente mover o dedo mínimo para fora. Sentir a presença do movimento.
- Pedir ao paciente que tente mover o dedo para fora e o mantenha nessa posição.
- Por último, testar a resistência contra a resistência, oposto ao movimento do quinto dedo.

Abdutor do dedo mínimo

L2

Psoas ilíaco

- Com o paciente em decúbito dorsal, dobre a coxa do paciente até a barriga.
- Peça ao paciente que reproduza o movimento, e sinta-o.
- Levante a coxa da cama para evitar atrito, em posição neutra, peça ao paciente que dobre as coxas em 90° e as mantenha nessa posição.
- Se for possível, estabilize a outra coxa e pressione o lado a ser testado, para avaliar a força contra a resistência.



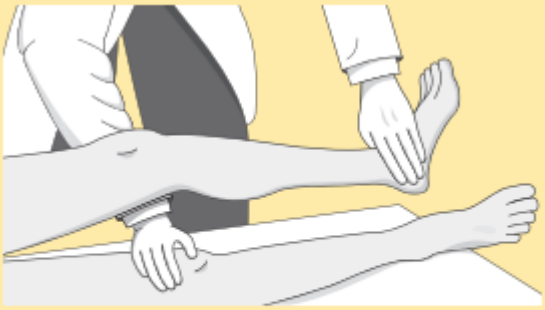
Flexor da coxa – Iliopsoas

Figura 12: exame motor

L3

Quadríceps

- Levante o pé da cama para evitar resistência por atrito e peça ao paciente que o estenda e o mantenha.
- Tente empurrar o joelho para baixo e avalie o movimento contra a resistência.



Extensor do joelho – Quadríceps

L4

Dorsiflexores do tornozelo

- Peça ao paciente para apontar o pé em direção ao joelho.
- Em seguida, que repita o movimento e mantenha o pé nessa posição.
- Por último, empurre para baixo o tornozelo, para avaliar o movimento de resistência.

Dorsiflexor do tornozelo – Tibial anterior

Figura 13: Exame motor

L5

Extensor longo do hálux

- Peça ao paciente para apontar o hálux na direção do joelho.
- Em seguida, que o mantenha.
- Em seguida, empurre para baixo o dedo do pé, apóie o tornozelo e teste contra a resistência.

Extensor do hálux

S1

Flexores plantares

- Peça ao paciente que incline o pé em direção ao chão, tal como no acelerador do carro.
- Em seguida, flexione a coxa até o abdômen e flexione a perna sobre o mesmo para descansar o pé sobre a cama.
- Peça ao paciente que levante o calcanhar para fora da cama.
- Por último, pressione o pé para baixo sobre a mão que o segura, como se fosse pisar num acelerador.

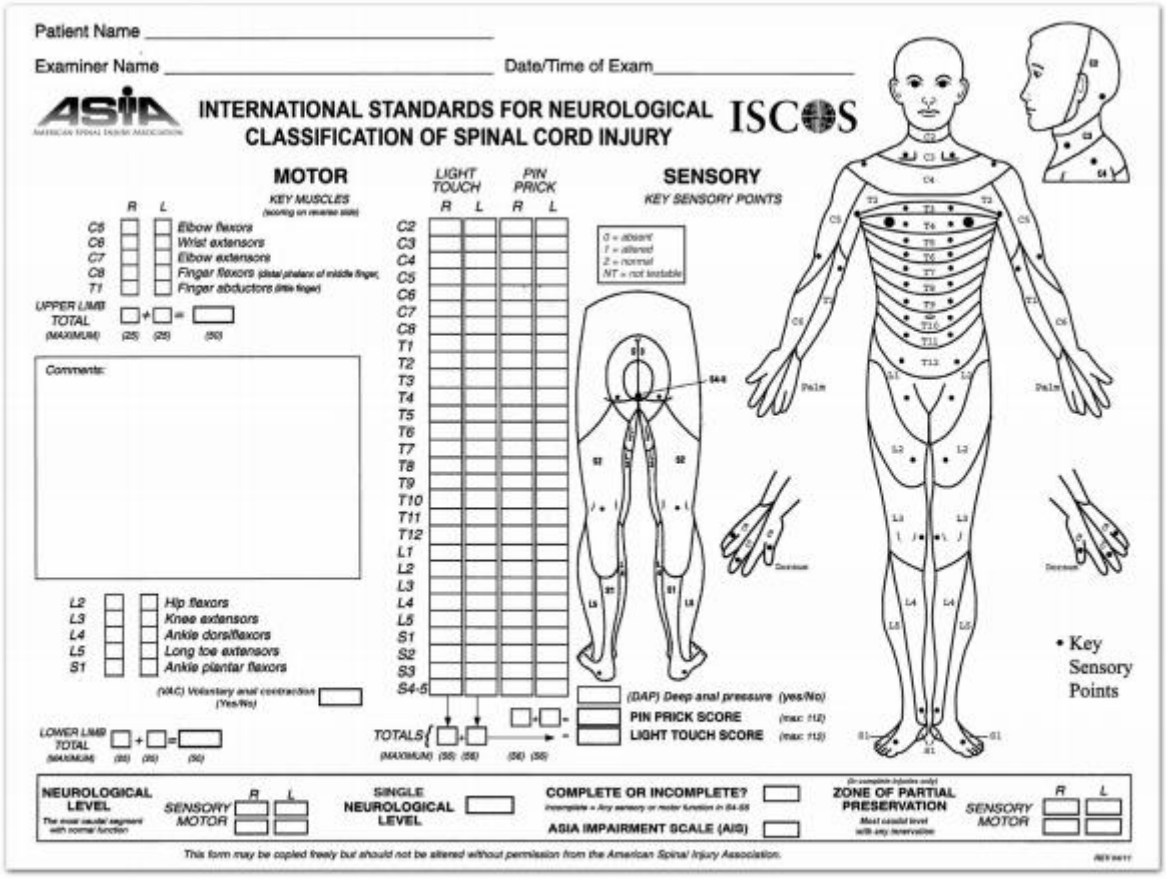
Flexão plantar do pé – Gastrocnêmio e sóleo

Índice motor

Em cada lado do corpo, cada segmento motor recebe uma pontuação entre 0-5, totalizando 50 pontos em cada lado, com índice motor total de 100 pontos no paciente neurologicamente intacto. Demonstrado na figura14 a tabela de compilação dos dados.[7]

À medida que o nível motor sobe, ou seja, a lesão torna se superior, menor é o índice motor[6 7].

Figura 14: Escore escala ASIA[7]



Esquema padrão do exame neurológico (ASIA, 2006)

6-Exame neurológico paciente em coma

‘’Todo paciente com trauma significativo e alterações de consciência deve ser considerado como trauma com lesão medular, até que se prove o contrário’’. [6;12 7]

Como o paciente em coma vai possuir déficit motor e sensitivo é necessário à utilização de outra forma semiológica a fim de avaliar o comprometimento medular [57 8 10].

‘’Os sinais encontrados como sugestivos de lesão medular no paciente inconsciente são: [7]

- respiração abdominal;
- assimetria do reflexo cutâneo abdominal (ao ser um reflexo cortical, a assimetria sugere lesão medular);

- priapismo;
- ausência do reflexo cutâneo anal;
- déficit focal evidenciado por assimetrias de movimento;
- ausência de reflexos de estiramento muscular (ocorre em lesões medulares agudas, pois os reflexos podem estar alterados no coma e nas intoxicações exógenas).

A coluna cervical de pacientes inconscientes deve ser imobilizada até que as radiografias de controle fluoroscópico sejam normais ou tomografia ou ressonância magnética da coluna cervical seja normal depois das 48 horas do trauma, ou a critério médico.[7 5]

O reflexo bulbocavernoso é um reflexo normal que, estimulado pela compressão da glande, produz contração do esfíncter anal. Foi usado como um indicador de lesão incompleta, pois sua presença nem sempre foi considerada como bom prognóstico de recuperação (Domeier et al., 1995).[7 5]

Exames de imagem:

Já com a rotina de trauma solicitada(panorâmica de bacia, PA de tórax e pefil de coluna cervical), chancelado pelo exame físico procede se aos exames de imagem.[6 12 7]

Considerando o raio x, fica estabelecido que a série de trauma da coluna cervical (anteroposterior, perfil , e transoral como forma de avaliação de c1-c2) como forma inicial de avaliar pacientes sintomáticos ou que possuem algum déficit ao exame físico.[5 6 7 11 12]

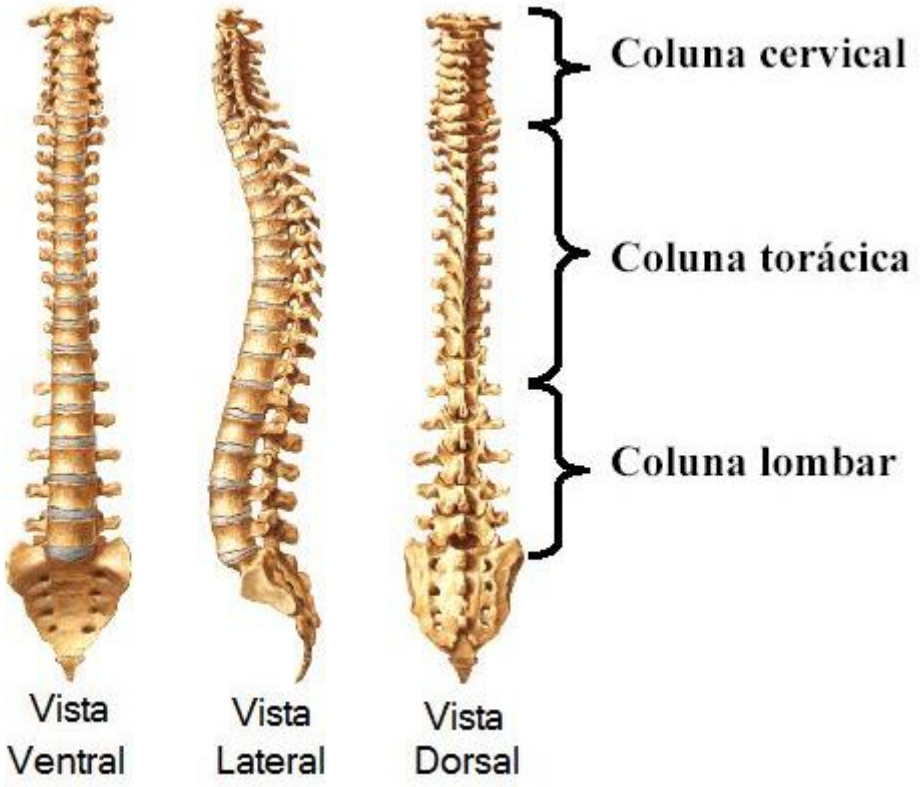
Sendo que, se possível, ser complementado com a tomografia computadorizada para definir com maior precisão as áreas suspeitas, visualizando bem as áreas de transição da coluna.[15 16 19]

Visto que a curvatura da coluna vertebral de cervical para lombar se apresenta com lordose-cifose-lordose; ou seja possui desvios antagônicos, é de extrema importância investigar as áreas de transição occipito-cervical , cervico-torácica, tóraco-lombar como forma de avaliar possíveis fraturas nas áreas de transição.[10 13 12]

‘’Deve se ter em mente que diante de qualquer lesão traumática vertebral, o resto da coluna precisa ser examinado em busca de lesões associadas, pois existe um risco médio de 20-34% de lesões não contiguas da coluna vertebral’’.[13]

Figura 15: Desvio da coluna vertebral disponível em:

http://s3-sa-east-1.amazonaws.com/hongjinpai/wp-content/uploads/2016/03/11185235/anatomia-coluna-vertebral.jpg



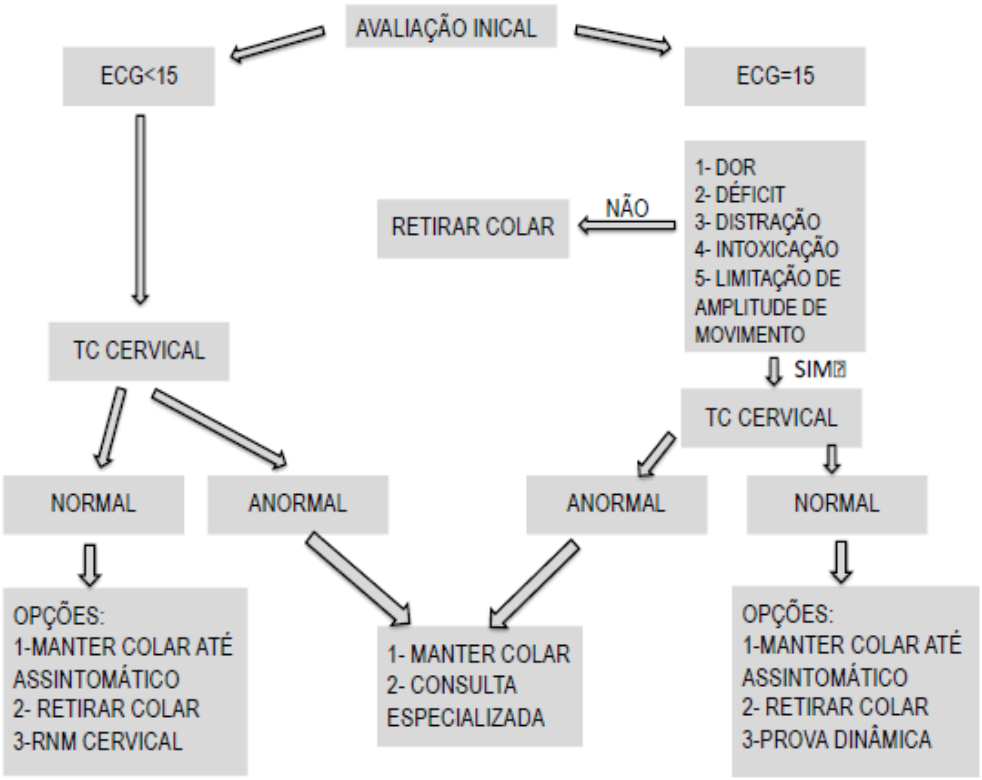


Figura 16: Fluxograma manejo do colar cervical[5].

Tomografiacomputadorizada:

A tomografia computadorizada possui uma sensibilidade de até 99,3 % na identificação das fraturas vertebrais, permitindo uma melhor imagem de todo o anel ósseo que envolve o canal vertebral, identificando á parede posterior do corpo vertebral ou áreas de compressão.[5 10 15 16]

A tomografia computadorizada projeta a coluna vertebral em 3D, ela não necessita de mudança de decúbito, se tornando de suma importância nas lesões instáveis.[5]

Sendo de uso em outras lesões associadas ao trauma de coluna.

Possuindo trabalhos epidemiológicos que já indicam uma eficácia de 100% da TC em comparação á 70 % do raio x.[10 13 15 16]

Ressonância magnética, método de imagem com mais sensibilidade para avaliar além das estruturas ósseas. Fornecendo imagens de todo o tecido muscular, discos, neuronal e ligamentar.[7 5]

Sendo de suma utilidade em casos onde as imagens iniciais não condigam com o quadro clinico ou em dúvida diagnóstica. [7] [5]

‘’Vaccaro e Eck(2010) avaliaram que 25% dos pacientes com déficit neurológico na apresentação inicial com lesões torácicas ou cervicais troca seu plano de tratamento preliminar, depois da obtenção da RNM. O mesmo estudo revelou que a RNM, não altera o plano de tratamento em pacientes neurologicamente intactos’’. [6]

Atendimento ao trauma Raquimedular e choque no politraumatizado:

Esta etapa deve ser conduzida pela neurocirurgia, podendo proceder em conjunto com o serviço de ortopedia;

- Monitorização cardíaca, hemodinâmica e respiratória contínua nos primeiros 3 dias de todo paciente com lesão medular aguda. Pacientes com lesão medular alta (cervical e torácica alta) deverão ser mantidos monitorizados por tempo prolongado (7-10 dias)[5];.
- Correção agressiva da hipotensão, evitando PAS < 90 mmHg;
- Manter PAM entre 85-90 mmHg nos primeiros 7 dias do trauma;
- Mobilização em bloco, cabeceira plana e Trendelenburg reverso (15-30 graus) em todos pacientes com lesões instáveis que ainda não foram submetidos a estabilização cirúrgica;
- Mudança de decúbito em bloco de 2/2 horas associado a medidas gerais de prevenção de escaras (PC 013- Prevenção de Úlcera);
- Sondagem vesical de demora nos casos com lesão medular que comprometa função vesical;
- Acompanhamento fisioterápico;
- Iniciar suporte nutricional precoce assim que o peristaltismo estiver presente, idealmente dentro de 72 horas.;
- Profilaxia de TVP deve ser instituída precocemente (<48 horas) nos paciente com déficit neurológico grave. A associação de medidas mecânicas com medidas químicas (heparina de baixo peso molecular) é o método mais eficaz recomendado. A heparina deve ser suspensa 1 dias antes do tratamento cirúrgico e reiniciada 1 dia após. [5]

A literatura atual demonstra pouca eficácia estatística no uso de corticosteroides em comparação ao placebo, além de causar distúrbios metabólicos como sepse grave

principalmente em pacientes acima dos 60 anos, e o seu uso após 8h do trauma não demonstrar benefício algum.[14]

2013 a American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons defininiu que o uso de corticoide em TRM agudo não é recomendado. Já a escola canadense é adepta do uso como uma opção de tratamento e não como rotina. [14 29 30 31 32]

"O(s) estudo(s) Nascis II3 descreveram seus resultados como quantidade de mudança a partir do exame neurológico de base, em vez da quantificação do próprio estado neurológico na base e na avaliação final. Nos grupos de estudo de base (antes do tratamento), havia menos pacientes neurologicamente normais no grupo que recebeu MP que no grupo placebo (5%X 8,8%). Este(s) estudo(s) não mostrou (mostraram) diferenças entre o grupo MP e o PL. A melhora na função neurológica se revelou apenas quando se fez analise de subgrupos em pacientes tratados até oito horas do trauma, que perfez apenas 38% da amostra total. Este efeito foi de 3,1 pontos de diferença na melhora neurológica entre o grupo MP e o placebo na função motora em seis semanas, de 4,5 pontos aos seis meses e 2,5 pontos em um ano. O número total de pontos de um paciente normal é de 70. Não houve melhora em nenhum paciente tratado com MP após 8hs, nem melhora nos pacientes com lesão motora completa (plégicos) com preservação sensitiva (Frankell B) em nenhum momento. A diferença sugere ser muito pequena para se reverter em real benefício clinicamente significativo".artigo efetividade da metilprednisolona na fase aguda do trauma raquimedular" citação [14]

Choque

No trauma vertebral podem estar associados dois tipos de choque; ou o choque hipovolêmico relacionado com outras lesões viscerais ou fraturas de ossos longos e pelve; ou choque neurogênico que caracteriza a perda do tônus vasomotor gerando hipotensão, bradicardia.[7]

A hipoxemia pode agravar até o prognóstico de uma lesão medular, devendo ser evitada, desde o inicio do atendimento ao trauma.[5 7 11 19]

As lesões altas acima de c6, possuem maior chance de levar a lesão da cadeia simpática com maior propensão ao choque neurogênico. [7]

Se choque hipovolêmico a administração de volume tem como meta manter a PAM entre 80 e 100 mmHg. Caso isso seja insuficiente, deve ser instaurado o tratamento com drogas beta

agonistas, como a dopamina ou a dobutamina. Uso de alfa agonistas, como a adrenalina, deve ser evitado, porque pode incrementar e afetar diretamente a sobrecarga cardíaca. [12]

As síndromes incompletas da medula espinhal podem ser divididas em Anterior, Central, Síndrome de Brown- Sequard e posterior da medula. As síndromes mistas não são incomuns e possuem características neurológicas que impedem sua classificação.

A síndrome anterior da medula é a de pior prognóstico, ocorre comprometimento da motricidade e da sensibilidade térmico/dolorosa.

A síndrome central da medula ocorre comprometimento neurológico maior nos membros superiores em comparação aos membros inferiores, em comparação com os membros inferiores. É a síndrome mais comum da medula e possui prognóstico favorável para o retorno da função.

A síndrome de Brown-Sequard é a de melhor prognóstico é caraterizada pelo comprometimento motor e sensitivo ipsilateral à lesã, além da perda da sensibilidade térmica e dolorosa contralateral.

A síndrome posterior da medula tem prognóstico incerto e se caracteriza pela preservação da função motora e comprometimento dos tratos posteriores, ocorrendo perda da sensibilidade abaixo do nível da lesão.

Fluxograma de orientação clínica.

Paciente prèviamente avalido pela cirurgia geral

se não realizado proceder com a analgesia com AINE´s e Opiáceos

Anamnese no sentido de conhecer o mecanismo do trauma.(altura da queda, posição da queda, velocidade do acidente, uso ou nao de cinto de segurança

Com a rotina de trauma já realizada(panorâmica de bacia, perfil de cervical, e tórax em pa) , se dá sequencia ao exame neurológico, testando os dermátomos e miótomos de c1-c5.

exame neulógico alterado ou imagem suspeita ao rx

Sem alteração semiológica ou de imagem

tomografia computadorizada, ou se forte clinica associada a imagem suspeita , RNM

Retirar colar cervical e prancha rígida

42

43 conclusão

A conclusão sobre a prática do protocolo no hospital HCTO necessita de tempo e estudos epidemiológicos através de prontuário como forma de sumarizar e observar possíveis danos afastados com a padronização do atendimento.

Porém casos recentes tratados cirurgicamente a tempo devido a déficit motor e sensitivo evoluíram muito bem, sem paraplegia ou tetraplegia.

Demonstrando a necessidade de se ter os parâmetros de atendimento muito bem difundido por todas as especialidades do HCTCO. Visto o hospital não possuir o serviço de neurocirurgia ou cirurgia de coluna com disponibilidade 24 horas.

Sendo necessária uma discriminação melhor do quadro clínico do paciente ao sobre aviso como forma de proceder coerentemente a intervenção cirúrgica.

O protocolo vem para embasar outras especialidades ou residentes de primeiro ano como forma de auxiliar o manejo do paciente.

44

Referências

1. **Marcelo Ferraz de Campos[I]; André Tosta Ribeiro[II]; Sérgio Listik[III]; Clemente Augusto de Brito Pereira[IV]; Jozias de Andrade Sobrinho, ECBC-SP[V]; Abrão Rapoport, ECBC-SP[V]**

3.(www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512012000300009)

4. www.saudedireta.com.br/docsupload/1341346405Trauma_Raquimedular.pdf

5- Rocha GZ, Reis MTD. Traumatismo raquimedular. Diretrizes clínicas. Protocolos clínicos. FHEMIG. 2014.

6-Munjin M. Atendimento do Politraumatizado. Programa de Formação Continuada AOSPINE - Ciclo 1. Módulo VI: Traumatismos. 2011.

7-Botelho R. Exame neurológico em trauma vertebral. Programa de Formação Continuada AOSPINE - Ciclo 1. Módulo III: Traumatismos. 2011.

8-Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, Dvorak M, Schnake K, Bellabarba C, et al. AOSpine Thoracolumbar Spine Injury. Classification System. SPINE. 2013; 38(23): 2028-2037.

9- Cunha MLV, Cunha MLV, Veríssimo DC, Rehder R, Borba LAB. Estudo epidemiológico das fraturas de coluna em centro de referência para patologia espinhal no Paraná. Arq Bras Neuroc. 2012; 31(4): 179-83.

10- Doud AN, Weaver AA, Talton JW, Barnard RT, Meredith JW, Stitzel JD, et al. Has the Incidence of Thoracolumbar Spine Injuries Increased in the United States From 1998 to 2011? Clin Orthop Relat Res. 2015; 473: 297–304.

11- Pereira AFF, Portela LED, Lima GDA, Carneiro WCG, Ferreira MAC, Rangel TAM, et al. Avaliação epidemiológica das fraturas da coluna torácica e lombar dos pacientes atendidos no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Getúlio Vargas em Recife/PE. Coluna/Columna. 2009; 8(4): 395-400.

12-Lutaka AS. Classificação das lesões traumáticas vertebrais. Programa de Formação Continuada AOSPINE - Ciclo 1. Módulo III: Traumatismos. 2011.

13Nelson DW, Martin MJ, Martin ND, Beekley A. Evaluation of the risk of noncontiguous fractures of the spine in blunt trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2013; 75 (1): 135-139.

14-Botelho RV, Daniel JW, Boulosa JLR, Colli BO, Farias RL, Moraes OJS, et al. efetividade da metilprednisolona na fase aguda do trauma raquimedular - revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6): 729-37.

15-Antevil JL, Sise MJ, Sack DI, Kidder B, Hopper A, Brown CVR. Spiral Computed Tomography for the Initial Evaluation of Spine Trauma: A New Standard of Care? J Trauma. 2006; 61(2): 382-7.

16-Brown CVR, Antevil JL, Sise MJ, Sack DI. Spiral Computed Tomography for the Diagnosis of Cervical, Thoracic, and Lumbar Spine Fractures: Its Time has Come. J Trauma. 2005; 58(5): 890-5.

17-Bazán PL. Tratamento cirúrgico das lesões cervicais baixas (C3-C7). Programa de Formação Continuada AOSPINE. Módulo III: Traumatismos. 2013.

18-Iutaka AS. Tratamento das lesões traumáticas da região occipitocervical (C0-C2). Programa de Formação Continuada AOSPINE. Módulo III: Traumatismos. 2013.

19-Defino HLA, Zardo EA. Traumatismos da coluna toracolombar. 1-37.

20/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512012000300009)

21(http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1341346405Trauma_Raquimedular.pdf

22 umm.edu/programs/spine/health/guides/anatomy-and-function

23 (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512012000300009)

24 (http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1341346405Trauma_Raquimedular.pdf)

25 umm.edu/programs/spine/health/guides/anatomy-and-function

26 http://www.mayfieldclinic.com/pe-anatspine.htm).

27 (http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-14-3/IIIDDD195.pdf)

28bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_lesao_medular.pdf

29 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410217

30 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168289

31 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496913

32http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446768

Centro Universitário Serra Dos Órgãos

UNIFESO

O Diagnóstico Neuropediátrico em Tempos de Sequenciamento Completo do Exoma

Neuropediatric Diagnosis in Times of Whole Exome Sequencing

Nicolle Ferrari Menezes

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientadora: Profª Drª Andréia de Santana Silva Moreira

Teresópolis – RJ

RESUMO

Introdução: O sequenciamento completo do exoma é um exame que utiliza a tecnologia de sequenciamento de nova geração para leitura das regiões codificantes do DNA, os éxons, sendo empregado nos últimos anos para o diagnóstico de doenças heterogêneas com componente genético.

Objetivos: Relatar uma série de cinco casos de pacientes com doenças neurológicas submetidos ao sequenciamento completo do exoma

Métodos: Relato de série de cinco casos de pacientes com doenças neurológicas submetidos ao sequenciamento completo do exoma, associado a uma revisão de literatura sobre o exame.

Discussão: No caso dos cinco pacientes relatos nesse TCC, o rendimento diagnóstico foi de 40%, contrastando com a taxa de 25% normalmente encontrada na literatura.

Conclusão: O sequenciamento completo do exoma é uma ferramenta diagnóstica importante na prática neuropediátrica, auxiliando a complexa investigação etiológica dos distúrbios do neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: exoma; neuropediatria; genética

ABSTRACT

Introduction: Whole exome sequencing is a test that uses the New Generation Sequencing technology to evaluate the coding regions of DNA, the exons. This test has been used in the last few years to diagnose heterogeneous neurological disorders.

Aim: To report a series of five cases of patients with neurological diseases submitted to whole exome sequencing.

Methods: Analysis of five cases of patients with neurological diseases submitted to whole exome sequencing, associated with a review of the literature on the subject.

Discussion: In this paper, the five patients reported had a diagnostic yield of 40%, contrasting with the rate of 25% usually found in the literature.

Conclusion: Whole exome sequencing is an important diagnostic tool in neuropediatric practice, aiding to the complex etiological investigation of neurodevelopmental disorders.

Keywords: exome; neuropediatrics; genetics

45 1. INTRODUÇÃO

A partir de largo investimento no Projeto Genoma, com início em 1990, o mapeamento genético tornou-se uma realidade. Devido ao elevado custo, durante muitos anos o seu uso foi restrito à pesquisa. Com a comercialização em 2005 do sequenciamento de nova geração, milhares de pares de bases de DNA podem ser lidas em apenas uma corrida, barateando as análises genéticas e possibilitando sua integração no arsenal diagnóstico da prática clínica[1, 2].

O sequenciamento de nova geração engloba grandes painéis gênicos, como o sequenciamento de todo o genoma e o sequenciamento completo do exoma (SCE)[3]. Este último analisa apenas os éxons, parte codificante do DNA que, embora represente menos de 2% em tamanho, contém várias mutações patogênicas que levam a alterações estruturais e funcionais em proteínas[2,4]. Por exemplo, dentro dos éxons encontram-se 85% das mutações causadoras de mais de seis mil doenças genéticas com padrão de herança mendeliano[5]. Seu uso é inovador, posto que além de ser a parte mais conhecida e estudada do DNA, possui o custo de 1/6 do valor em comparação com o sequenciamento de todo genoma, além de ocupar 1/15 do espaço necessário para armazenamento[6,7]. Somando-se rapidez com custo-benefício, o SCE está se consagrando como uma ferramenta poderosa para avaliação genética de doenças complexas e monogênicas. Segundo o *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) a solicitação do exame é pertinente quando: 1) o paciente possui um defeito genético suspeito, mas com um fenótipo que não se enquadra em nenhuma síndrome que possa ser diagnosticada; 2) a apresentação clínica da doença pode ter como causa diversas alterações genéticas; ou 3) o paciente tem um diagnóstico suspeito que não pode ser confirmado por outros exames[8].

Na prática neuropediátrica, muitos pacientes possuem fenótipos heterogêneos, impossibilitando o teste de todos os genes possivelmente envolvidos ou, possuem distúrbios mendelianos que não são diagnosticados através de técnicas de microarranjo de DNA[9]. O atraso no diagnóstico é maléfico pois retarda o início de um possível tratamento, aconselhamento familiar sobre recorrências e orientações acerca da doença, como complicações relacionadas e prognóstico[10,11]. Ainda há controvérsias sobre quando o exame deve ser solicitado, geralmente apenas no caso de insucesso na elucidação diagnóstica. A maioria dos pacientes é previamente

submetido a exames como cariótipo, FISH, microarranjo de DNA, testagem de genes específicos e de erros inatos do metabolismo.

Todavia, alguns autores defendem o uso como primeira linha nos casos em que o palpite diagnóstico não é preciso, posto que o valor do exoma equivale ao de 2 a 4 sequenciamentos gênicos únicos [2,4,6,12]. O método apresenta como limitação a não detecção de grandes deleções e inserções, rearranjos cromossômicos estruturais, repetições de trinucleotídeos, variações intrônicas e modificações epigenéticas. Além disso, ao custo que já é alto, deve-se acrescer o valor de um segundo método confirmatório, como método de Sanger, para validar os resultados positivos. Por fim, há questões éticas acerca de achados incidentais[12,13,14].

Assim, o SCE representa uma quebra recente de paradigma da complexa investigação etiológica dos distúrbios do neurodesenvolvimento, apresentando uma acurácia diagnóstica em torno de 25%, acrescido da possibilidade de releitura do exame conforme novas descobertas e melhoria de análises são feitas[15,16,17,18].

46 2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo relatar uma série de cinco casos de pacientes com doenças neurológicas que foram submetidos ao sequenciamento completo do exoma, mostrando como o resultado auxiliou o prognóstico, o aconselhamento genético e diminuiu a ansiedade familiar em relação ao diagnóstico até então desconhecido.

47 3. MÉTODOS

Trata-se de uma série de casos de pacientes neurológicos que foram submetidos ao sequenciamento completo do exoma, associado a uma revisão de literatura sobre o exame. Os dados dos casos foram obtidos de prontuários de pacientes acompanhados a nível privado pela orientadora deste estudo. Para preservação dos pacientes envolvidos, estes não serão identificados e será usado o Termo de compromisso de dados (em anexo).

Para a preparação da revisão da literatura, foram utilizadas diversas fontes de literatura nacional e internacional, abrangendo estudo de casos, artigos de revisão bibliográfica e metanálises publicados entre 2010 a 2016, escritos na língua inglesa e portuguesa, através de pesquisa realizada nos sites da BIREME, Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs. Os termos utilizados para o levantamento bibliográfico foram: “sequenciamento completo do exoma”, “exoma”, “exoma + neuropediatria” e “diagnóstico genético” “sequenciamento de nova geração”. Foram utilizados os mesmos termos também em inglês.

48 4. DESENVOLVIMENTO

Nesse capitulo, são apresentados cinco estudos de caso de pacientes com doenças neurológicas que foram submetidos ao sequenciamento completo do exoma.

RELATO DE CASO (1)

1) IDENTIFICAÇÃO: N.B.K, 21 anos, sexo masculino, natural e residente em Teresópolis, Rio de Janeiro.

2) RESUMO DO CASO:

Paciente compareceu à consulta neuropediátrica em novembro de 2009, com 15 anos de idade. Mãe refere que era portador de imunodeficiência primária, síndrome de Hiper-IgM ligada ao cromossomo X e fazia reposição mensal de imunoglobulina G humana para melhor controle dos episódios infecciosos. As manifestações infecciosas iniciaram na época em que era lactente e naquele momento apresentou quadro de encefalite que resultou em sequelas neurológicas, tais como: incoordenação motora e alterações cognitivas. Refere que entre dois e três anos de idade apresentou inúmeras crises tônico-clônicas generalizadas e foi iniciado anti-convulsivante oxcarbazepina. Segundo a mãe as crises foram controladas com esta medicação aos nove anos de idade. No início do ano de 2009, a incoordenação motora fina se intensificou e começou a apresentar incoordenação da marcha e piora da incoordenação motora grosseira. Em poucos meses evoluiu para síndrome cerebelar franca com marcha atáxica, dismetria, disdiadocinesia, disartria e apraxia do olhar. Na primeira consulta neuropediátrica, além do quadro cerebelar descrito apresentava movimentos involuntários do tipo coreoatetose, disfagia e telangiectasias em conjuntivas. Trazia como exames complementares: exame de líquido cefalorraquidiano

normal, dosagem de vitamina E normal e ressonância nuclear magnética (RNM) do encéfalo mostrando discreta atrofia cortical. Aventada a possibilidade de Síndrome de Louis-Barr, apesar da análise de alfafetoproteína dentro dos parâmetros da normalidade. Foi encaminhado à Rede Sarah para continuidade da avaliação, visando análise molecular para a síndrome aventada. Na Rede Sarah foi submetido à ampla investigação diagnóstica, onde os exames realizados afastaram causas de ataxia de início agudo/subagudo, tais com deficiência de vitamina E, acantocitose abetalipoproteinemia e etiologias infecciosas. Repetida a RNM de encéfalo, na qual se observou atrofia cortical mais evidente que no exame anterior, além de discreta atrofia cerebelar. Observa-se, também, atrofia óptica bilateral ao exame de fundo de olho. Foi realizada análise molecular para Ataxia de Friedreich que veio negativo. Entre novembro de 2009 e junho de 2010 a deterioração neurológica foi rápida e o menor ficou totalmente dependente de seus familiares. Clinicamente apresentava uma síndrome neurológica mista com sinais piramidais, extra-piramidais e cerebelares. Em março de 2010 foi realizado o cariótipo com pesquisa de instabilidade cromossômica que relatou ausência de alterações cromossômicas características de Ataxia-Telangiectasia. No mesmo ano foi submetido à gastrostomia, visto que apresentava incoordenação na sucção/mastigação e deglutição. No ano de 2011 as crises convulsivas retornaram, porém apresentavam um padrão de mioclonia e foi introduzido ácido valpróico. Diante do quadro de regressão neurológica associado à atrofia cerebelar e óptica e epilepsia mioclônica aventou-se a hipótese de Lipofuscinose Ceróide Neuronal. Não foi possível a realização de biópsia de conjuntiva, dificultando o diagnóstico. O quadro neurológico evoluiu de forma progressiva durante o ano de 2011, com persistência das crises, havendo necessidade da associação de dois outros anticonvulsivantes: lamotrigina e clobazam. No início de 2012, o paciente se encontrava em estado vegetativo persistente, com traqueostomia e ventilação assistida, sem resposta à estímulos visuais e auditivos. Do ponto de vista clínico, apresentava quadriparesia espástica com sinais piramidais e movimentos involuntários de língua. O quadro neurológico permaneceu estável e no ano de 2014 foi realizado sequenciamento do exoma evidenciando mutação patogênica no gene da ATM, confirmando o diagnóstico de Ataxia-Teleangiectasia.

Em 2016 o paciente iniciou quadro de disautonomia com instabilidade hemodinânima e da homeostase corporal, evoluindo para óbito.

RELATO DE CASO (2)

1) IDENTIFICAÇÂO: I.W.E.S., 12 anos, sexo feminino, natural e residente de Nova Friburgo, Rio de Janeiro.

2) RESUMO DO CASO:

Paciente compareceu a consulta neuropediátrica em abril de 2009, acompanhada dos responsáveis legais, com quatro anos e nove meses, e com relato de marcha escarvante com surgimento aos 3 anos de idade. Já havia sido submetida a RNM do encéfalo que não revelou anormalidades, assim como uma avaliação ortopédica que, através de radiografias e escanometria, descartou defeitos estruturais que justificassem o quadro. Ao exame apresentava hemiplegia à esquerda e hiperrreflexia à esquerda, associado a comportamento agitado. A família foi orientada a procurar a rede Sarah para investigação diagnóstica mais abrangente. Na unidade foi realizado uma série de exames laboratoriais que descartaram erros inatos do metabolismo, imunodeficiências, doenças lisossômicas, ataxias espinocerebelares, defeitos congênitos da glicolisação e instabilidade cromossômica através do cariótipo, dentre outras doenças. A eletroneuromiografia estava dentro dos limites da normalidade, assim como o potencial evocado auditivo e visual. Em setembro de 2010 a paciente apresentou a primeira crise convulsiva, iniciando o uso de oxcarbazepina. Tal conduta a manteve sem crise durante um ano, quando teve seu primeiro estado de mal epiléptico (EME) que resultou em nove dias de internação, com indução de coma com propofol durante 24h para abortarmento da crise. Quatro meses depois, em janeiro de 2012, segundo EME, com indução de coma durante 48h com propofol e 12 dias inconsciente. Nova RNM do encéfalo e da sela túrsica foram realizadas sem alterações. Foi adicionado o ácido valpróico e clobazam ao esquema terapêutico. Em março e em julho de 2012 a paciente sofreu duas novas crises convulsivas sem evoluir para estado comatoso. Na consulta de outubro de 2012, apresentava, além das dificuldades motoras, atraso na linguagem, deficiência intelectual, dificuldades no aprendizado, hiperfagia, obesidade, hipotonia e tremores de cabeça e membros. Foi aventada a possibilidade de Síndrome de Prader Will e solicitado pesquisa para a mesma, que foi negativa. Para complementação diagnóstica

solicitou-se o teste de microarranjo de DNA que não demonstrou alterações. Em 2014, já com 10 anos, a paciente continuava com o mesmo exame neurológico e sem elucidação diagnóstica quando foi solicitado o sequenciamento completo do exoma, que evidenciou retardo cognitivo e epilepsia associados ao gene MECP2 (Sindrome de Rett). Atualmente a paciente continua em acompanhamento clínico e reabilitação neuropsicomotora.

RELATO DE CASO (3)

1) IDENTIFICAÇÂO: G.C.O.P, 13 anos, sexo feminino, natural e residente de Magé, Rio de Janeiro.

2) RESUMO DO CASO:

Paciente compareceu a consulta neuropediátrica em março de 2007, com três anos e sete meses e diagnóstico de síndrome de ADEM em uso de corticoterapia oral. Ao exame apresentava força e tônus muscular normal, leve incoordenação motora, reflexos preservados e discreta ptose à direita. Evoluiu com melhora clínica. Seis anos depois, em abril de 2013, apresentou novo quadro neurológico, com bradipsiquismo, hipotonia generalizada, hemiparesia à esquerda com clônus ipsilateral, movimentos involuntários do tipo distonia de mão, disartria, ataxia, postura viciosa da cabeça e incoordenação motora. Inicialmente suspeitou-se de ADEM recorrente e foi solicitado nova RNM do encéfalo, assim como prescrito pulsoterapia e imunoglobulina humana, fenitoína, topiramato e clonazepam, além de fisioterapia e fonoaudiologia. Como a paciente não apresentou melhora clínica nem radiológica com o tratamento instituído, e a RNM do encéfalo relevou novas lesões com padrão cortical e predomínio de gânglios da base, foi aventada a hipótese de doença mitocondrial. Quatro meses depois a paciente apresentou melhora do quadro neurológico, mantendo discreta hemiparesia à direita. Foi realizada outra RNM do encéfalo que evidenciou importante melhora radiológica,

com significativa redução das lesões que comprometiam de modo bilateral e simétrico o putamên, núcleo caudado e tálamo, associado a resolução quase completa das lesões corticais. O laudo radiológico sugeriu que tal evolução era compatível com desordem mitocondrial (doença de Leigh e Mellas). Em agosto de 2014 a paciente foi submetida ao sequenciamento completo do exoma que não evidenciou nenhuma anormalidade genética, descartando doenças mitocondriais. Considerando a história clínica e a ausência de anormalidades genéticas, o diagnóstico definitivo da paciente foi de Síndrome de ADEM recorrente. A paciente atualmente está com o cognitivo preservado e desenvolvimento neuropsicomotor adequado, com bom rendimento escolar, mantendo como sequela uma leve hipotonia, incoordenação motora fina e discreta hemiparesia à esquerda.

RELATO DE CASO (4)

1) IDENTIFICAÇÂO: V.C.A, 10 anos, sexo masculino, residente de Teresópolis, Rio de Janeiro.

2) RESUMO DO CASO:

Paciente compareceu a consulta neuropediátrica em fevereiro de 2011, com quatro anos e três meses, acompanhado dos familiares, com relato sugestivo de crise convulsiva única parcial complexa de curta duração. Trazia consigo um eletroencefalograma (EEG) sem alterações e não possuía anormalidades no exame neurológico. Entre o mês de abril e junho o paciente apresentou novas crises motoras parciais de curta duração e, optou-se por iniciar terapia anticonvulsivante com oxcarbazepina. No mês de julho, o paciente tinha crises diárias de mioclonia com perda do tônus e queda e um vídeo EEG de quatro horas foi solicitado, assim como uma RNM. Não houve manifestação clínica durante o vídeo-EEG nem alteração na RNM do encéfalo e o ácido valpróico foi iniciado na tentativa de controle das crises. Em setembro, o paciente começou a apresentar alterações no exame físico como incoordenação motora fina e alteração na marcha, piorando acentuadamente no mês de outubro. A RNM do encéfalo

manteve-se inalterada, e novo EEG relevou caráter irritativo focal frontocentroparietal esquerdo, intensificado pelo sono e pela luz. Foi aventada a possibilidade diagnóstica de Síndrome de Doose (epilepsia mioclonico-astática) e instituída dieta cetogênica. Diante de deterioração motora importante, com ataxia, tremor de ação e marcha anseriana optou-se pela adição de clobazam ao esquema de ácido valpróico e Lamotrigina. Posteriormente também se fez necessário o acréscimo de Levetiracetam, resultando em adequado controle das crises. Nova RNM do encéfalo em setembro de 2012 relevou atrofia cortical, e o exame do líquido cefalorraquidiano realizado não revelou anormalidades. Aos exames laboratoriais, além de plaquetopenia, evidenciou-se hipotireoidismo, com respectiva suplementação hormonal. Em março de 2014 o paciente foi submetido ao sequenciamento completo do exoma que não indicou alterações genéticas. No momento o paciente não apresenta mais crises mioclônico-astática e mantém o comprometimento cognitivo e os déficits motores. EEG realizado em 2016 com atividade teta difusa e bilateral, predomínio posterior, acentuada pela hiperpneia. Impressão diagnóstica final: Síndrome de Doose.

RELATO DE CASO (5)

1) IDENTIFICAÇÂO: J.S.F.S., 7 anos, sexo feminino, residente de Teresópolis, Rio de Janeiro.

2) RESUMO DO CASO:

Paciente compareceu a consulta neuropediátrica em agosto de 2013, com dois anos e nove meses e história de crises convulsivas heterogêneas desde o segundo ano de vida, associado a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Fazia uso de oxcarbazepina acima da dose máxima recomendada. Na história patológica pregressa, cardiomiopatia não especificada. Pais não consanguíneos. Ao exame a paciente só falava monossílabas, engatinhava, apresentava

hipotonia generalizada com reflexos preservados e dimorfismos faciais. Foi realizado ajuste terapêutico da dose de oxcarbazepina e associado ácido valpróico, além de indicado o uso supositório de diazepam, se necessário. Na investigação de doenças genéticas foi solicitado focalização isoelétrica da transferrina que não apresentou alterações, descartando a suspeita de defeitos congênitos da glicosilação. Apesar do uso de anticonvulsivantes a paciente manteve média de uma crise a cada dois meses. Posteriormente foi possível a retirada da oxcarbazepina. Em setembro de 2014 foi realizado o sequenciamento completo do exoma que evidenciou doença mitocondrial com mutação em homoplasmia patogênica, no gene MT-RNR1, predispondo a surdez neurossensorial em exposição a aminoglicosídeos. Frente ao resultado do exame foi solicitado o potencial evocado auditivo do tronco encefálico (BERA) que não evidenciou perdas auditivas. Em março de 2016, com seis anos, a paciente continuava o uso do anticonvulsivante ácido valpróico, começou a andar com apoio, apresentava personalidade agressiva e saúde geral em bom estado. A investigação genética foi continuada com a solicitação de microarranjo de DNA, que evidenciou Síndrome de deleção do 1p36, com comprometimento dos genes GABRD (relacionado a epilepsia) e PRDM16 (relacionado a cardiomiopatias). O diagnóstico foi concluído e atualmente a paciente prossegue em acompanhamento clínico e na reabilitação neuropsicomotora.

5. REVISÃO DA LITERATURA

Diversas doenças neurológicas possuem em sua gênese anormalidades genéticas. A alteração pode repercutir de duas formas: (1) de forma direta, como ocorre em cromossomopatias e em distúrbios monogênicos (Mendelianos) envolvendo o funcionamento normal do cérebro, dos nervos periféricos, dos nervos cranianos e de músculos; ou (2) de forma indireta, como nas doenças complexas, que resultam da combinação entre genética, susceptibilidade e fatores estocásticos[9].

O diagnóstico neurológico baseia-se inicialmente em história clínica, história familiar e exame físico, complementado, conforme necessidade, com exames de imagem, análises histopatológicas, análises laboratoriais, investigação genética, dentre outros[8,9]. Considerando a heterogeneidade das doenças neuropediátricas (principalmente em se tratando de perda auditiva, espectro autista, miopatias/distrofias musculares e ataxias hereditárias), muitos

pacientes continuam sem elucidação diagnóstica mesmo após uma exaustiva e onerosa investigação [19, 20, 21]. Isto ocorre porque: (1) o paciente é portador de uma doença complexa; (2) pela ocorrência do "locus heterogêneo", quando mutações em vários genes diferentes podem se relacionar com a mesma expressão clínica da doença; e (3) pela presença de modificadores que interagem com mutações pontuais, uma causa comum de heterogeneidade[9,22,23].

Em se tratamento do diagnóstico através de análises genéticas, o sequenciamento de nova geração se impôs como grande inovação tecnológica ao permitir a leitura de alto empenho da informação de aproximadamente 20.000 genes em uma única corrida. A alternativa anterior a esta leitura de bilhões de fragmentos simultâneos era o sequenciador de eletroforese, que só é capaz de processar até 96 fragmentos por vez[9,22,24]. Em face dessa tecnologia, o custo por megabase de DNA sequenciado diminuiu drasticamente, permitindo o seu uso além do âmbito das pesquisas (ver Figura 1)[2].

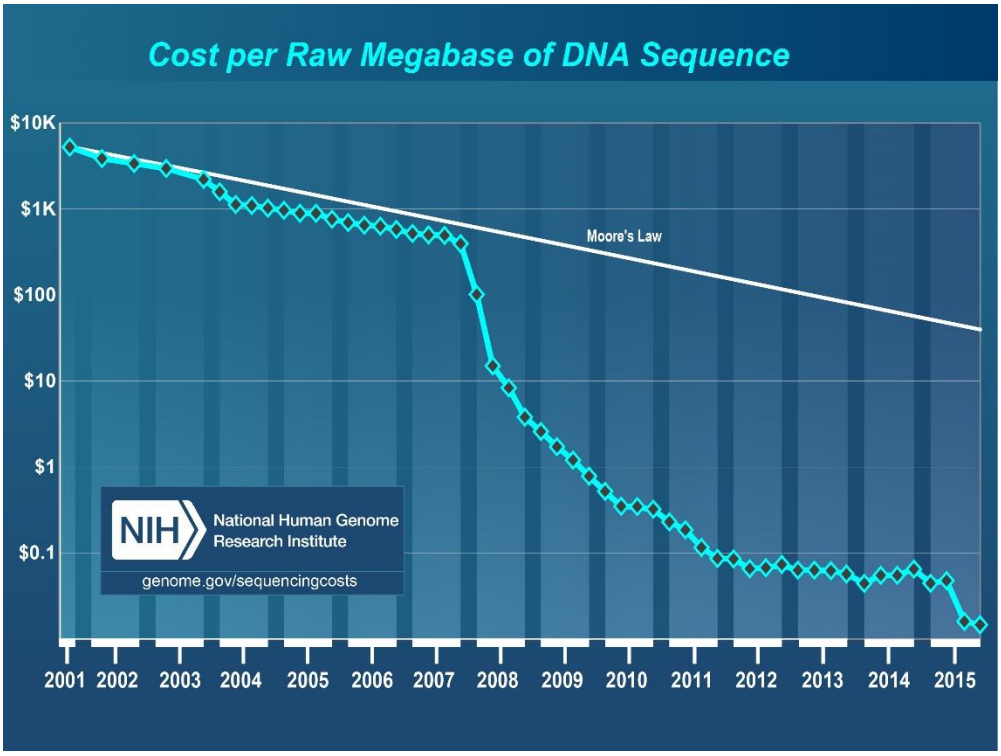


Figura 1 – Custo por megabase bruto de DNA sequenciado[26]

O número de bases contempladas varia dentre as plataformas comerciais utilizadas. A da SureSelect V4 dispõe da análise de 20 965 genes e 334 378 éxons, enquanto a do laboratório Iluminia TruSeq compreende 20 794 genes e 201 121 éxons[23,25].

No mês de fevereiro de 2017, uma consulta orçamentária realizada a um laboratório brasileiro, via endereço eletrônico, apresentou custo para uma análise de SCE de 35 a 50 mil variantes de DNA, com interpretação diagnóstica, de aproximadamente 10 mil reais. O valor contemplava a confirmação de mutações relevantes por outros métodos diagnósticos, possibilidade de teste adicional nos pais e releitura do exame, conforme necessidade. Embora o preço do exame represente uma restrição ao uso corriqueiro na prática clínica, o valor apresentou queda exponencial de preço com o desenvolvimento do sequenciamento de nova geração. Em 2001, através do Projeto Genoma, a primeira compilação do genoma humano custou 2.7 bilhões de dólares. Em 2008, 1.5 milhão de dólar e, em 2011, com o advento da tecnologia,10 mil dólares (0.66% do valor em 2008)[1].

Para solicitação do exame é necessário colher informações acerca da história clínica do doente e da sua família, consultar a literatura médica disponível e banco de dados atualizado, além de obter consentimento do paciente[12]. Para sua realização, inicialmente o DNA é extraído, comumente de sangue periférico, purificado e fragmentado em pequenos fragmentos (1 kb). Depois, os éxons são separados do restante do material genético e enriquecidos. Em seguida são processados através dos sequenciadores de nova geração. Uma média de 30 leituras costuma ser suficiente para uma boa cobertura, embora 100 vezes seja o ideal. A qualidade dos dados obtidos é verificada através de software de bioinformática, e, as leituras inferiores ao padrão estipulado são excluídas. Então, o material genético do paciente é pareado com um genoma-padrão (elaborado pelo Projeto Genoma e atualizado constantemente). A próxima etapa é a filtragem, quando as variantes encontradas no pareamento são comparadas com o DNA de mais de 10.000 genomas para minimizar o risco de falso positivo, separando os polimorfismos comuns. As alterações, então, são classificadas como deletérias (variantes potencialmente patogênicas), variantes de significado indeterminado e variantes benignas. Para um resultado final é preciso parear a possível anormalidade genética com as hipóteses diagnósticas e o quadro clínico do doente, afim de validação clínica[1,2,10,11,20].

A identificação de variantes deletérias ainda representa um desafio na interpretação do SCE posto que cada exoma possui individualmente uma média de 13.500 polimorfismos de base única (SNP, em inglês, indicando quando só uma base do DNA é alterada) não sinônimos[27]. Isso quer dizer que existem mais de 10.00 alterações genéticas em cada indivíduo que são capazes de alterar sequências proteicas, produzindo proteínas com diferentes atividades biológicas. Como essas alterações possuem uma frequência maior que 1% em determinada população, não podem ser denominadas de mutação[28]. Cada pessoa normalmente tem 50-100

mutações heterozigóticas capazes de gerar doença Mendeliana recessiva quando no estado homozigótico[21].

Geralmente os resultados encontrados são validados através de exames diagnósticos tradicionais, como pelo método de Sanger e pela amplificação por reação em cadeia de polimerase (PCR). Esse procedimento aumenta a sensibilidade do método ao permitir uma melhor avaliação de regiões com baixa cobertura (como regiões ricas em bases A-T, C-G e com pseudogenes). Um estudo realizado com 20.000 pacientes portadores de câncer hereditário que foram submetidos ao SCE/SCG por NGS com confirmação posterior pelo método de Sanger, obteve acurácia de 98.7%, evidenciando adequada validação analítica do método[29]. Embora tal prática promova um acréscimo ao custo já elevado e aumente tempo de entrega do resultado em 2 dias, a AMCG recomenda a validação das informações encontradas afim de evitar falsos positivos, principalmente quando relevantes intervenções médicas serão realizadas a partir dos resultados fornecidos[22,29,30]. Em se tratando de falsos negativos, esses geralmente resultam de baixa cobertura (5% dos éxons geralmente não são lidos), captura irregular, leitura de baixa qualidade (por exemplo, certas combinações de nucleotídeos que não são lidas repetitivamente), ou quando a alteração genética que deu origem a doença está localizada profundamente nos íntrons ou em regiões intergênicas e regulatórias. Outras limitações incluem a não detecção de deleções e duplicações acima de 8 a 10 nucleotídeos e de alterações epigenéticas (como acetilação, metilação, alterações na cromatina)[1,8,12,31].

Com a incorporação do exame na pratica clínica e maior abrangência populacional, um número crescente de mutações genéticas vem sendo identificadas. Isso faz com que o SCE tenha um papel duplo, não só como ferramenta diagnóstica, mas também como instrumento de descoberta de novos genes e alelos, contribuindo para o conhecimento principalmente de doenças mendelianas, mas também de doenças complexas e mutações somáticas nos cânceres[22,32].

Como consequência, mais de 150 artigos já foram publicados sobre genes descobertos a partir do SCE[21]. Quando um variante novo é encontrado, os pais biológicos da criança devem ser testados (em trio) afim de averiguar se a variante é de fato nova (*de novo*). Paralelamente, o achado de uma mutação *de novo* no mesmo gene em um grupo pequeno de indivíduos afetados constitui evidência convincente de causalidade[3,22,32]. Há uma mobilização internacional para que o conhecimento adquirido seja divulgado. Por exemplo, a Universidade John Hopkins (EUA) disponibiliza um banco de dados, o *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), que

na presente data possui mais de 15 mil genes causadores de distúrbios mendelianos catalogados, assim como os respectivos fenótipos associados[34,35]. Isso faz com que o SCE seja um exame dinâmico: conforme novo conhecimento é adquirido, pode haver a reinterpretação de uma variante descrita inicialmente como negativa. Por conta disso, geralmente os laboratórios colocam os pacientes com mutações raras em uma lista de observação[12,17]. Além da reanálise após descoberta de novos genes, a mesma pode ser indicada quando o fenótipo do paciente muda, com o surgimento de novas manifestações clinicas. Um estudo com reanálise de 346 SCE (média de 14 meses depois) obteve novos achados em 50% dos casos. Destes, em 11.2% (n=39) o resultado foi definitivo, em 16.3% (n=56) foi possível/provável e em 23.1% (n=80) um novo gene candidato a causador da doença foi encontrado[14].

Questões éticas importantes permeiam a realização do exame já que o mesmo pode revelar informações importantes, como susceptibilidade a câncer, predisposição a doenças, descoberta de uma doença clinicamente ainda não manifestada em paciente assintomático, informações acerca da ancestralidade, além de influenciar decisões reprodutivas. Dito isso, é necessário aconselhamento genético prévio para que o paciente esteja ciente dos benefícios da realização do exame, como a descoberta de achados incidentais (achados positivos não esperados). A ACMG recomenta que os laboratórios relatem mutações encontradas dentre uma lista de no mínimo 56 genes responsáveis por 24 doenças monogênicas relevantes, independente da indicação clínica do doente. É esperado que 1-3% dos pacientes apresentem tais achados[12,36.] Ademais, também é prudente informar alterações genéticas que não constem na lista, mas que tenham alta relevância clínica, ou que possuam um tratamento padrão a ser instituído. Por fim, outros questionamentos éticos surgem, como: A família do paciente tem direito de ser informada? O paciente tem que autorizar a catalogação anônima em banco de dados? E o seu direito e autonomia em não saber dos achados incidentais? Até onde cabe aos laboratórios informar?[21,37]. Tais preocupações éticas são ainda mais relevantes considerando o uso do SCE não só como método diagnóstico; com o surgimento da medicina personalizada e terapia gênica, há imensa possibilidade de aplicações clinicas. Por exemplo, através do exame médicos podem identificar mutações adquiridas por um tumor de um paciente e ajustar o tratamento antitumoral conforme os achados[16,34].

Por fim, outra modalidade do sequenciamento de nova geração é o sequenciamento completo do genoma (SCG), que compreende a leitura da maior parte do conteúdo de DNA contido em todo genoma individuo[15]. Em se tratando de exame diagnóstico para doenças neuropediátricas, o SCE tem as mesmas vantagens do SCG, com menor custo de leitura, de

análise e de armazenamento. Por exemplo, a quantidade de dados gerada através do SCG é 100 vezes superior que a do SCE, e, embora um SCG possa ser realizado em um período de uma semana em uma única máquina, é possível realizar a leitura simultânea de 20 SCE. Dessa forma, a não ser que o foco seja regiões não codificantes ou alterações genéticas estruturais, a solicitação do SCG ainda não apresenta custo-benefício efetivo, considerando os empecilhos tecnológicos, analíticos e ético envolvendo a imensa quantidade de informação genética gerada. O seu potencial será plenamente alcançado quando possuirmos mais conhecimentos acerca dos 98-99% do DNA que representa as regiões não codificantes. Até lá, o SCE vai continuar como escolha inicial dentre as modalidades de sequenciamento de nova geração[1,22,25,33].

6. DISCUSSÃO

As doenças neuropediátricas configuram uma indicação comum para realização do SCE, conforme evidenciando por Brunner em uma análise de 4536 exames. Dentre eles, a principal indicação foi a deficiência intelectual, em 32.5% dos pacientes (ver Figura 2)[38]. Na literatura, a média de rendimento diagnóstico com o exame gira em torno de 25%. Embora esse valor pareça pequeno, é superior a positividade de outros testes genéticos, como o cariótipo e o microarranjo de DNA, que são resolutivos em 15 a 20% dos casos[17].

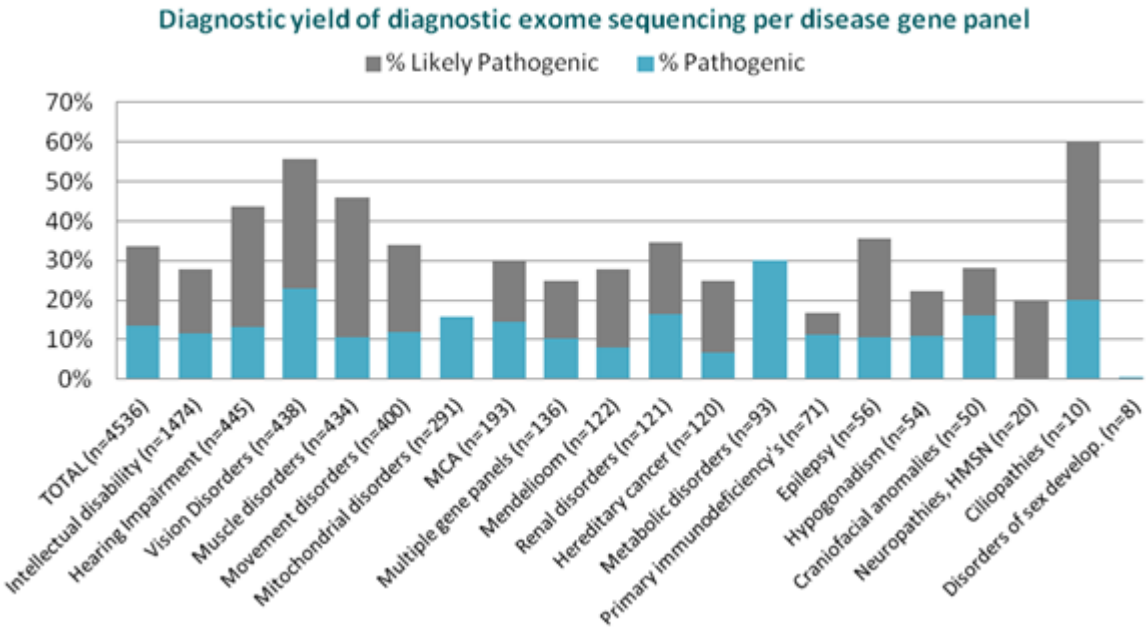


Figura 2 – Rendimento diagnóstico do SCE por painel de doença[38]

Dentre os cinco relatos de casos apresentados neste trabalho de conclusão de curso, o SCE elucidou o diagnóstico de dois pacientes, alcançando uma taxa de positividade de 40%. No caso do paciente (1) a hipótese diagnóstica inicial foi de Ataxia–Telangiectasia devido ao início do quadro neurológico insidioso e a associação com imunodeficiência. Entretanto, a evolução rapidamente progressiva para estado vegetativo persistente é atípica para tal enfermidade. A investigação diagnóstica foi ampla para ataxias progressivas e não evidenciou alterações. Na interpretação do cariótipo com pesquisa de instabilidade cromossômica foi relatado ausência de alterações cromossômicas características de Ataxia-Telangiectasia. Os valores de alfafetoproteína sérica estavam dentro da normalidade. Optou-se pelo sequenciamento de exoma que evidenciou mutação patogênica no gene da ATM, confirmando o diagnóstico de Ataxia-Telangiectasia. No caso da paciente (2), o diagnóstico da síndrome de Rett foi descartado inicialmente já que a paciente não contemplava os critérios clínicos necessários e o microarranjo de DNA realizado não apresentou alterações. Entretanto, ao realizar o SCE, verificou-se uma mutação no gene MEPC2, associada a formas atípicas da síndrome, com graus diversos de epilepsia e deficiência cognitiva, sem as manifestações motoras e comportamentais típicas. Uma vez que a variante encontrada c.520A>G

(p.Arg174Gly) não havia sido previamente relatada na literatura, foi realizada a investigação nos pais da paciente. Nenhum dos genitores apresentou a variante supracitada, estabelecendo a origem desta alteração como *de novo*.

A paciente do relato de caso (3), embora sem SCE alterado, teve seu diagnóstico clínico de exclusão facilitado pela ausência de alterações no exame. O diagnóstico da paciente inicial foi de ADEM recorrente, mas, como a mesma não apresentou melhora clínica nem radiológica com o uso de imunoglobulinas e pulsoterapia, apresentando surgimento de novas lesão cerebrais apesar do tratamento instituído, foi aventada a possibilidade de doença mitocondrial. A ausência de base genética para os episódios recorrentes de encefalomielite aguda disseminada (o SCE incluiu a análise do DNA mitocondrial) permitiu o diagnóstico presumível de ADEM recorrente com apresentação/evolução atípica.

O paciente (4), por sua vez, apresentou crises convulsivas com predomínio mioclônico, de difícil controle medicamentoso e importante deterioração neurológica. Foi beneficiado com o resultado do SCE, já que a exclusão de base genética para epilepsia permitiu o diagnóstico presuntivo de Síndrome de Doose (epilepsia mioclonico-astática), considerando as manifestações e a evolução clínica do doente. Algumas mutações gênicas já foram relatadas em pacientes portadores da síndrome (como o SCN1A e o SLC6A1 relacionadas ao receptor GLUT-1), mas sua causalidade e relevância ainda não estão bem estabelecidas na literatura. Por fim, a paciente (5), que possuía história de crises convulsivas heterogêneas, dismorfimos faciais e cardiomiopatia, foi submetida ao SCE que não relatou alterações que justificassem o quadro clínico, só uma predisposição a surdez neurossensorial mediante a exposição aos aminoglicosídeos. Entretanto, exame de microarranjo de DNA realizado posteriormente, evidenciou Síndrome de deleção do 1p36, com comprometimento dos genes GABRD (associado a epilepsia) e PRDM16 (relacionado a cardiopatia). Tal circunstância ilustra falha do método, como melhor descrito anteriormente, seja por tamanho da deleção, por cobertura insatisfatória, baixa qualidade da captura, etc. Assim, é de extrema importância que os laboratórios forneçam relatório detalhando a qualidade de corrida, como: porcentagem de bases-alvo com pelo menos 10 leituras; número médio que cada base foi lida e número de sequências geradas[23].

Para efeitos de comparação, são elencados a seguir uma gama de estudos elaborados a partir da realização do SCE em pacientes predominantemente com doenças neuropediátricas. Um estudo realizado na Universidade de Columbia, EUA analisou 115 prontuários de pacientes

submetidos ao exame. As principais indicações foram: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (25.2% dos pacientes); malformações congênitas (24.3%) e convulsões (14%). Um diagnóstico definitivo foi obtido em 37 pacientes (32.2% dos casos)[10]. Outro estudo, realizado pelos pesquisadores da *Baylor College of Medicine* no Texas (EUA) submeteu 250 pacientes, 80% deles crianças com doenças neurológicas, com fenótipos sugestivos de causas genéticas, ao SCE. Foram identificadas 86 mutações em alelos altamente sugestivos de patogenicidade em 62 dos 250 pacientes, com uma taxa de elucidação diagnóstica em 25%[11]. Já um estudo realizado em Baltimore (EUA) no *Kennedy Krieger Institute* com 78 pacientes que se apresentaram na clínica neuropediátrica deste estabelecimento com distúrbios neurológicos, revelou uma taxa de diagnóstico positivos presumido de 41%, considerando mutações altamente sugestivas e sugestivas de patogenicidade[8].

Outro exemplo de estudo foi o realizado por Dixon-Salazar, que submeteu 118 pacientes com distúrbio do neurodesenvolvimento identificados na infância, de diversas regiões do mundo com alta prevalência de consanguinidade, ao SCE, afim de avaliar doenças monogênicas recessivas. Mutações causadoras de doença foram identificadas em 40 pacientes (19%), sendo que em 10 pacientes (8%) o diagnóstico inicial presumido foi alterado[39]. Uma pesquisa realizada na América do Norte, através de questionários eletrônicos enviados para médicos de 47 centros de genética clínica revelou uma taxa de positividade para SCE de aproximadamente 23%. Vale ressaltar que esta pesquisa não utilizou grupo controle específico de pacientes[40]. Por fim, um estudo conduzido com 51 crianças provenientes da Alemanha e da Suiça, com deficiência intelectual grave não sindrômica, encontrou mutação causal provavelmente relacionada ao quadro de retardo mental em 12 pacientes (23,5%)[41].

Analisando os estudos supracitados, tem-se uma média de 24.25% de positividade, com uma mediana de 27.3%. O percentual de rendimento dos casos clínicos apresentados (40%) é superior ao comumente encontrado na literatura. Entretanto, a amostra relatada (n=5) é bem menor que a dos estudos citados, de forma que um paralelo preciso não pode ser estabelecido. Outra dificuldade metodológica apresentada é que diferentes sequenciadores e plataformas foram utilizados, tanto nos estudos apresentados quanto nos SCE realizados pelos pacientes relatados. Além disso, variação na resolução e cobertura do exame é esperado e inerente a execução do método[2].

49 7. CONCLUSÃO

É indubitável que o sequenciamento completo do exoma está se consagrando como ferramenta diagnóstica, conquistando rapidamente espaço entre geneticistas, neurologistas, pediatras e oncologistas. Entretanto, o exame provavelmente não irá substituir métodos tradicionais quando a doença tem correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida, ou quando o médico sabe especificamente qual painel gênico solicitar. Isso porque as plataformas de sequenciamento de nova geração apresentam maior chance de erro comparado com o método de Sanger e o microarranjo de DNA. Entretanto, é esperado que o rendimento do SCE aumente com as melhorias tecnológicas, como maior cobertura de éxons, deteccção de CNVs (do inglês copy-number detection) e melhora na leitura irregular. Outra desvantagem é que o custo ainda representa um fator limitante posto que engloba o valor da leitura do exoma, do seu armazenamento e da sua análise por profissional qualificado[1,2 11,10,22,23].

Na presente data o exame não consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar, uma lista com a cobertura mínima obrigatória que deve ser ofertada pelos planos privados de saúde. Também não está incluso na Política Nacional de Atenção integral às Pessoas com Doenças Raras do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, seu custeio costuma ser através de planos de saúde (por judicialização), por meios financeiros do próprio do paciente e de sua família, e, através de verba do SUS para projetos de pesquisa[2,42,43,44]. Por conta desses fatores limitantes, a maioria dos pacientes é submetida ao SCE após longa investigação diagnóstica através de outros testes genéticos, como cariótipo, FISH, microarranjo de DNA e testes para genes específicos.

Em se tratando da prática neuropediátrica, o SCE é um grande aliado na complexa investigação etiológica dos distúrbios do neurodesenvolvimento, com um rendimento diagnóstico em torno de 25%[15,16,17,18]. No caso dos cinco pacientes relatados nesse TCC, a acurácia do exame foi de 40%, maior do que a normalmente encontrada na literatura. É importante ressaltar que quando, após o SCE, um diagnóstico é estabelecido, há uma quebra do efeito deletério da ausência de diagnóstico, diminuindo a ansiedade do paciente, dos seus familiares e cuidadores. Isto permite a devida condução da doença e aconselhamento genético.

50 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majewski, J, et al. What can exome sequencing do for you? Journal of medical genetics, 2011, 489(1): 580–589.

2. Prota, J. Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual inespecífica. 2015. 32 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

3. Johnson, N. E. Whole-exome sequencing in neurologic practice: reducing the diagnostic odyssey. Neurology Genetics, 2015, 1(4):e37.

4. Pereira, P. C. B., et al. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool for distal renal tubular acidosis. Jornal de Pediatria (Versão em Português), 2015, 91(6): 583-589.

5.DLE. Sequenciamento completo do Exoma. Disponível em: http://dle.com.br/biologia-molecular-genetica-humana/sequenciamento-completo-do-exoma. Acesso em 12 jan 2017.

6. Teer, J. K.; Mullikin, J. C. Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. Human molecular genetics, 2010, 19:R145–R151.

7. Whole-exome Sequencing: Technical Details. Realização de Jim Mullikin. [s.l.]: National Human Genome Research Institute, 2011. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=nh8Mkz9IzKM>. Acesso em: 12 jan 2017.

8. Srivastava, S., et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. Annals of neurology, 2014, 76(4): 473-483.

9. Toft, M. Advances in genetic diagnosis of neurological disorders. Acta Neurologica Scandinavica, 2014, 129(198): 20-25.

10. Iglesias, A. et al. The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. Genetics in Medicine, 2014, 16(12): 922-931.

11. Yang, Y. et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. New England Journal of Medicine, 2013, 369(16): 1502-1511.

12. Biersecker, L. G.; GREEN, R. C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. New England Journal of Medicine, 2014, 370(25): 2418-2425.

13. GPCI – Genetics in primary care institute. Overview of genetic testing and screening. Disponível em: https://geneticsinprimarycare.aap.org/Provider%20Education/Documents/IGYPWebinar2_GeneticTestingScreening.pdf. Acesso em 12 jan 2017.

14. Williams, E. et al. Diagnostic yeld from reanalysis of whole exome sequencing data. ACMG 2016 Poster Presentation. 2016.

15. ACMG Board of Directors, et al. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. Genetics in Medicine, 2012, 14(8): 759-761.

16. Ku, C.; COOPER, D. N. Exome sequencing: a transient technology for molecular diagnostics? Expert review of molecular diagnostics, 2012, 2(3): 211-214.

17. Levenson, D. Whole-exome sequencing emerges as clinical diagnostic tool. American Journal of Medical Genetics Part A, 2014, 164(1): ix-x.

18. Lopes-Cendes, I.; Ribeiro, P. Aspectos genéticos das epilepsias: uma visão atual. Revista Médica Clínica Las Condes, 2013, 24(6): 903-908.

19. Reed, U. C. Doenças neuromusculares. Jornal de pediatria, 2002, 78(1): 89-103.

20. Fleury Medicina e Saúde (Comp.). Sequenciamento do exoma: Muito além do genoma. **Revista Médica.** São Paulo, 2015, 20-23.

21. Rabbani, B., Tekin, M., & Mahdieh, N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. Journal of human genetics, 2014, 59(1): 5-15.

22. Ku, C. S. et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. Annals of neurology, 2012, 71(1): 5-14.

23. Ku, C. S. et al. Technological advances in DNA sequence enrichment and sequencing for germline genetic diagnosis. Expert review of molecular diagnostics, 2012, 12(2): 159-173.

24. Mardis, E. R. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. Trends in genetics, 2008, 24(3): 133-141.

25. Yu, Y. et al. Exome and whole-genome sequencing as clinical tests: a transformative practice in molecular diagnostics. Clinical chemistry, 2012, 58(11): 1507-1509.

26. NIH – National Human Genome Research Institute. DNA Sequences cost. Disponível em: https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/. Acesso em 01 mar 2017.

27. Marian, A. J. Sequencing your genome: what does it mean? Methodist DeBakey cardiovascular journal, 2014, 10(1): 3-6.

28. Xu, Y. et al. Comprehensive comparison of three commercial human whole-exome capture platforms. Genome biology, 2011, 12(9): R95.

29. Mu, W. et al. Sanger confirmation is required to achieve optimal sensitivity and specificity in next-generation sequencing panel testing. The Journal of Molecular Diagnostics, 2016, 18(6): 923-932.

30. Rehm, H. L. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genetics in Medicine, 2013, 15(9): 733-747.

31. Guo, Y. et al. Exome sequencing generates high quality data in non-target regions. BMC genomics, 2012, 13(1): 194.

32. Choi, M. et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(45): 19096-19101.

33. Gilissen, C. et al. Unlocking Mendelian disease using exome sequencing. Genome biology, 2011, 12(9): 228.

34. Maher, B. Genomes on prescription. Nature, 2011, 478 (16), 22-24.

35. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Disponível em: https://www.omim.org/. Acesso em 28 fev 2017.

36. Green, R. C. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genetics in Medicine, 2013, 15(7), 565-574.

37. ACMG Board of Directors. Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing. Genetics in Medicine, 2013, 15(9): 748-749.

38. Brunner, H. Lessons from 6000 exomes. Maastricht: Maastricht University, 2016.

39. Silva, A. B. D., Moraes, A. A. D., Medeiros, J. E., Almir Pires, F., & Zerlotti Filho, E. Ataxia-telangiectasia: a case report. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 1971, 29(2): 219-226.

40. Epilepsy Genetics. MECP2 – Rett Syndrome in the era of exome-first studies. Disponível em: http://epilepsygenetics.net/2016/11/21/mecp2-rett-syndrome-in-the-era-of-exome-first-studies/. Acesso em 01 mar 2017.

41. Maranhão-Filho, P. Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM). Revista Brasileira de Neurologia, 2007, 43(4): 21-26.

42. Carvill, G. L. et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. The American Journal of Human Genetics, 2015, 96(5): 808-815.

43.Jordan, V. K., Zaveri, H. P., & Scott, D. A. 1p36 deletion syndrome: an update. The application of clinical genetics, 2014, 8: 189-200.

44. Preto, P. M. Aspectos clínicos e eletrencefalográficos da Sindrome de Dravet e da Síndrome de Doose. 2010. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

45. Dixon-Salazar, T. J. et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. Science translational medicine, 2012, 4(138): 7-9.

46. Atwal, P. S. et al. Clinical whole-exome sequencing: are we there yet? Genetics in Medicine, 2014, 16(9): 717-719.

47. Rauch, A. et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. The Lancet, 2012, 380(9854): 1674-1682.

48. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Brasília: ANS, 2016.

49. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de apoio aos gestores do SUS: organização da rede de laboratórios clínicos, 1. ed., 2.ª reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

50. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

50.1 APÊNDICE UM

Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Eu,_____, tenho conhecimento e cumprirei os requisitos da resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Como pesquisador responsável pela pesquisa _____

_____

__ comprometo-me a manter a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados dos prontuários dos pacientes, dos quais não foi possível obter o consentimento informado previamente, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida no atendimento prestado. Os dados coletados a partir dos prontuários serão somente os referentes às variáveis em estudo previstas no projeto de pesquisa e somente poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam.

Rio de Janeiro, _____de _____ de 2017.

Assinatura:

_____

Nome:

_____

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Neuroma de Morton: Estudo comparativo entre os diferentes tipos de via de acesso cirúrgico

Morton's Neuroma: Comparative study between different types of surgical approach

OSWALDO JOSÉ MARCELINO NETO

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Marco Antônio Mibielli
Co-orientador: Flávio Morgado
Co-orientador:Victor Macedo Enne

TERESÓPOLIS - RJ

2017

RESUMO.

Introdução: Neuroma de Morton é uma síndrome compressiva dolorosa causada por um tumor de caráter benigno e fibroso dos nervos plantares que promove diferentes tipos de apresentações clínicas, com prevalência no sexo feminino. Possui métodos terapêuticos conservadores e cirúrgicos. O tratamento deve ser iniciado de forma escalonada, com mudança de calçados e emprego de palmilhas, uso de antiinflamatório, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina. Continuando-se refratário, recomenda-se aplicações guiadas por ultrassonografia de agentes neurolíticos, como corticosteróides, álcool e onanbotulinum toxina A. Para casos resistentes a estes tratamentos opta-se pela ressecção cirúrgica, utilizando os métodos de neurólise e neurectomia por via dorsal e plantar.

Objetivo: Estabelecer comparativos de sucesso das vias de acesso cirúrgico da neurectomia dorsal e plantar levando em consideração a dor e restrições da atividade de vida diária.

Metodologia: Foi feita uma revisão tradicional da literatura), utilizando 13 artigos nacionais e internacionais em base de dados como Pubmed e BVS e livros texto.

Conclusão: Conclui-se que a via plantar é mais eficaz, apresentando resultados 34% mais vantajosos em relação a via dorsal na melhoria da dor e restrições das atividades diárias.

ABSTRACT

Introduction: Morton's neuroma is a painful compressive syndrome caused by a benign and fibrous tumor of the plantar nerves that promotes different types of clinical presentations, with a prevalence in females. It has conservative and surgical therapeutic methods. Treatment should be started in a staggered fashion, with change of shoes and

use of insoles, use of anti-inflammatory, tricyclic antidepressants and serotonin reuptake inhibitors. Continuing to be refractory, ultrasound-guided applications of neurolytic agents such as corticosteroids, alcohol and onanbotulinum toxin A are recommended. For cases resistant to these treatments, surgical resection is used, using the dorsal and plantar neuractomy methods.

Objective: to establish successful comparisons of the surgical access routes of dorsal and plantar neurectomy, taking into account the pain and restrictions of the daily life activity.

Methodology: A traditional literature review was done using 13 national and international articles in databases such as Pubmed and VHL and textbooks.

Conclusion: It is concluded that the plantar route is more effective, presenting 34% more advantageous results in relation to the dorsal pathway in pain improvement and daily activities restrictions.

1.Introdução

O Neuroma de Morton é um tema de grande relevância clínica pois é a causa mais comum de metatarsalgia descrito na literatura[1]. É uma síndrome dolorosa relacionada a compressão do pedículo neurovascular interdigital, correspondentes aos nervos plantar lateral e medial[2] e formação de pseudotumoração causado por fibrose perineural[3]. Acomete em maior número o sexo feminino, devido ao uso de sapatos antifisiológicos[3] estando em uma proporção de 8:1 em relação aos homens[4]. A sintomatologia inicial é a partir da quarta[3] a quinta década, chegando até a sétima década de vida[4].

Os tratamentos conservadores não são métodos curativos porém apresentam bons resultados à curto e médio prazo, fazendo com que os sintomas se tornem remissivos com o passar dos anos. O tratamento inicialmente deve ser feito de forma sequencial, começando as mudanças hábitos diários como troca de calçados e empregos de palmilhas ortopédicas[5] associados ou não a uso de medicações como antiinflamatórios não hormonais, antidepressivos e anticonvulsivantes podem ser usados[6]. Quando se tornar refratário, as infiltrações com agentes corticosteroides, álcool e onanbotulinumtoxina A, guiados por ultrassonografia se faz necessário e é de grande relevância no tratamento clínico da síndrome, exercendo função neurolítica[7]. Pode optar-se para o emprego de rádio frequência por pulsos também guiados por ultrassom[8].

O tratamento cirúrgico é o método curativo e está indicado em casos refratários aos tratamentos clínicos supracitados e em quadros mais graves e avançado. Existem métodos cirúrgicos que consiste na ressecção de tecidos localizados ao redor do tumor, para sua descompressão e liberação durante o movimento, chamado de neurólise. O outro método consiste na ressecção da massa tumoral, que pode ser feita por via dorsal ou plantar, denominado neurectomia[7].

As metatarsalgias se apresentam comoqueixas frequentes nos ambulatórios de ortopedia, me fazendo realizar uma busca ativa pelo tema, chegando até o estudo da doença Neurona de Morton. O que me chamou atenção sobre este assunto, foram as inúmeras formas de opções terapêuticas utilizadas no tratamento, sejam elas conservadoras ou cirúrgicas. Dos métodos cirúrgicos, as possibilidades das vias de acessos dorsal e plantar e as incisões a serem usadas, me fazendo procurar qual seria a mais usada pelos cirurgiões em livros texto, artigos, e com médicos ortopedistas. Obtive respostas diferentes em relação ao que foi pesquisado na teoria e ao que me foi relatado na prática clínica. Portanto decidi fazer uma pesquisa que me solucionasse tais dúvidas.

O objetivo geral do trabalho é traçar um comparativo, por meio de revisão bibliográfica, entre as vias de acesso cirúrgico no tratamento do neuroma de Morton, tentando estabelecer vantagens individuais de cada uma na recuperação pós operatória, em relação à dor e às atividades de vida diária do paciente.

2.Metodolgia

Uma revisão de literatura tradicional foi feita usando 13 artigos nacionais e internacionais em bases de dados como Pubmed e BVS e livros didáticos.

3.Desenvolvimento

O tratamento da metatarsalgia de Morton consiste em métodos conservadores e cirúrgicos. Optam sempre para que o início do tratamento seja de forma conservadora e escalonada, começando com mudança nos hábitos de vida, um exemplo seria troca de calçados e uso de palmilhas, tendo como objetivo o alívio da dor e correção mecânica do antepé, melhorando a pressão ali gerada[10]. Os sapatos de escolha para metatarsalgia devem ser os que possuem câmara anterior larga, solado firme que não permita flexão exagerada do antepé e tira posterior para que o retropé não se desloque do calçado[10]. As palmilhas mais ultilizadas são as de uso retrocapital, as de gel de silicone e a de Valenti. As palmilhas retrocapitais são desprovidas de proteção em câmara anterior, o que pode levar a uma maior inclinação durante a dorsiflexão, gerando carga de altas pressões, não promovendo alívio da dor[10]. As palmilhas de gel de silicone ajudam somente na acomodação do pé, sendo insuficientes como terapia única. As palmilhas de Valenti são modeladas de acordo com o pé do paciente, obtendo melhor resultado que as demais, porém apresenta algumas desvantagens, como uso de sapato fechado, experiência técnica do fabricante, revisão e troca freqüente para não perder suas propriedades mecânicas[10]. São empregados como fármacos de escolha no tratamento desta síndrome, os anti-inflamatórios não hormonais por via enteral, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e anticonvulsivantes[2]. Após realizar tais mudanças e não obtiver nenhum ou pouco sucesso, pode-se lançar mão das inflitrações guiadas por ultrassonografia com corticosteróides como acetato de betametasona, fosfato dissódico de betametasona associados com cloridrato de lidocaína, metiprednisolona e triancinolona, outros agentes como álcool etílico e onabotulinumtoxina A[7,8]. Pode-se

lançar mão também de tratamento com rádio-freqüencia por pulsos guiados por ultrassom[8]. Estes métodos de terapia por infiltração, independente do agente utilizado, apresentam ótimos resultados a curto e médio prazo, fazendo com que a sintomatologia seja reicidivante e volte a atrapalhar a qualidade de vida[8]. Após algumas tentativas frustadas de tratamento conservador, indica-se o tratamento cirúrgico ou cruento. Consiste na exérese da massa lobular localizada nos espaços interdigitais correspondentes, denominado neurectomia, referente ao nervo digital acometido e a neurólise que secciona o ligamento intermetatarsal, descomprimindo o espaço e sem retirada da massa tumoral[3]. A neurectomia é usada em caso de neuromas persistentes e mais graves, porém de melhor eficácia. A neurectomia pode ser realizada por via dorsal e plantar longitudinal ou transversal[3]. Na via de acesso dorsal descrita por Mc Elvenny[2] , procede-se com uma incisão da pele e tecido subcutâneo, que se estenderá do ponto médio da prega pododáctila até o centro do espaço, sendo realizada a dissecção das estruturas justapostas relacionadas ao tumor, explorando o espaço interdigital até a chegada da cabeça metatarsal, sem atingir sua cápsula e a afastando. Após isso, se faz uma pressão na face plantar até exteriorizar a massa, procedendo-se ao pinçamento da extremidade distal que contém o pedículo vascular-nervoso e á exérese do tumor, iniciando dá de região distal para proximal, aprofundando até em direção a face plantar. Após, é feito a exploração do leito que ele ocupava, a fim de se evitar a formação de hematomas. Em seguida, é feita sutura por planos até a pele. Os curativos devem ser compressivos, feitos com bandagem elástica, que devem permanecer por 24 horas. A alta hospitalar é com marcha liberada, com orientação para remoção dos pontos em 14 dias [2.]

A incisão via plantar consiste na abertura da pele longitudinalmente ou transversalmente e subcutâneo, realizando-se a dissecção das estruturas adjacentes e ligamento transverso superficial. Com a localização do feixe neurovascular, isola-se o nervo, dissecando-o de distal para proximal, abrindo o ligamento transverso profundo, com a consequente hemostasia e inspeção da loja cirúrgica, prevenindo a formação de hematomas. O fechamento é feito por planos, mantendo-se o curativo compressivo por 7 dias[2]. É indicado, no pós operatório, 10 dias sem fornecer carga e elevação do membro afetado e uso de calçados do tipo Barouk [7].

4.DISCUSSÃO

A proposta desta revisão bibliográfica é estabelecer a eficácia da via de tratamento cirúrgica do neuroma de Morton. Após analisar alguns trabalhos e livros de tal tema[5,6], vimos que a via dorsal apresenta como vantagens a não formação de cicatrizes dolorosas, ceratose plantar em sítio cirúrgico e capacidade de suportar imediatamente o peso pós neurectomia[2,6]. As desvantagens desta via, seriam complicações como maior número de recorrências em relação a via plantar, danos neuronais cutâneos, favorecendo a refratariedade álgica, que é maior nesta via em relação a via plantar e a ressecção errônea do nervo digital[6]. A maior vantagem da via plantar[13] é a maior exposição ao nervo, já que ele se encontra na superfície do ligamento intermetarsal, imediatamente abaixo da fáscia plantar. Foram identificadas desvantagens[13] como complicações do tipo atrofia do coxim gorduroso, ceratose plantar em sítio cirúrgico e cicatrizes dolorosas.

Foram analisados quatro trabalhos referentes a via dorsal e outros três em relação a via plantar. Andrade et al[2], realizaram cirurgia por via dorsal e constatou que em 15 pacientes, sendo 20 pés, todos apresentaram regressão por completo dos sintomas. Valenteet al [9]realizaram cirurgia por via dorsal de 25 pacientes sendo 25 pés, e apresentou 12 pacientes sem nenhuma sensibilidade e 13 com relatos de parestesia. Não houve registro de disestesia.. Pace et al [10] operaram 76 pacientes, sendo 82 pés. Destes, 82% apresentaram excelentes resultados, 10% apresentaram restrições diárias e dor e 8% não obtiveram melhora. Reichet et al [5] operaram 21 pacientes sendo 23 pés E constataram que em 78% excelentes resultados, em 13% bons resultados, em 9% resultado justo, destes pacientes 8% apresentaram dor fraca sem restrições das atividades diárias. Çetinet al[12),] realizaram cirurgia em 41 pacientes, apresentando 91% com bons resultados, 2% de resultado satisfatório e 7% de insatisfeitos. Em relação à via plantar, Nery et al[13]realizaram cirurgia por via plantar em 217 pacientes, sendo 264 pés, apresentando resultado satisfatório em 95, 8% dos pacientes e 4, 2% de pacientes insatisfeitos. Kundertet al[14] realizaram cirurgia em 44 pacientes, sendo 51 pés e 56 neuromas correspondentes e constataram que em 95, 5% apresentaram excelentes resultados, sem dor ou desconforto nas atividades diárias, 4,

5% apresentaram discreta limitação. Dos 56 neuromas, 7, 1% operados apresentaram complicações como hipertrofia dolorosa em cicatriz e uma formação de quelóide suave. Killen et al[15] realizaram procedimento em 20 pacientes, obtendo 90%de pacientes satisfeitos, sem nenhum paciente com dor residual ou complicações de ferida operatória. Dois pacientes não apresentaram melhora do quadro e realizaram ultrassonografia e constataram que havia bursite, não sendo uma complicação pós cirúrgica.

Dos resultados analisados nos trabalhos relacionados a via dorsal, somando o número total de pacientes operados comparando aos que relatam melhora da dor e das atividades habituais, somam no total de 60%, sendo 85 pacientes de 142. Os que sofreram cirurgia na via plantar apresentaram como resultado 94% de melhora, sendo 264 de 281 pacientes analisados.

5.CONCLUSÃO

Analisando os dados coletados, pode-se concluir que, mesmo possuindo vantagens e desvantagens, ambas as vias apresentam bom resultados no pós operatório. Porém, a via plantar apresenta melhor eficácia que a via dorsal, já que apresenta 34% de vantagem em relação à melhora do quadro álgico e restrições habituais de vida.

REFERENCIAS

1. Monteiro HL, Grego LG. As lesões na dança: conceitos, sintomas, causa situacional e tratamento. Motriz. 2003; 9 (2) : 63-71.
2. Andrade AM, Andrade J, Simoneti CAN. Neuroma de Morton: estudo clínico e cirúrgico. Rev FacCiêncMéd Sorocaba. 1999; 1 (1) : 14-18.
3. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Metatarsalgia por Neuroma de Morton. 2011; 1-6.
4. Mendoza IG, Almejo LL, Correa JFC, Becerra EM, Sahagún JAV, Rivera JJZ, Kelley AFEM, Rodríguez RR, Heredia JAM. Neuroma de Morton. Vol.10,número 2. 2014; 4-6.
5. Ortiz RT, Fernandes TD. Metatarsalgia. In: Cohen M, Martar Junior R, Jesus-Garcia Filho R. Tratado de Ortopedia. São Paulo. Editora Roca; 2007. p. 457-68.
6. Coughlin MJ, Saltzman CL, Anderson RB. Mann's Surgery of the Foot and Ankle.9ª Edição. Editora Elsevier;2014.
7. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Metatarsalgia por Neuroma de Morton. 2011; 1-6.
8. Mahadevan D, Salmasi M, Whybra N, Nanda A, Gaba S, Mangwani J. What factors predict the need for further intervention following corticosteroid injection of Morton's neuroma? Foot Ankle Surg. 2016; 22 (1) : 9-11.
9. Valente M, Crucil M, Alecci V. Operativetreatmentof interdigital Morton'sneuroma. ChirOrgani Mov. 2008; 92: 39–43.
10. Pace A, Scammell, DharS.The outcome of Morton's neurectomy in the treatment of metatarsalgia. IntOrthopaed. 2010; 34: 511–515.
11. Rechert P, Zimmer K, Witkowski J, et.al. Long-term Results osNeurectomy Through a Dorsal Approach in the Treatment os Morton's Neuroma. AdvClinExp Med. 2016;25 (2) :295-302.
12. Çetin E, Sarban S, Çetin MU. Dorsal Approach for Excision of Morton's Neuroma: A Midterm Follow-up Study. 47 Çetinet al. JAREM. 2016; 6: 45-8.
13. Nery CAS, Barroco RS, Furlan C, et.al. Tratamento do Neuroma de Morton Via Plantar: Avaliação Retrospectiva dos Resultados Cirúgicos. ACTA Ortop Bras. 2007;15 (1) :55-8.
14. Kundert HP, Plaass C, Stukenborg-Colsman, Waizy H. Excision of Morton's Neuroma Using a Longitudinal Plantar Approach. A MidtermFollow-upStudy. FootAnkleSpec. 2016; 9 (1) : 37-42.
15. Killen MC, Karpe P, Limaye R. Plantar approach for Morton's neuroma: An effective technique for primary excision. Foot. 2015; 25 (4) : 232-4.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Curva normal da pressão arterial em gestantes em Teresópolis

Normal blood pressure curve in pregnant women in Teresópolis

Palloma Lino Figueira

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
- UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Marcus J A Vasconcellos

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Objetivo- criar a curva de normalidade da pressão arterial em gestantes em Teresópolis. Métodos–correlacionar o valor médio da pressão arterial nas gestantes atendidas para o parto na maternidade do HCT para cada idade gestacional entre 5 e 41 semanas. Resultados - Entre 25/01 e 16/12/16, em 441 pacientes foram registradas 2 171 medidas. A média foi de 102/68, a moda foi em 100/70 mm Hg e a mediana também. Nota-se um número crescente de aferições a partir de 20 semanas. Resultados mostram declive entre 20 e 30 semanas na sistólica, voltando valor inicial nas últimas semanas.A diastólica apresenta um declive entre 15 e 28 semanas, e da mesma forma, volta ao valor do primeiro trimestre. DISCUSSÃO - pesquisa bibliográfica apresenta poucas curvas de normalidade. Parece que o número mágico " 140/90 mmHg " ficou resolvido como ponto de corte para TODAS populações nacionais e internacionais. A primeira curva nacional foi em 1997 com declive sistólico 13 e 20 semanas, subindo e chegando a valores maiores no termo maiores que no puerpério. A diastólica com declive entre 13 e 28 semanas, aumentando em seguida até valores iguais ao pós-parto. Conclusões – uma captação tardia de pré-natal só nos permite uma curva real a partir de 20 semanas, e o comportamento da curva foi o esperado: descenso no segundo trimestre e volta ao primeiro trimestre no fim da gestação.

Palavras chave

Pressão arterial - pré-natal - curva de normalidade da pressão arterial

ABSTRACT

Objective - to create the blood pressure normality curve in pregnant women in Teresópolis. Methods - correlate the average value of blood pressure in the pregnant women attended to the childbirth of the HCT maternity for each gestational age between 5 and 41 weeks. Results - Between 01/25 and 12/16/16, 441 patients registered 2 171 measures. The average was 102/68, the mode was 100/70 mm Hg and the median as well. There is an increasing number of measurements from 20 weeks. Results show a decline between 20 and 30 weeks in the systolic, returning initial value in the last weeks. The diastolic has a slope between 15 and 28 weeks, and similarly, it returns to the value of the first trimester. DISCUSSION - bibliographic research presents few curves of normality. It seems that magic number "140/90 mmHg" solved as a cut-off point for ALL national and international populations. The first national curve was in 1997 with systolic slope 13 and 20 weeks, rising and reaching higher values in the term larger than in the puerperium. The diastolic with slope between 13 and 28 weeks, then increasing to values equal to postpartum. CONCLUSIONS: A late prenatal uptake only allows a real curve to be born at 20 weeks, and the behavior of the curve was expected: decrease in the second trimester and return to the first trimester at the end of gestation.

Key words

Bloodpressure - prenatal - bloodpressurenormality curve

INTRODUÇÃO

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a pressão arterial(PA) normalmente diminui no início da gestação, retornando aos níveis pré-gravídicos no termo. Este fato está relacionado com a queda de 21% da resistência arterial periférica total já na 8ª semana de gestação, acompanhada do aumento do débito cardíaco e do ligeiro aumento do volume plasmático. ([1])

Até algumas décadas atrás, a hipertensão não era tratada, pois era considerada uma modificação benigna do corpo humano. Em 1966, na primeira edição do livro texto Diseases of the Heart, o cardiologista Charles Friedberg citou que o tratamento de um paciente com PA menor de 200/100 mmHg não era indicado. ([2])

Desde então esta filosofia mudou radicalmente, uma série muito grande de estudos clínicos foram desenvolvidos, com a clara conclusão que pressão alta é igual a doença cardíaca em qualquer idade. E mais, doença cardíaca que leva a disabilidade e a morte. ([3])

Hoje o assunto é tratado com maior controle, e a própria Organização Mundial da Saúde traçou uma meta para a queda de 25% da hipertensão até 2020 no mundo ([4])

O conceito de hipertensão foi então estabelecido, e o estudo recente denominado *NCR Risk Factor Collaboration*, publicado em 2016 ([5]) no *The Lancet*, que envolveu quase 20 milhões de sujeitos na pesquisa, firmou que em 200 países, hipertenso é quem tem mais de 140/90 mmHg. Este estudo, com certeza criou uma curva de normalidade, abaixo da qual não aconteciam eventos patológicos no sistema cardiovascular ou em seus órgãos alvo.

Este mesmo estudo mostrou que em países com características muito específicas, algumas diferenças em relação ao meio ambiente e aos hábitos de vida, eram suficientes para que o conceito de hipertensão, ou seja, o ponto de corte fosse modificado. Exemplos como temperatura, poluição, dieta, estilo de vida e poluição sonora estão entre eles. ([5])

O consenso encerra afirmando que o controle efetivo da pressão arterial requer uma atividade multicêntrica, multisetorial, além de envolvimento de todos os setores da

sociedade. Qualquer falha neste sistema, certamente trará desvantagens no tratamento, principalmente nos indivíduos menos favorecidos. Os esforços desta força tarefa é fazer com que a hipertensão seja tratada globalmente. Para isso será sempre necessário termos as curvas de normalidade para cada região do mundo, impedindo assim o super ou sub tratamento.

Quando focamos somente na resistência periférica, aparece, a partir do segundo trimestre o mecanismo vasodilatador da progesterona, e mais especificamente no endotélio o fator dilatador mediado pelo óxido nítrico. Grande parte destas modificações vem da boa produção e armazenamento do óxido nítrico no endotélio. Neste momento o sistema renina-angiotensina tem papel fundamental.

O endotélio quando lesado, perde a capacidade de produzir e armazenar o óxido nítrico, e consequentemente regular o tônus arterial. Aqui os maiores exemplos são a formação da placa ateromatosa, a lesão hipertensiva renal e a pré-eclampsia.

Mas em 2012, este mesmo grupo de pesquisadores, informam através Brandão et al ([6]) que uma realidade é notória: a gestação envolve várias adaptações fisiológicas, sendo de primordial importância as que acompanham o sistema cardiovascular. As mais expressivas estão relacionadas com o débito cardíaco, a resistência periférica e no direcionamento de fluxo a determinadas regiões onde a demanda de oxigênio é maior.

Mas estes conhecimentos da fisiologia da pressão arterial perderiam seu valor, se a técnica de aferição não fosse adequada. A curva de normalidade ficaria prejudicada se um erro sistemático acontecesse. Portanto vale a pena recapitular alguns conceitos básicos para aferição da PA ([7]):

- Equipamento calibrado;
- Manguito adequado – a largura deve corresponder a 40% e o comprimento a 80% da circunferência do braço;
- Repouso de pelo menos 5 minutos;
- Paciente sentada com manguito na altura do precórdio;
- Escolher entre a fase 4 e 5 de Korotkoff para a diastólica e padronizar;
- Velocidade de desinsuflação lenta para evitar a preferência por um dígito.

METODOLOGIA

O trabalho consistiu em pesquisa de campo através de questionário que procurou saber a pressão arterial em cada semana da gestação em que ela foi aferida. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado porque a pesquisadora solicitou a consulta do cartão de pré-natal das pacientes e como ele é um documento que é de posse da paciente, justificou-se o termo, que garantia todas as questões previstas na resolução 196 da Comissão Nacional de Ética.

Importante que como esta pesquisa foi feita em pacientes internadas após seu parto e obtivemos os dados documentados durante todo o pré-natal, concluímos assim, que não ocorreram alterações hipertensivas durante a gestação.

Os resultados permitiram a confecção de curva de normalidade da pressão arterial que foi apresentada em forma de gráfico de linhas.

Centro Universitário Serra dos Órgãos
Centro de Ciências da Saúde
Graduação em.Medicina

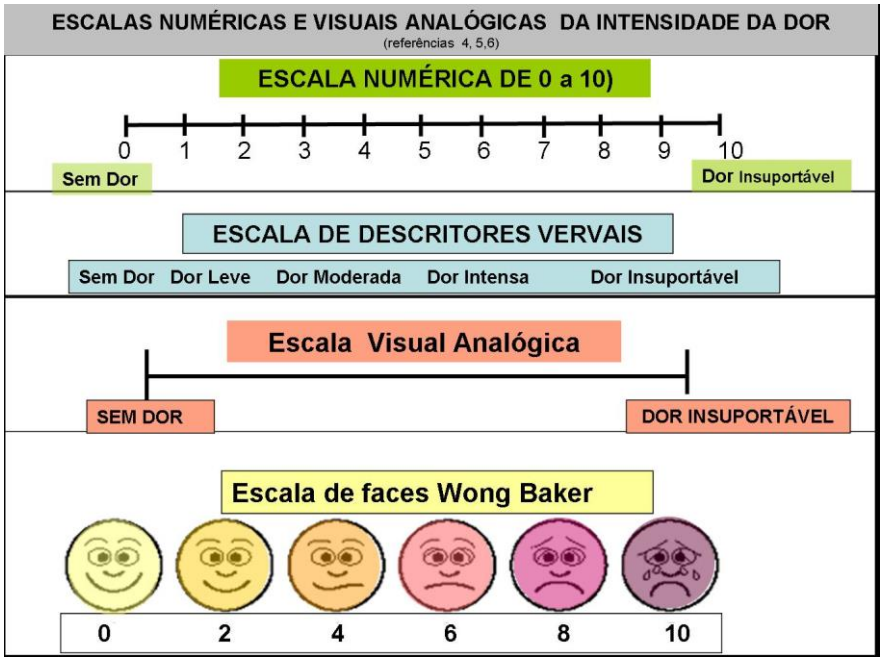
Protocolo de pesquisa

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil□ solteira □ união estável □ casada

Idade □ <18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40 **Número de gestações** □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

ANÁLISE DA DOR NO PARTO VAGINAL



Parto há _____ horas

CURVA NORMAL DE PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial _____ idade gestacional _____

CORRELAÇÃO ENTRE ALTURA DE FUNDO DE UTERO E CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

AFU _____ CA _____ idade gestacional _____

INDICAÇÃO DA CESARIANA

Indicação que está escrita no boletim operatório _____

Data da aplicação do questionário _____

RESULTADOS

Entre 25 de janeiro e 16 de dezembro de 2016, aconteceram 881 partos na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT), sendo 446 partos vaginais e 435 partos abdominais. Foram incluídas na pesquisa as pacientes que chegaram ao fim de sua gestação sem nenhuma manifestação hipertensiva em seu cartão de pré-natal.

Em 441 pacientes foi possível coletar os dados necessários para a apresentação dos resultados abaixo descritos. Foram aproveitadas 2 171 medidas da pressão arterial em idades gestacionais entre 5 e 41 semanas. Não foram incluídas 39 pacientes por falta de dados, cartão de pré-natal e porque se tornaram hipertensas ao meio da gestação. Pelo tamanho da amostra podemos admitir que os erros inter e intra observador podem ser desprezados. A média de aferições por paciente foi de 4,52 (2,12), a moda foi em 100/70 mm Hg e a mediana também.

A **TABELA 1** apresenta a distribuição de quantas medidas foram encontradas para cada valor de pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg. Podemos observar que os valores ficaram entre 110 e 100 mm Hg para a sistólica e 70 mm Hg para a pressão diastólica. A variação para a pressão sistólica foi entre 140 e 70 mmHg, e na diastólica entre 70 e 40 mmHg.

TABELA 1 – Distribuição das medidas para cada valor de pressão arterial sistólica e diastólica com seu respectivo percentual dentro das 2 171 aferições em 441 pacientes.

Pressão arterial (mmHg	**Número absoluto**	**Percentual (%)**
Sistólica		
140	87	4,00
130	165	7,60
120	543	25,01
110	541	24,91
100	593	27,31

90	165	7,60
80	47	2,16
70	30	1,38
Diastólica		
40	4	0,18
50	34	1,56
60	756	34,82
70	948	43,66
80	429	19,76

A **TABELA 2** mostra a distribuição do número de medidas realizadas pelas idades gestacionais com seu percentual. Podemos notar um número crescente de medidas a partir de 20 semanas. Este fato será explicado no capítulo discussão.

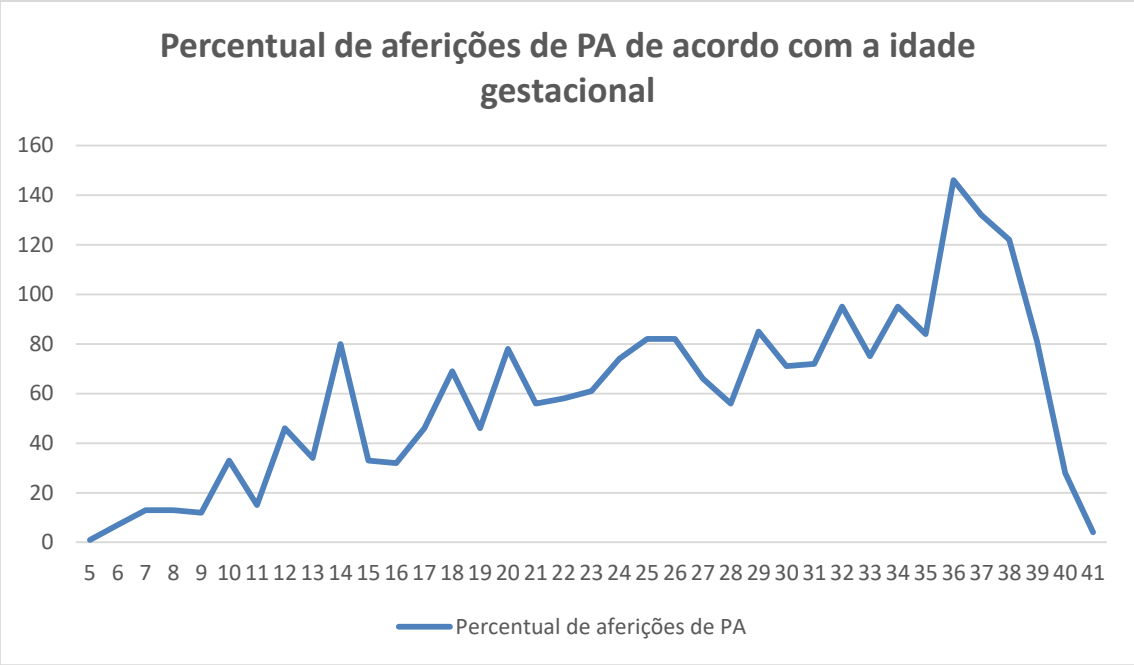
TABELA 2 – Distribuição do número de aferições da pressão, com seu respectivo percentual, para cada semana de gestação

Idade gestacional	**Número de aferições**	**Percentual (%)**
5 – 6	8	**0,36**
7 – 8	26	**1,18**
9 – 10	35	**2,04**
11 - 12	61	**2,80**
13 – 14	114	**5,24**
15 - 16	63	**2,90**

17 - 18	115	**5,28**
19 - 20	124	**5,70**
21 - 22	114	**5,24**
23 - 24	135	**6,20**
25 - 26	164	**7,54**
27 - 28	122	**5,61**
29 - 30	156	**7,18**
31 - 32	167	**7,68**
33 - 34	170	**8.75**
35 - 36	230	**10,59**
37 - 38	254	**11,69**
39 - 40	109	**5,01**
41	4	**0,18**

Para ilustrar visualmente este trabalho reproduzimos os resultados acima sob a forma de um gráfico de linha, que mostra a distribuição das aferições da PA pelas diversas idades gestacionais **(GRÁFICO 1**). Podemos observar um pico em torno de 14 semanas, uma curva crescente com queda após a 38 semana.

GRÁFICO 1 – Distribuição do número de aferições da pressão arterial para cada idade gestacional.



Como resultado final apresentamos as curvas de normalidade para a pressão sistólica (GRÁFICO 2) e diastólica (GRÁFICO 3) na amostra de 441 pacientes com 2 171 aferições entre 5 e 41 semanas.

A curva de pressão sistólica mostra um declive entre 20 e 30 semanas, voltando ao valor do início da gestação nas últimas semanas.

A curva de pressão diastólica apresenta também um declive entre 15 e 28 semanas, e da mesma forma voltando ao valor do primeiro trimestre.

GRÁFICO 2 – Curva de pressão arterial sistólica em gestantes normais em amostra de 441 pacientes do HCT.

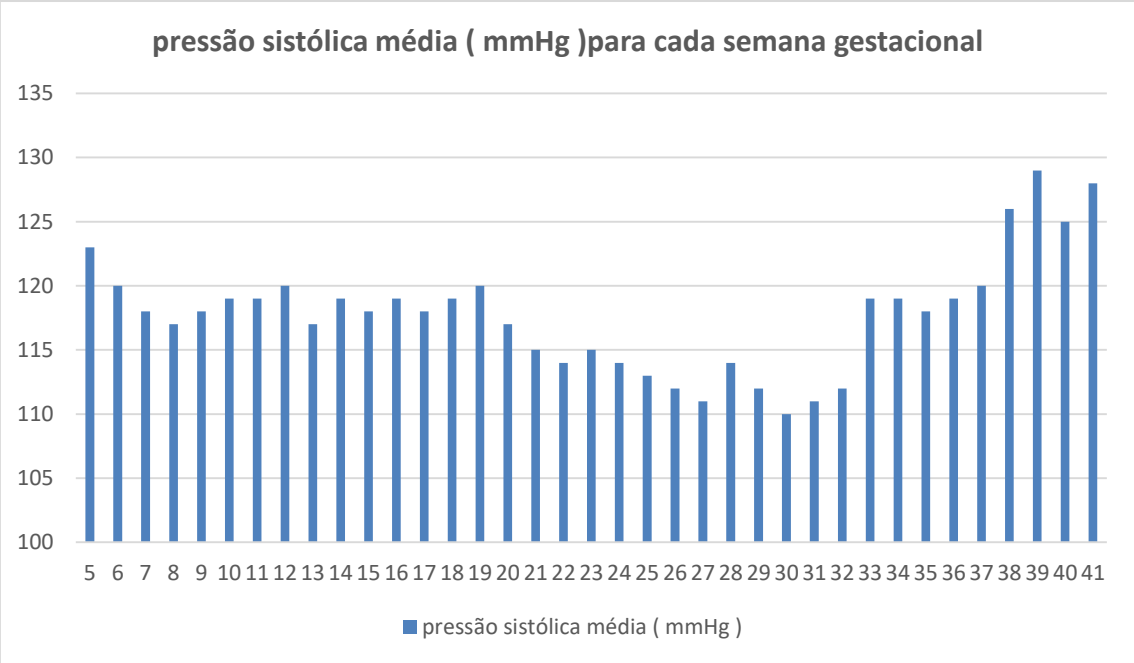
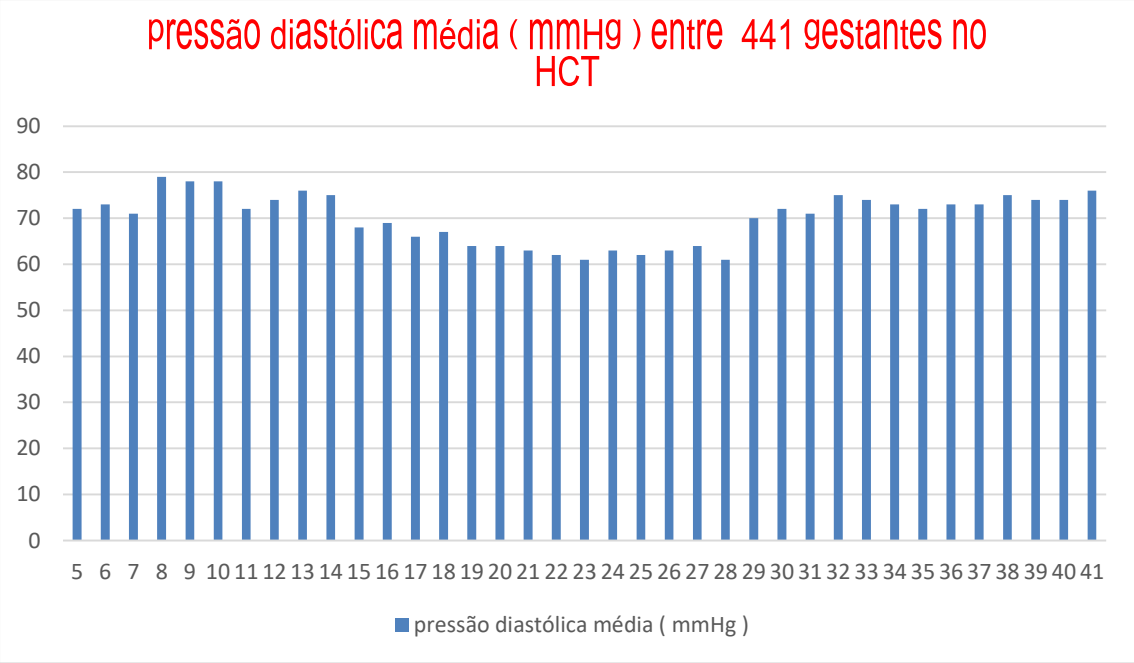


GRÁFICO 3 – Curva de pressão arterial diastólica em gestantes normais em amostra de 441 pacientes do HCT.



DISCUSSÃO

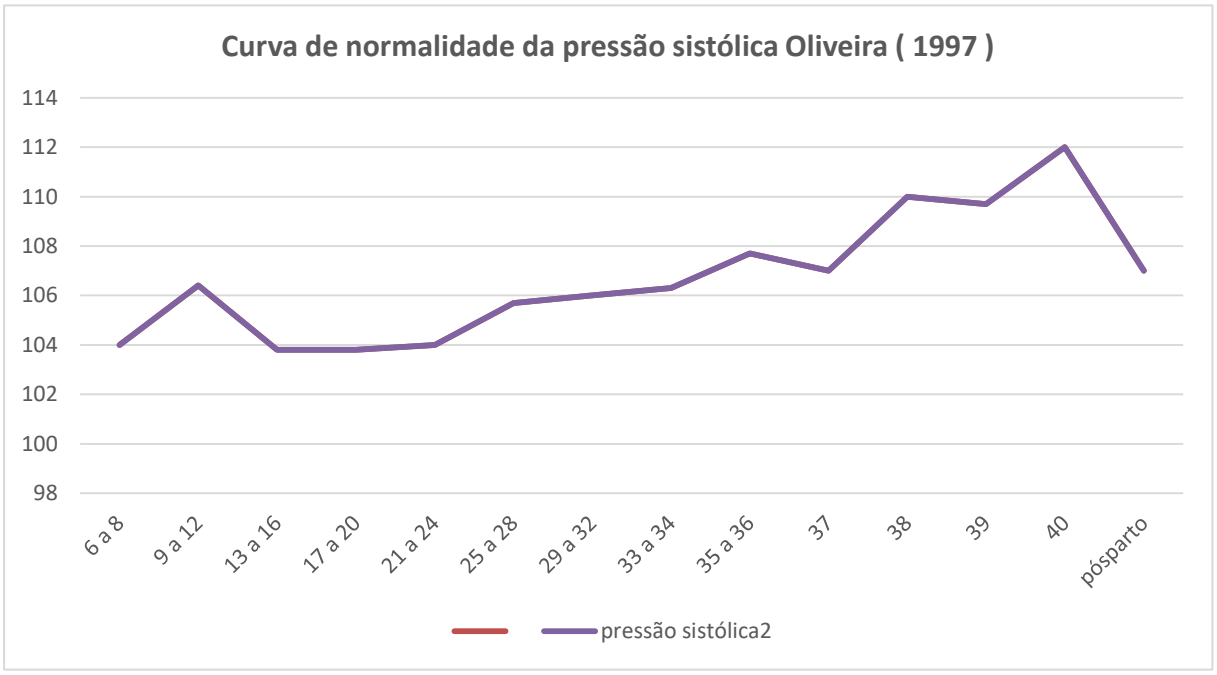
Qualquer estudo que tente melhorar os conhecimentos sobre a hipertensão na gestação, sobremaneira a pré-eclâmpsia, será sempre bem-vindo. Para que possamos diagnosticar hipertensão, precisamos saber qual o padrão normal da pressão arterial na população que atendemos. Devemos lembrar que nossa cidade tem uma altitude considerável, e uma temperatura diferente da maioria absoluta das cidades brasileiras.

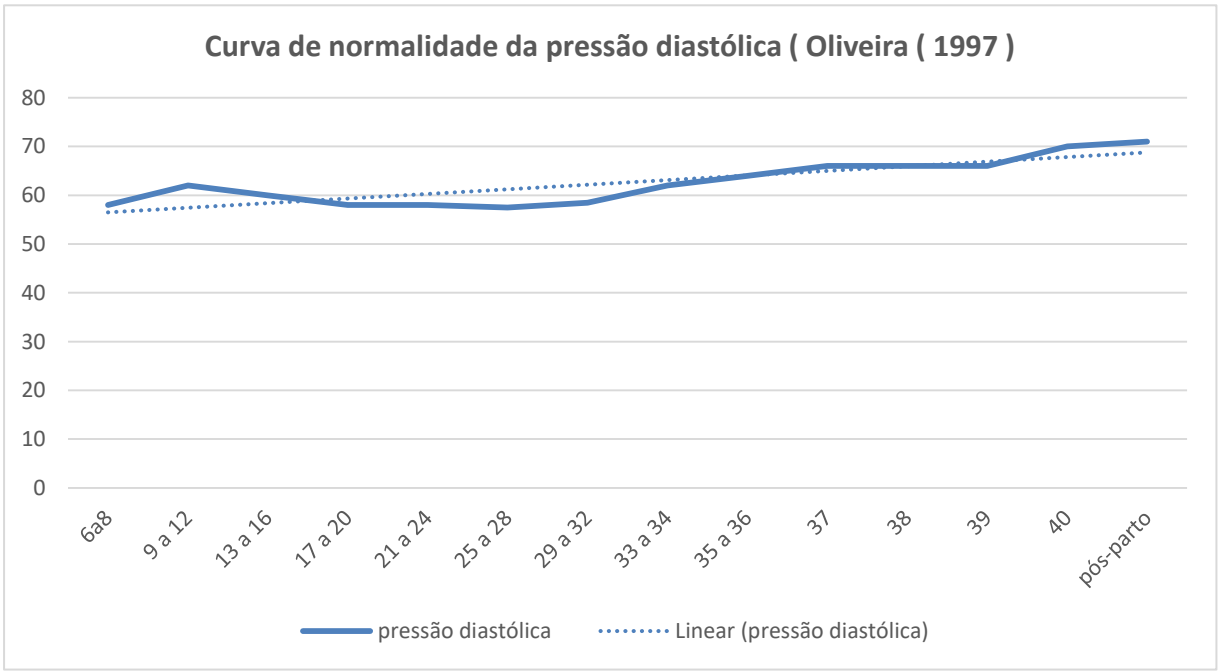
A taxa de mortalidade materna, obtidos em 2013 nos dados do DATASUS, é de 61,53 / 100 000 nascidos vivos. Deste grupo de mulheres cuja morte foi notificada (1787 mulheres), se considerarmos, somente os Códigos Internacionais de Doenças de O11 a O16, que correspondem a complicações causadas por uma possível pré-eclâmpsia, estaremos diante de 20% das mortes assinaladas. ([8])

A pesquisa bibliográfica realizada encontrou poucas curvas de normalidade para a pressão arterial em gestantes. Alguns artigos estão relacionados com homens ou não distinguem sexo, muito menos gestantes. Parece que o número mágico “140/90 mmHg “ está resolvido como ponto de corte para TODAS as populações nacionais e internacionais.

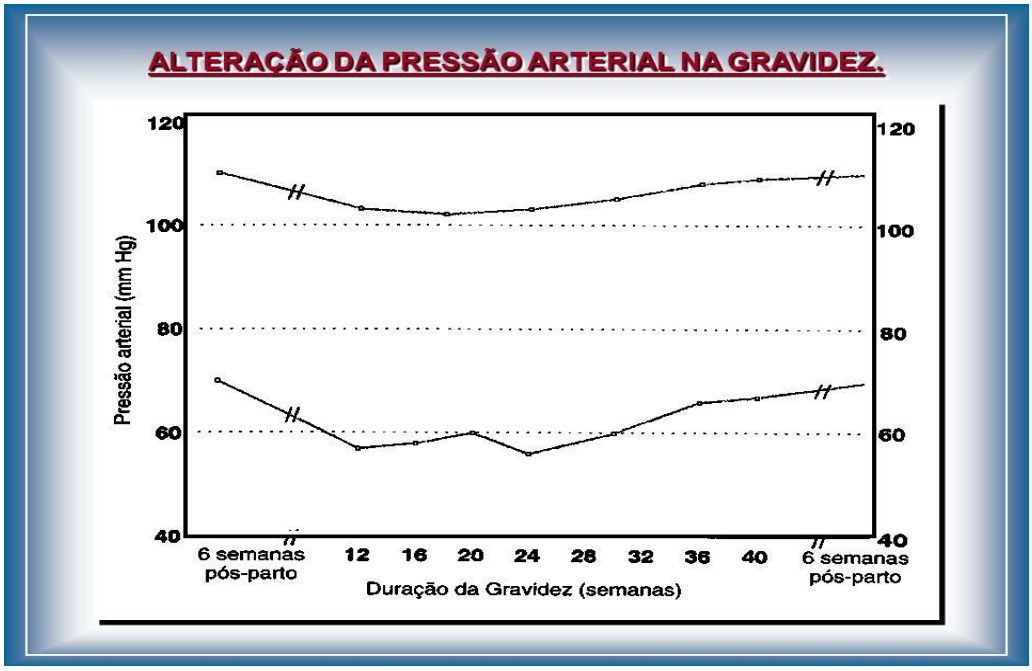
Uma das primeiras curvas nacionais descritas na literatura foi a de Oliveira em 1997 em sua tese de doutoramento. Observamos no **GRÁFICO 4 e 5** que a pressão sistólica apresenta valores mais baixos entre 13 e 20 semanas de gestação, subindo a partir da 20ª semana e chegando a valores, no termo, maiores que no puerpério. A pressão diastólica apresenta uma discreta queda entre 13 e 28 semanas, aumentando em seguida até valores iguais ao pós-parto. ([9])

GRÁFICO 4 e 5 – Curva de normalidade de PA sistólica e diastólica segundo Oliveira (1997)





O **GRÁFICO 6** abaixo foi construído pela Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2011, e é claro em mostrar o descenso que acontece na segunda metade da gestação, voltando aos valores do primeiro trimestre, no terceiro trimestre. ([1])



Qualquer estudo que sintetiza resultados sobre hipertensão na gestação, parte do princípio que hipertensão é quando a pressão sistólica ultrapassa 140 mmHg e a diastólica 90 mmHg, partindo de uma curva de normalidade. Chaim et al ([10]) em estudo com 13,9% de prevalência de hipertensão, registrou que 62,1% delas tinha sistólica acima de 160 e diastólica acima de 110 mmHg. Todos estes números só podem ser confirmados quando se tem o conceito de normalidade da pressão arterial na gestação.

Quando se procede a aferição da pressão arterial, uma série de pequenos erros podem ser cometidos. Para grandes amostras estes erros deixam de ter importância, e os resultados não ficam comprometidos. Mas para pequenas amostras, a curva de normalidade pode ser obtida pela utilização da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). A mensuração eletrônica é padronizada retirando assim o erro inter e intra-observador. Portanto com menor número de aferições se constrói uma curva de normalidade. E mais ainda, ela será uma curva de 24 horas, permitindo assim uma avaliação noturna. ([11])

Em nosso material, os dois declives estão presentes, mas acontecem em momentos diferentes das curvas mostradas anteriormente. O da pressão diastólica é um pouco mais precoce e permanece por mais tempo, enquanto o da sistólica mantém o mesmo formato, mas é mais rápida para voltar aos valores normais do primeiro trimestre.

CONCLUSÕES

Com estas duas curvas podemos ter uma noção de como se comporta a pressão arterial em gestantes atendidas no HCT.

O fato de só observarmos um número significativo de aferições da pressão arterial acima de 14 semanas, comprova a captação tardia do pré-natal no município e arredores.

Ficam duas dúvidas que precisam ser esclarecidas quando cotejamos nossos resultados com a literatura: será que a técnica da aferição da PA está correta? Precisamos fazer um trabalho para avaliar esta possibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Oliveira SMJV. Medida da pressão arterial na gestante. VerBras Hipertens.2000;7(1):59-64.

2 – Friedberg CK. Diseases of the Heart.1966.Elsevier.

3 – Rahimi K. Bending the blood pressure curve down: are we succeeding? Lancet.2017;389:32013-2020.

4 – WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013–2020. World Health Organization, Geneva; 2015

5 – NCD Risk Factors Collaboration(NCD-RisC). Worlwide trends in blood pressure from 1975-2015: a pooled analysis of 1 479 populations-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2016:http://dx.doi.org/10.1016/50140- (S0140) - 6736(16)31919-5.

6 – Brandão AHF, Guimarães LM, Lopes APBM et al. Acompanhamento longitudinal

da função endotelial em gestações de mulheres saudáveis analisada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. RevMed Minas Gerais.2012;22(4):406-10.

7 – National High Blood Pressure Education Program Working Reporton High Bood Pressure in Pregnancy. Am J Obste Ginecol.1990:163:1691-712.

8 – DATASUS. Ministério da Saúde. 2016-03-14

9 – Oliveira SMJV. Influência da largura do manguito na medida da pressão arterial do ciclo grávido-puerperal. 1997. Tese de Doutorado. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo.165p.

10 – Chaim SRP, Oliveira SMJV, Kimura AF. Hipertensão arterial na gestação e condições neonatais ao nascimento. Acta Paul Enfermag.2008;21(1):53-8.

11 – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. ArqBras Cardiol.2011;94(3).

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

O que o profissional de saúde deve fazer para evitar a pielonefrite na gestação

What should the health professional do to prevent pyelonephritis during pregnancy

PAULA RANGEL FERNANDES

Trabalho apresentado como requisito à obtenção do grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – Unifeso - no ano de 2017

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vasconcellos

Teresópolis-RJ, março, 2017.

O que o profissional de saúde deve fazer para evitar a pielonefrite na gestação

RESUMO

INTRODUÇÃO – Vários fatores tornam a infecção do trato urinário uma relevante complicação da gestação, agravando o prognóstico materno e perinatal. Há 5 anos tentamos diminuir a incidência da infecção urinária na gestação no município de Teresópolis. Realizamos um último trabalho no ano de 2015 e pela primeira vez nos preocupamos com a prevenção. Desenvolvemos cartazes para serem entregues nos pontos de pré-natal da cidade de Teresópolis e regiões próximas. **METODOLOGIA –** pesquisamos nos sistemas de busca em nosso Centro Universitário artigos publicados sobre a pielonefrite no ciclo grávido-puerperal. Utilizados termos pielonefrite na gestação, infecção urinária alta na gestação – prematuridade por infecção urinária. **RESULTADO** – Um cartaz foi idealizado e será entregue aos profissionais responsáveis pelo pré-natal da cidade. **DISCUSSÃO –** Em nossa linha de pesquisa, não temos a incidência da pielonefrite calculada, mas a observação nas visitas nos permite afirmar ser muito alta, com raciocínio: o HCT faz 90% dos partos com complicação na cidade. Nascem 2 200 crianças por ano (Fonte: DATASUS). Na literatura temos 35 casos por ano. Este número é fora da realidade do HCT, pois as internações somariam mais que o dobro por mês. **CONCLUSÕES -** Após a tentativa de mobilizar a população de gestantes para que procurassem o atendimento sempre que a sintomatologia urinária acontecesse, este trabalho complementa o esforço ao tentar motivar os profissionais de saúde da cidade, em evitar que esta infecção que começa por bacteriúria assintomática chegue ao seu maior grau de complicação: a pielonefrite. Fica aqui a proposta de se protocolar o uso da nitrofurantoína profilática em toda a paciente que apresente mais de uma infecção urinária do trato urinário inferior, no sentido de evitar a pielonefrite.

Palavras chave

Pielonefrite na gestação - infecção urinária na gestação - prematuridade

ABSTRACT

INTRODUCTION - factors make urinary tract infection relevant complication of pregnancy, aggravating maternal and perinatal prognosis. For 5 years we have tried to reduce the incidence of urinary tract infection during pregnancy in Teresópolis. Last job (2015) for the first time we care about prevention, and poster developed to be delivered at prenatal points of the city, and neighborhoods. **METHODOLOGY** - research in the search systems in our University Center, articles published on pyelonephritis in the pregnancy-puerperal cycle. Used pyelonephritis in pregnancy, high urinary tract infection during pregnancy - prematurity due to urinary tract infection. **RESULT** - poster was designed and will be delivered to professionals responsible for prenatal care in the city. **DISCUSSION** - our line of research, the incidence we have not calculated, but the observation in the visits allows us to affirm to be very high, with reasoning: the HCT does 90% of deliveries with complications in the city. There are 2 200 children born every year (DATASUS). In the literature we have 35 cases per year. This number is out of the reality of the HCT, because hospitalizations would add more than twice a month. **CONCLUSIONS** - After attempting to mobilize the population of pregnant women to seek care, whenever urinary symptoms occurred, this work complements the effort, when trying to motivate health professionals in the city, to prevent this infection, which starts with asymptomatic bacteriuria, Reaches its highest degree of complication: pyelonephritis. The purpose of this study is to propose the use of prophylactic nitrofurantoin in patients with more than one urinary tract infection in the lower urinary tract, in order to avoid pyelonephritis.

Key words

Pielonefritis in pregnancy - urinary infection in pregnancy - prematurity

INTRODUÇÃO

Vários fatores tornam a infecção do trato urinário (ITU) uma relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno quanto o perinatal. Durante muitos anos, a gravidez foi vista como fator predisponente a todas as formas de ITU. Hoje sabe-se, que ela, como evento isolado, não é responsável por maior incidência de ITU. [1]

Na ampla maioria das vezes, a paciente com ITU baixa apresenta-se com disúria e polaciúria. Na ITU alta, apresenta-se com quadro mais ricos em sinais e sintomas: febre alta associada a calafrios, sinal de Giordano positivo e leucocitose com desvio à esquerda. É a forma mais comum de infecção bacteriana em gestantes e não gestantes, pelo fato de haver variáveis exclusivas femininas que facilitam o surgimento de infecção como uretra curta, contaminação continua do terço inferior da uretra por bactérias patogênicas provenientes da vagina e do reto, o não esvaziamento total da bexiga e a ascensão de bactérias para a bexiga durante o ato sexual. [1] [2] [3]

Vários fatores tornam a ITU uma relevante complicação durante o período gestacional, agravado tanto o prognostico materno quanto o perinatal. Durante o período gestacional, a gestante passa a ter mais chances de desenvolver um quadro de infecção urinária assintomática. Essa alteração se deve às grandes mudanças fisiológicas e anatômicas que ocorrem no trato urinário. Dentre essas mudanças, pode-se citar a dilatação das pelves renais e ureteres. [2] [4]

Essa dilatação pieloureteral apresenta aumento no diâmetro da luz ureteral, hipotonicidade e hipomotilidade da musculatura ureteral. Essa alteração resulta da compressão pelo útero, que progressivamente aumenta de volume pelo complexo vascular ovariano dilatado ao nível do infundíbulo pélvico, pela hipertrofia da musculatura longitudinal no terço inferior do ureter e diminuição da atividade peristáltica decorrente da atividade da progesterona. [1]

As complicações perinatais são o trabalho de parto prematuro, recém-nascido de baixo peso, rotura prematura das membranas, restrição de crescimento intrauterino, paralisia cerebral ou retardo mental na infância, além de óbito perinatal. O trabalho de

parto prematuro tem como fisiopatologia a circulação de endotoxina que desempenham importante papel no metabolismo das prostaglandinas, provocando declínio da síntese de prostaciclina, responsável pelo relaxamento uterino, em detrimento da produção de tromboxano, indutor das contrações uterinas.

Sob o ponto de vista imunológico a gestação humana tem características de ativação de resposta imune e supressão dos mecanismos adaptativos. Madan et al [5] afirmam que a pielonefrite pode levar com facilidade a síndrome de depressão respiratória e septicemia.. Os autores relacionam esta ocorrência aumentada, pela queda da expressão dos genes envolvidos da função linfocitária.

Já o tratamento da pielonefrite consiste em hospitalização com medidas higieno-dietéticas rigorosas e antibioticoterapia venosa com cefalotina e ampicilina, 4g ao dia divididos em 4 doses. Uma revisão sistemática realizada por Vazquez & Abalos [6] e publicada na Biblioteca Cochrane, utilizando 10 artigos aceitos pelos revisores como randomizados e com dois esquemas terapêuticos comparados, não conseguiram identificar um melhor esquema de tratamento, sob o ponto de vista da cura, da recorrência, da incidência de parto prematuro, da admissão em unidade terciária neonatal, da necessidade de mudança de esquema antibiótico ou febre persistente.

JUSTIFICATIVA

No serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas Constantino Otaviano do município de Teresópolis RJ, há uma grande admissão de mulheres com clínica de infecção urinária e puérperas com histórico de infecção urinária alta e baixa no cartão de gestante, porém sem controle de cura. Fato este que nos leva a relacionar os altos índices de parto prematuros, sepse em recém natos além de outras patologias.

OBJETIVO

Os autores deste trabalho tem como objetivo facilitar o reconhecimento das gestantes e principalmente dos profissionais de saúde acerca dos sintomas da infecção urinária alta ou baixa e prevenir a pielonefrite, assim diminuir a incidência de parto prematuro, recém nato de baixo peso e rotura prematura de membranas ovulares. Para isso os autores realizaram a confecção de cartilhas e cartazes que serão distribuídos a profissionais de saúde responsáveis pela realização de pré natal na cidade de Teresópolis. Além disso os autores também como objetivo preconizar o uso de nitrofurantoína profilática em todas as gestantes no município de Teresópolis- RJ.

METODOLOGIA

A proposta deste trabalho foi pesquisar nos sistemas de busca disponíveis em nosso Centro Universitário – PubMed, Scielo, Lilacs, MedLine – artigos publicados nos últimos anos sobre a pielonefrite no ciclo grávido-puerperal, com preferência pelos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Foram utilizados os termos pielonefrite na gestação, infecção urinária alta na gestação – prematuridade por infecção urinária.

Os artigos foram selecionados pelo enfoque na prevenção, diagnóstico e tratamento das infecções.

DISCUSSÃO

Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que em 1 ano, 28.923 pacientes foram internadas com pielonefrite. Já na Ásia, a incidência de pielonefrite na gestação foi de 11/1000 partos, com infecção responsável por 20% das febres em gestante com prevalência de E.coli sensível a ceftriaxone e ciprofloxacino.

Já Calegari et al [7] em estudo realizado em nosso país, compararam a ampicilina com a cefazolina, com melhores resultados para o segundo esquema. A forma venosa foi usada nas duas propostas. A proteção foi de 50% quando usada a cefazolina.

Em relação as complicações que podem acontecer na pielonefrite gestacional, Dotters-Katz et al [8] na Alemanha, realizaram amplo estudo entre 2008 e 2010, quando ao estudar 26 397 registros nacionais de pielonefrite e gestação (2,1 / 1 000 partos), informaram o maior risco para estas pacientes de transfusão sanguínea, necessidade de ventilação mecânica, falência cardíaca aguda, pneumonia, edema agudo de pulmão, síndrome de angustia respiratória, septicemia, insuficiência renal aguda, prematuridade e corioamniotite,

Uma outra notificação interessante é de Knowles et al [9] realizaram um estudo em duas maternidades terciárias de Dublin na Irlanda, onde entre 2005 e 2012 nasceram cerca de 150 000 gestantes foram atendidas.

Todos os dados demográficos, clínicos, microbiológicos e prognósticos foram tabulados das pacientes que apresentaram septicemia no ciclo gestacional. A taxa de septicemia foi de 1.81/1000 gestantes, e as principais características foram as seguintes: patógeno mais encontrado foi a Escherichia coli, mais comum entre primigestas (Odds Ratio = 1,39), gemelares (Odds Ratio = 2,04),

Em relação ao momento do ciclo, 17% aconteceu antes do parto, 36% durante o parto e 47% no puerpério. A principal fonte da infecção (61%) foi o aparelho genital, seguido do urinário com 25%. Nos resultados perinatais, o trabalho de parto estava associado (Odds Ratio = 2.81), e a morte com Odds ratio de 5.78.

Há mais de 5 anos que estamos empenhados em tentar diminuir a incidência da infecção urinária na gestação de todas as mulheres de Teresópolis. Na maternidade do hospital de Clínicas de Teresópolis (HCTCO), quer seja no ambulatório, quer seja na enfermaria, um número muito grande de pacientes necessitam diagnóstico e tratamento para uma das maiores causas de rotura prematura de membranas, prematuridade, infecção puerperal e falência renal.

Os inúmeros trabalhos de conclusão de curso pesquisaram incidência, prevalência, formas de diagnóstico precoce e tardio e tratamento. Durante este período as taxas continuavam a crescer, e a infecção continuava a ser motivo de discussões infindáveis, inclusive revisada no protocolo da maternidade.

A TABELA 1 é um exemplo desta linha de trabalho que estamos desenvolvendo há quase 5 anos, pois apresenta o percentual de pacientes que apresentaram, pelo menos, uma infecção urinária na gestação que acabou de acontecer. Podemos notar que mais da metade das pacientes apresentaram a infecção.

TABELA 1 – Incidência da infecção urinária entre 277 gestantes atendidas no seu parto na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

Infecção urinária	**Nº absoluto e percentual**
SIM	**148 (53,4%)**
NÃO	129 (46,5%)

Uma das grandes dificuldades encontradas neste trabalho foi em relação ao conhecimento sobre a infecção urinária na gestação. Observamos claramente que alguns fatos aconteciam:

- o cartão de pré-natal informava um infecção mas não falava de tratamento;
- o cartão informava e a paciente era tratada mas não recebia nenhuma orientação;
- não se discutia com estas pacientes os riscos e os benefícios do tratamento adequado;
- não se pedia o exame de urina como rotina trimestral;
- não se valorizava adequadamente a queixa urinária com cultura e antibiograma;
- não havia preocupação com o seguimento da paciente com exame de controle.

Os casos de pielonefrite, nos seus mais diferentes graus clínicos e laboratoriais, chegavam ao hospital para internação e tratamento de no mínimo, os mais brandos, de cinco dias com medicação endovenosa. Todos perdem: a paciente que recebe medicação agressiva, o recém-nato que é submetido aos riscos ou da doença ou do tratamento, e a instituição que desembolsa quantias que poderiam ser alocadas em outros pontos do custeio. Uma simples análise de custo-efetividade demonstraria claramente o valor da prevenção e profilaxia da pielonefrite *versus* prematuridade.

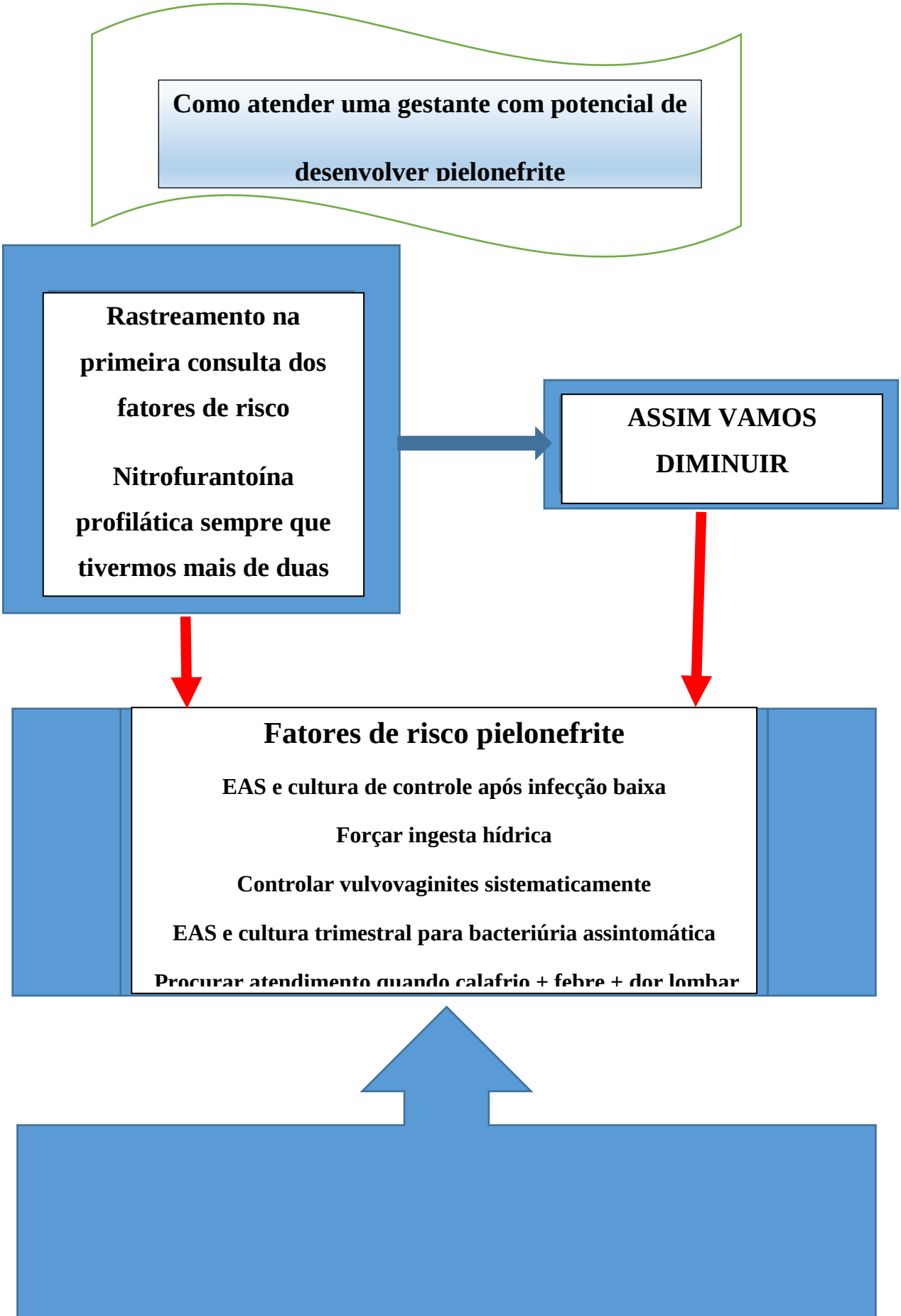
O último trabalho (2015) pela primeira vez se preocupou com prevenção, e um cartaz foi desenvolvido, utilizando linguagem compatível com o nível médio cultural de nossas pacientes, para ser entregue em todos os pontos de pré-natal da cidade, e se possível das cercanias do município que utiliza nosso atendimento. Este documento está abaixo apresentado como **GRÁFICO 1.**

Além disso, percebemos que mesmo que o diagnóstico fosse feito, tanto o tratamento, como, principalmente, o controle de cura era inadequado. A repetição do EAS e/ou uma nova cultura de urina era raro de ser encontrada na história daquela gestação. E a avaliação da árvore urinária menos ainda.

Como as taxas de prematuridade da mesma maternidade também são elevadas, nos permitimos tentar ratificar a relação que é mostrada na literatura entre a infecção urinária alta e a interrupção precoce da gestação, lembrando que um prematuro condiciona um gasto imenso para a unidade hospitalar.

GRÁFICO 1 – Documento impresso para orientação das pacientes nos pontos de pré-natal do município de Teresópolis e municípios vizinhos.

RESULTADO


Como atender uma gestante com potencial de desenvolver pielonefrite
Rastreamento na primeira consulta dos fatores de risco
Nitrofurantoína profilática sempre que tivermos mais de duas
ASSIM VAMOS DIMINUIR
Fatores de risco pielonefrite
EAS e cultura de controle após infecção baixa
Forçar ingesta hídrica
Controlar vulvovaginites sistematicamente
EAS e cultura trimestral para bacteriúria assintomática
Procurar atendimento quando calafrio + febre + dor lombar

A pielonefrite sem correto acompanhamento pode levar a abscesso renal.

Uma infecção urinária não complicada permite uma enorme economia na unidade de municipal de saúde

Começando pela incidência em várias partes do mundo, McGready et al [10], aproveitaram e estudaram a pielonefrite na gestação, admitindo que os exames microbiológicos oferecidos a gestante eram restritos. No período estudado a incidência foi de 11 / 1 000 partos, sendo que a infecção foi responsável por 20% da febre em gestantes.

Quando vamos estudar a pielonefrite nos Estado Unidos, achamos artigo de Joiley et al [11] que descrevem a ocorrência de hospitalização por pielonefrite aguda naquele país e, um período de uma ano, os resultados mostraram que 28 923 pacientes foram internadas, correspondendo a uma incidência de 175,06 / 10 000 partos. Observaram que as hispânicas eram responsáveis por 56,9%, e que o diabetes aparecia em 3,7% dos casos.

Em nossa linha de pesquisa a incidência, que infelizmente não temos calculada, mas que a observação diária nas visitas à maternidade nos permite afirmar que é muito alta, nos leva ao seguinte cálculo: o HCT faz mais de 90% dos partos com alguma complicação na cidade e arredores. Nascem cerca de 2 200 crianças por ano na cidade (fonte: DATASUS). Neste artigo anterior teríamos cerca de 35 casos por ano. Este número é totalmente fora da realidade do HCT, pois na nossa impressão, as internações somariam mais que o dobro por mês.

Também nos Estados Unidos, agora na Califórnia, Wing et al [12] em estudo entre 1993 – 2010, a incidência de pielonefrite foi de 0,5% na gestação. Os principais fatores de risco foram raça não branca, jovem, baixo nível cultural, nuliparidade, início tardio do pré-natal, e fumo na gestação. As gestações destas pacientes se complicaram mais com anemia, septicemia, insuficiência pulmonar, disfunção renal aguda, e parto prematuro.

Em trabalho anterior que foi motivo de monografia de final de curso, o perfil epidemiológico é muito parecido quando falamos da infecção urinária em geral, principalmente início tardio do pré-natal e falta de formação escolar formal completa.

Neste grupo de pacientes a prematuridade foi de 3,77%, 1,95% evoluiu para sepsis e 0,77% apresentou insuficiência respiratória aguda. Mas o que mais impactou estes resultados foi a afirmativa que 263 milhões de dólares foram gastos com estas pacientes. Este trabalho reforça nossa filosofia de custo-efetividade, pois medidas extremamente baratas e preventivas, podem evitar gastos estrondosos pelo Sistema de Saúde.

A pielonefrite ocorre em aproximadamente 2% de todas as gestações [7] consideram que um protocolo perfeito inclui a antibioticoterapia, seguida por cultura de controle, que deve ser repetida mensalmente até o parto. Os autores acompanharam 103 mulheres que receberam o diagnóstico de pielonefrite, e observaram que 90,3% receberam antibióticos, com uma taxa de 31,6% de troca de medicação por resistência ao primeiro fármaco. A cultura de acompanhamento foi realizada somente em 35% das pacientes, e o seguimento inadequado foi encontrado em 60% dos casos.

Para explicar estas falhas, os autores pesquisaram questões socioeconômicas, e encontraram baixos índices de estudo, desemprego e pobreza. Parece que estas falhas não estão relacionadas somente com países em desenvolvimento. Nosso material vai ao encontro desta afirmativa vinda de país com vários problemas de saúde resolvidos.

Com a possibilidade de relação direta entre infecção urinária e prematuridade, começaram a aparecer pesquisas com séries que procuravam esta relação. Bezerra et al [13] em hospital público de São Paulo entre 1995 e 2000 observaram várias variáveis e sua relação com a prematuridade. Entre elas estava a infecção urinária, mas somente o número baixo de consultas de pré-natal e a nuliparidade mostraram diferença significativa, sendo então considerados como fator de risco.

Alguns autores consideram a paciente obstétrica como de risco para pielonefrite mesmo após o ciclo grávido-puerperal. McDonnold et al [14] afirmam que muito das modificações fisiológicas e hormonais persistem após o parto.

O trabalho comparou internações por pielonefrite tanto durante a gestação, como após este período. O período foi entre 2004 e 2007, com a clássica definição de 6 semanas

como pós-parto. O principal desfecho analisado foi o tempo de internação, e foram incluídos 256 casos na gestação, e 23 casos após. Ambos os grupos apresentaram tempo médio de internação em 4 dias, mas as mulheres longe do parto apresentaram maior morbidade febril (91,3% vs 51,7%). Os autores concluem que um rastreamento urinário após um mês do parto merece ser considerado.

Um avanço para fechar o diagnóstico da pielonefrite na gestação, é a presença do estudo ultrassonográfico concomitante ao diagnóstico clínico e bacteriológico. Ifergan et al [15] confirmam esta assertiva, pois a imagem permitirá o diagnóstico das obstruções do trânsito urinário, com indicação da drenagem imediata da urina. Os autores concluem que em alguns casos, tal a gravidade do caso, a tomografia computadorizada pode ser usada, mesmo tratando-se de gestante.

Farkash et al [16] estudaram um período de 1988 a 2010, com 219 612 gestações, e incidência de 165 mulheres com pieonefrite (0,07%). O importante é que em 85% dos casos a ultrassonografia de vias urinárias foi elucidativa. Estes casos foram associados com a nuliparidade, idade materna baixa, crescimento restrito (RR = 6,7%), descolamento de placenta (RRF = 3,6%), baixo índice de Apgar, e trabalho de parto prematuro.

Outro enfoque a ser pensado, é a necessidade de hemoculturas seriadas para o acompanhamento de uma gestante com pielonefrite. Gomi et al [17] utilizando uma revisão sistemática em publicações até 31 de dezembro de 2014, procuraram pesquisas randomizadas onde as pacientes, randomizadamente, recebiam tratamento com ou sem hemocultura, realizando somente a urinocultura. O resultado foi frustrante, pois nenhum trabalho foi aceito como adequado após a randomização. Os autores recomendam ensaios prospectivos, inclusive com análise de custo-efetividade.

Uma contribuição recente vem da Suécia, pelo trabalho de Ramos et al [14] que propõe a utilização da vitamina D na prevenção do infecção urinária na gestação. A vitamina tem um efeito direto no endotélio urinário, atuando como imunomodulador contra a E. coli. Os autores conseguiram mostrar este efeito imunomodulador, com índice menor de infecção urinária. A crítica que se pode fazer é a pequena amostra de pacientes.

CONCLUSÕES:

Após a tentativa de mobilizar a população de gestantes para que procurassem o atendimento médico, sempre que alguma sintomatologia urinária acontecesse, este trabalho complementa o esforço, ao tentar motivar os profissionais de saúde da cidade e arredores, em evitar que esta infecção, que começa por bacteriúria assintomática, chegue ao seu maior grau de complicação que é a pielonefrite.

Fica aqui a proposta de se protocolar o uso da nitrofurantoína profilática em toda a paciente que apresente mais de uma infecção urinária do trato urinário inferior, no sentido de evitar a pielonefrite.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM et al. Infecção urinária na gravidez: revisão.Rev Brás Ginecol Obstet.2008;30(2):93-100.

2 – Eduardo JCC. Infecções do Trato Urinário. IN: Obstetrícia Básica. Chaves Netto H, Sá RAM. 2ª Ed.São Paulo, Atheneu,2007.

3 – Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am.2015;42(4):547-60.

4 – Baumgarten MCS, Silva VG, Mastalir FP et al. Infecção urinária na gestação: uma revisão da literatura. UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde.2011;13.

5 – Madan I, Than NG, Romero R et al. The Peripherals whole-blood transcriptote of acute pyelonephritis in human pregnacy. J Perinat Med. 2014;42(1):31-53.

6 – Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (1):CD002256.

7 – Calegari SS, Konopka CK, Balestrin B et al. Resultados de dois esquemas de tratamento da pielonefrite durante a gravidez e correlação com o desfecho da gestação. Ver Brás Ginecol Obstet.2012;34(8):369-75.

8 – Dotters-Katz SK, Heine RP, Grotegut CA.Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. Infect Dis Obste Gynecol.2013;2013:124102.

9 – Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM et al. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. Br J Obstet Gyaenecol. 2015;122(5):663-71.

10 – McGready R, Wuthiekanun V, Ashley EA, et al. Diagnostic and treatment difficulties of pyelonephritis in pregnancy in resource-limited settings.Am J Trop Med Hyg.2010;83(6):1322-9.

11 – Joiley JA, Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. J Mtaern Fetal Neonatal Med. 2012;25(12):2494-8.

12 – Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retropective analysis. Am J Obstet Gynecol.2014;210(3):219.e1-6.

13 – Bezerra LC, Oliveira SM, Junqueira V et al. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. Rev Bras saúde matern infant.2006;6(2):223-9.

14 – McDonnold M, Friedman A, Raker C et al. Is postpartum pyelonephritis associated with the same maternal morbidity as antepartum pyelonephritis? J Matern Fetal Neonatal Med.2012;25(9):1709-11.

15 – Ifergan J, Pommier R, Brion MC et al. Imaging in upper urinary tract infections. Diag Interv Imaging.2012;93(6):509-19.

16 – Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2012;162(1):24-

17 – Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M et al. Routine blood cultures in the Management of pyelonrphritis in pregnancy for improving outcomes. Cocrhane Database Syst Rev.2015;2:CD009216.

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

ENDOCARDITE FÚNGICA: ATUALIDADES NA EPIDEMIOLOGIA, NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO

FUNGAL ENDOCARDITIS: UPDATES ON EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Pedro Henrique Marra Smolka

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientadores: Prof. Mauro Geller

Coorientador: Prof. Rodrigo Siqueira-Batista

Teresópolis – RJ

2017

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais, meus avós e a minha irmã

pelo constante incentivo ao longo de toda a minha trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Não poderia neste momento deixar de fazer menção àqueles que foram fundamentais para a realização deste trabalho:

Primeiramente a Deus, por estar sempre me guiando e me protegendo.

Agradeço à minha mãe que, incondicionalmente, está sempre disponível para me “dar uma força”.

Ao meu orientador, Professor Dr. Mauro Geller, pelo seu acolhimento e boa vontade, a partir da minha solicitação de orientação.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Rodrigo Siqueira-Batista, por sua disponibilidade e capacidade de incentivar e reconhecer o esforço de cada um.

À minha família e meus amigos, pelo imenso apoio e incentivo.

"Se você quer ser bem sucedido, precisa ter dedicação total, buscar seu último limite e dar o melhor de si. "

(Ayrton Senna)

ÍNDICE

RESUMO 17

ABSTRACT 18

1. INTRODUÇÃO.....19

2. MÉTODOS.....21

3. RESULTADOS 22

3.1. Aspectos clínico-epidemiológicos 22

3.2. Diagnóstico 24

3.3. Tratamento 27

3.3.1. Tratamento antimicrobiano 27

3.3.2. Tratamento cirúrgico 28

3.3.3. Orientação terapêutica de acordo com o tipo de valva..... 29

3.3.4. Orientação terapêutica de acordo com o agente etiológico..... 29

4. DISCUSSÃO/CONCLUSÕES.....31

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 33

RESUMO

O presente trabalho representa uma revisão bibliográfica sobre a *endocardite fúngica*, a partir da seleção e leitura de artigos atinentes ao tema, utilizando as bases LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (U. S. National Library of Medicine) para a busca de artigos, movimento complementado pela consulta alivros textos da área de saúde.Após a leitura das citações – títulos e resumos – e da seleção de artigos, procedeu-se a leitura dos textos para seleção dos trabalhos mais relevantes. As informações obtidas – e consideradas mais significativas – foram organizadas e sintetizadas em três tópicos: (1) aspectos clínico-epidemiológicos, (2) diagnóstico e (3) tratamento. A investigação assinala que a endocardite fúngica ainda tem características clínicas e abordagem diagnóstica e terapêutica pouco conhecidas/compreendidas, o que aponta para a necessidade de novos estudos para a melhor condução dos enfermos vitimados por essa condição mórbida.

Palavras-chave: Doença fúngica, Endocardite, Micose, Fungo.

ABSTRACT

The present work is a review on fungal endocarditis, based on the selection and reading of articles related to the topic, using the LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online) And PubMed (US National Library of Medicine) for the search of articles, movement complemented by the consultation to textbooks of the health area. After reading the citations - titles and abstracts - and the selection of articles, we proceeded to read the texts to select the most relevant works. The information obtained - and considered more relevant - was organized and synthesized in three topics: (1) clinical and epidemiological aspects, (2) diagnosis and (3) treatment. The investigation points out that fungal endocarditis still has clinical features and a poorly understood / understood diagnostic and therapeutic approach, which points to the need for new studies to better manage the patients victimized by this morbid condition.

Key words: Fungal Disease, Endocarditis, Mycosis, Fungus.

1. INTRODUÇÃO

A endocardite é conceituada como a infecção no endocárdio (estrutura responsável pelo revestimento interno do coração). De uma perspectiva infecciosa, pode ser provocada por vários tipos de bactérias – sendo, por conseguinte, designada por endocardite bacteriana – e de fungos – denominando-se, nesse último caso, por endocardite fúngica (EF)[1].

Trata-se de uma doença grave e que se caracteriza pela colonização ou pelo desarranjo do endocárdio – nas valvas cardíacas ou no endocárdio mural, ao que pode se suceder a invasão por um micro-organismo, levando à formação de vegetações, compostas de fragmentos trombóticos e organismos, que com frequência, levam a destruição dos tecidos cardíacos subjacentes. A principal característica das endocardites é a presença de vegetações volumosas, friáveis e potencialmente destrutivas, que contém fibrina, células inflamatórias, e o organismo causador[1].

A EF é uma infecção rara e potencialmente letal, tida como responsável por 2-4% de todas das endocardites[2]. Ademais, está presente como doença de órgão único ou como manifestação de disseminação de doença fúngica – em casos de fungemia –, condição que usualmente leva a alterações em diferentes órgãos e sistemas (p. ex., pulmão, rim, sistema nervoso central, retroperitônio, o outros)[3]. Representa uma enfermidade de difícil diagnóstico, devido, também, a investigação clínica específica, acontecer, em grande parte das vezes, tardiamente[4], o que leva a sua descoberta apenas no momento da autópsia.

A condição mórbida pode se desenvolver em uma ampla variedade de situações, como nos pacientes com prótese valvar – descrevendo-se, contudo, a ocorrência também em valva nativa –, naqueles com marca-passo ou com outro material – propenso ao crescimento de biofilme – implantado no coração, e, igualmente, em usuários de drogas intravenosas ilícitas (UDII)[6].

Nos últimos anos, tem sido observado significativo incremento da doença em pacientes jovens, relacionado, possivelmente, ao aumento do número de UDII, assim como à elevação do número de enfermos com prótese de válvula endocárdica (PVE) ou que fazem uso de antimicrobiano (ATB) de amplo espectro[2,7]. De outro modo, devido aos avanços na investigação diagnóstica e no advento de novas terapias antifúngicas e técnicas cirúrgicas, tem se observado importante declínio da taxa de letalidade, principalmente nos enfermos submetidos à intervenção cirúrgica precoce[7].

Com base nessas preliminares ponderações, o objetivo do presente trabalho é tecer apontamentos sobre a EF – a partir de revisão de literatura – descrevendo-se seus principais aspectos clínico-epidemiológicos, sua condução diagnóstica e suas principais modalidades terapêuticas.

2. MÉTODOS

O presente trabalho constitui-se em uma investigação teórica, a partir da revisão de literatura com estratégia de busca definida, utilizando as bases LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Os termos utilizados – de acordo com o DECs (Descritores de Ciências da Saúde: disponível em http://decs.bvs.br/) – foram organizados do seguinte modo:
Estratégia de busca 1 – Fungal Disease + Endocarditis;
Estratégia de busca 2 – Mycosis + Endocarditis;
Estratégia de busca 3 –Fungus + Endocarditis.

A busca empreendida permitiu a obtenção de 651 citações, distribuídas de acordo com o exposto no Quadro I.

Quadro I – Número de artigos obtidos na pesquisa bibliográfica.

ESTRATÉGIA DE BUSCA	BASE DE DADOS CONSULTADA		
	LILACS	**SciELO**	**PubMed**
Estratégia 1	**5**	**2**	**233**
Estratégia 2	**1**	**1**	**211**
Estratégia 3	**11**	**2**	**185**

PUBMED: restrito a 01/01/2010 a 31/12/2016.

Do total de citações encontradas, foram selecionados 17 artigos, utilizando-se como critérios:
(1) os artigos em inglês da base de dados PubMed, os artigos em português da base de dados LILACS e SciELO; dos últimos 5 (cinco) anos.
(2) os textos que trouxessem revisão bibliográfica, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos e;
(3) os artigos que se referem a pacientes que desenvolveram a endocardite fúngica– os quais subsidiaram a presente investigação.

Foram excluídos artigos atinentes aos pacientes da faixa etária pediátrica, à agentes epidemiológicos estatisticamente inexpressivos, às complicações extracardíacas, às discussões acerca das técnicas cirúrgicas e aos relatos de caso.

Após a seleção dos artigos, de acordo com o descrito acima, foi realizada a leitura detalhada dos mesmos, destacando os pontos mais importantes para subsidiar a presente revisão.

Para complementação do tema, foram utilizados ainda, os livros Harrison Medicina Interna (19ª edição), e o livro Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas da doença (9ª edição), na busca de informações também atualizadas sobre o tema.

3. RESULTADOS

A partir da leitura dos artigos, optou-se por organizar e sintetizar os dados relevantes encontrados, em três tópicos: (1) aspectos clínico-epidemiológicos, (2) diagnóstico e (3) tratamento, conforme descrito a seguir.

3.1. Aspectos clínico-epidemiológicos

A EF é rara, mas, pode-se desenvolver em uma ampla variedade de pacientes[3]. Em relação a incidência da EF afirma-se que a mesma corresponde a 2 a 4% dos casos totais de endocartides[10] .

É descrita mais comumente em enfermos transplantados, com valva nativa, prótese valvar, marca-passo ou outro material implantado, propenso ao desenvolvimento de fungos nas vegetações. Pacientes imunocomprometidos também são mais suscetíveis à condição mórbida[2]. Em princípio, estes pacientes devem ser considerados um grupo de alto risco e devem ter uma forte consideração para a realização de cirurgia nas situações em que o diagnóstico for confirmado. Apesar do risco de desenvolvimento da doença ser bem conhecido entre os pacientes imunodeprimidos; este número vem sendo menos significativo em relação aos pacientes com dispositivo cardíaco, incluindo cateter venoso central, marca-passo, desfibrilador definitivo e próteses valvares[2].

Atualmente observa-se também que o diagnósticoda EF tem sido cada vez comum entre pacientes mais jovens, talvez relacionados ao aumento do número de UDII2.

A EF é causada por alguns tipos de fungos, sendo as espécies de maior importância as seguintes: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis e Aspergillus* spp., comenta-se, igualmente, que uma variedade de outros gêneros – dentre os quais *Histoplasma* e o *Penicilinium*[2,6] – podem estar implicados *Candida*.

As espécies de *Candida* representam cerca de dois terços de todos os casos de EF, sendo C. a*lbicans* a principal espécie e, em segundo lugar, *C. parapsilosis.* A infecção endocárdica por *Candida albicans* está, muitas vezes, associada a outras infecções que comprometem de uma forma geral a saúde do paciente[6]. Espécies de *Aspergillus* são encontradas com mais frequência em enfermos que se submeteram a cirurgias cardíacas, com estabelecimento do processo infeccioso no próprio centro cirúrgico[4,6]. *Histoplasma capsulatum é* considerado uma rara causa de endocardite[7]. Há relatos de que o paciente possuidor de prótese valvar parece ter maios risco aumentado para desenvolver essa manifestação da infecção por *Histoplasma.* Muitos enfermos diagnosticados com EF por esse agente apresentam quadro arrastado com cansaço e febre, durante algumas semanas ou meses; ademais, de forma usual, a infecção cardíaca é isolada, ou seja, sem comprometimento de outros órgãos e sistemas[8].

A síndrome clínica da endocardite infecciosa possui apresentação aguda e subaguda. A endocardite aguda é uma doença febril, causadora de lesões da estrutura cardíaca, que progridem rapidamente, lançando metástases para sítios extracardiacos por via hematogênica, evoluindo em semanas para o óbito. De outra forma, a endocardite subaguda se manifesta de maneira indolente, causando as lesões cardíacas estruturais de forma lenta, e raramente lança metástases. Nas situações de diagnóstico de EF, tanto em valvas nativas, próteses valvares ou em UDII, a moléstia possui, em comum, muitas manifestações clínicas e laboratoriais[11].

As manifestações clínicas são bastante inespecíficas; podendo-se encontrar: febre – considerado o sinal mais importante da endocardite -, mialgia, astenia, anemia e outros. Nos pacientes com alterações valvares ou com padrão de comportamento de risco (ex: UDII) a presença de síndrome febril, deve sugerir, de imediato, a suspeita diagnóstica. Lembrando que os pacientes idosos e gravemente debilitados podem não apresentar febre[11].

Quanto às manifestações cardíacas, pode-se citar o sopro cardíaco, quando houver lesão valvar ou ruptura das cordoalhas tendíneas. Em alguns pacientes, encontram-se os sinais e sintomas típicos de insuficiência cardíaca, relacionada habitualmente a disfunção valvar. Ademais, pode ocorrer também a formação de abcessos perivalvares, que são causa de bloqueios do sistema de condução cardíaco, e predispõem o desenvolvimento de arritmias. Ou ainda, em casos raros, a embolização de uma artéria coronária, podendo resultar em infarto do miocárdio.

Em relação às manifestações extracardíacas, estas ocorrem mais comumente em casos de grandes vegetações ou envolvimento da valva mitral, devido ao risco aumentado de embolização arterial periférica. Dentre elas estão os aneurismas micóticos – que são dilatações focais das artérias, ocorrendo em pontos que os êmbolos sépticos foram alojados –, que podem ser causa de hemorragia intracraniana. Além da hemorragia, os êmbolos sépticos podem causar encefalopatia, meningite asséptica e convulsões.

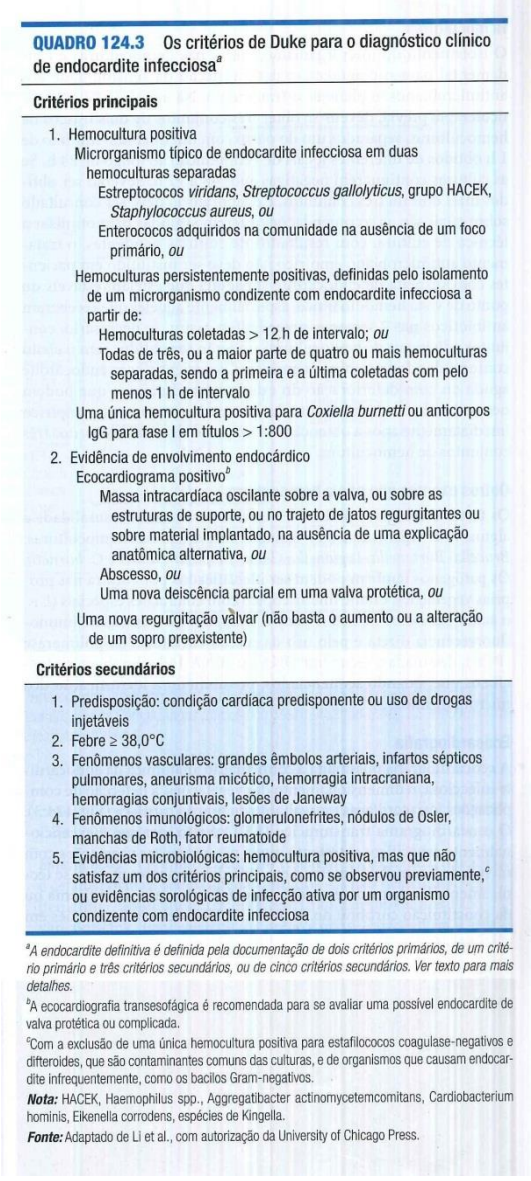
Nas situações dos pacientes UDII, além de apresentarem febre, com sopro cardiaco leve ou ausente, é comum o comprometimento cardíaco limitar-se à valva tricúspide[9]. Nestes casos, encontram-se habitualmente, de forma simultânea, manifestações respiratórias como: tosse, dor pleurítica e infiltrado pulmonar, devido aos êmbolos arteriais que impactam nos capilares pulmonares[11,16].

No que se refere ao prognóstico da doença, em geral, é ruim, com importante risco de evolução para o além de uma taxa significativa de recidiva[4]. A alta taxa de mortalidade pode se relacionar às próprias condições dos pacientes, que em geral estão imunocomprometidos, ao difícil diagnóstico (tardio), como a baixa sensibilidade da cultura sanguínea e ao difícil tratamento da infecção[7].

3.2. Diagnóstico

A EF é uma doença de diagnóstico bastante complexo, pois – muitas vezes – há pouca suspeita desse tipo de infecção na investigação clínica[4]. Tal fato acaba levando a descoberta da doença apenas em no contexto do diagnóstico *post mortem* (p. ex., no momento da autópsia).

Alguns recursos/instrumentos utilizados para o diagnóstico da EF compartilham com os da endocardite bacteriana. Dessa forma, os critérios DUKE modificados são comumente usados para classificar a endocardite por *Candida* com base no mesmo critério microbiológico e ecocardiográfico maior. Contudo, o diagnóstico é mais difícil[10].



QUADRO 124.3 Os critérios de Duke para o diagnóstico clínico de endocardite infecciosa[a]

Critérios principais

1. Hemocultura positiva
   - Microrganismo típico de endocardite infecciosa em duas hemoculturas separadas
     - Estreptococos *viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*, *ou*
     - Enterococos adquiridos na comunidade na ausência de um foco primário, *ou*
   - Hemoculturas persistentemente positivas, definidas pelo isolamento de um microrganismo condizente com endocardite infecciosa a partir de:
     - Hemoculturas coletadas > 12 h de intervalo; *ou*
     - Todas de três, ou a maior parte de quatro ou mais hemoculturas separadas, sendo a primeira e a última coletadas com pelo menos 1 h de intervalo
   - Uma única hemocultura positiva para *Coxiella burnetti* ou anticorpos IgG para fase I em títulos > 1:800
2. Evidência de envolvimento endocárdico
   - Ecocardiograma positivo[b]
     - Massa intracardíaca oscilante sobre a valva, ou sobre as estruturas de suporte, ou no trajeto de jatos regurgitantes ou sobre material implantado, na ausência de uma explicação anatômica alternativa, *ou*
     - Abscesso, *ou*
     - Uma nova deiscência parcial em uma valva protética, *ou*
   - Uma nova regurgitação valvar (não basta o aumento ou a alteração de um sopro preexistente)

Critérios secundários

1. Predisposição: condição cardíaca predisponente ou uso de drogas injetáveis
2. Febre ≥ 38,0°C
3. Fenômenos vasculares: grandes êmbolos arteriais, infartos sépticos pulmonares, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway
4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrites, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
5. Evidências microbiológicas: hemocultura positiva, mas que não satisfaz um dos critérios principais, como se observou previamente,[c] ou evidências sorológicas de infecção ativa por um organismo condizente com endocardite infecciosa

[a] *A endocardite definitiva é definida pela documentação de dois critérios primários, de um critério primário e três critérios secundários, ou de cinco critérios secundários. Ver texto para mais detalhes.*

[b] A ecocardiografia transesofágica é recomendada para se avaliar uma possível endocardite de valva protética ou complicada.

[c] Com a exclusão de uma única hemocultura positiva para estafilococos coagulase-negativos e difteroides, que são contaminantes comuns das culturas, e de organismos que causam endocardite infrequentemente, como os bacilos Gram-negativos.

Nota: HACEK, Haemophilus spp., Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, espécies de Kingella.

Fonte: Adaptado de Li et al., com autorização da University of Chicago Press.

Fonte: Referência bibliográfica 11.

O diagnóstico é um desafio porque o meio de cultura, muitas vezes não favorece o crescimento da espécie de fungo, causador da doença, na amostra. De forma

surpreendente, há registro na literatura de que a sensibilidade da hemocultura para o diagnóstico na *Candida albicans* é estimada entre 50 a 75%, e um pouco mais baixa para o *não-albicans*. No *Aspergillus* é quase 0 (zero), exceto em alguns estudos recentes, que apontam para cerca de 4% das amostras. Sendo assim, muitos casos de EF por *Aspergillus* são diagnosticados por meio da biopsia ou por teste antigênico[10].

Quanto à utilização de exames para a realização diagnóstica da EF, ressalta-se o uso do ecocardiograma, pois além de evidenciar a principal característica da endocardite infecciosa: a detecção da vegetação; há casos, não raros, onde as primeiras manifestações clínicas demoram a aparecer, postergando/atrasando o diagnóstico[9,17]. O ecocardiograma transtorácico (ETT) é considerado não invasivo e bastante sensível, mas pode não ser capaz de detectar pequenas vegetações, assim como pode não apresentar sensibilidade para a avaliação de valvas protéticas e outras complicações intracardiacas. De outra forma, o ecocardiograma transesofágico (ETE) detecta vegetação em quase 100% dos pacientes com endocardite, portanto é mais sensível que o ETT, além de ser o exame de escolha no caso de valva protética[11].

Além dos métodos já citados, os testes de anticorpos e marcadores também podem fazer parte da investigação.

Em relação aos ensaios para Candida, a dosagem de Galactomanana e a detecção de B-1,3-D, glucana (BDG) no soro – parecem ser confiáveis ferramentas diagnósticas[4,7]. Estes testes têm sido aprimorados para o diagnóstico de infecção sanguínea por Candida e talvez também possam ser utilizados na Endocardite por Candida[4,7]. Porém, o teste mais promissor é a detecção de B-1,3-D, glucana (BDG) no soro, já que está presente na maioria dos fungos patogênicos[4,7].

Para a investigação das infecções por *Aspergillus*, o teste de Galactomanana pode ser uma boa opção para encurtar o tempo médio do diagnóstico, pois em alguns casos este ensaio

se tornou positivo antes da cultura – assim como 1,3 B-D-glucana – em pacientes com suspeita de endocardite infecciosa fúngica e hemocultura negativa[4]. Contudo, deve-se ter em mente que o Galactomanana não é específico para o *Aspergillus*, apresentando o risco de dar falso positivo[4].

As infecções por *Histoplasma* experimentaram avanço nas últimas duas décadas, no que concerne ao diagnóstico da endocardite, a partir da detecção de antígenos na urina e/ou soro[8]. Porém, por ainda haver discordância quanto a esses meios de detecção, os dois devem ser feitos.

Ressalta-se ainda que outro meio para investigação diagnóstica da EF é a biópsia tecidual, onde *Candida e Aspergillus* podem ser confundidos com Histoplasma, pois esses também produzem formas de hifas nos tecidos que infectam[8].

Deve ser destacado que o diagnóstico, na maioria das vezes, é demorado, e a literatura aponta para a necessidade de melhoria nas ferramentas e recursos para este fim[9].

3.3. Tratamento

3.3.1. Tratamento antimicrobiano

Os principais fármacos utilizados para o tratamento da EF – ou seja, aqueles que têm demonstrado maior efetividade – são a anfotericina B e as equinocandinas.

A anfotericina B possui espectro de ação contra os principais agentes causadores da EF e o fenômeno de resistência adquirida é muito raro. Seu mecanismo de ação é através da ligação com as membranas citoplasmáticas que contêm esteróis, provocando sua

desorganização funcional. Destaca-se o fato de que ela pode atuar de modo fungicida ou fungistático, dependendo de sua concentração no meio. No caso das EF, devido às doses mais altas, ela possui ação fungicida. A administração do medicamento é feita por via intravenosa. A principal ação tóxica desta droga está relacionada aos rins, e por isso ela deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal[14].

Além disso, o *Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, indica o uso da* anfotericina B *para* combater qualquer espécie de *Aspergillus*, já que as equinocandinas não possuem atividade fungicida contra estes.

Quanto às equinocandinas; representam um grupo de fármacos relativamente novo. Inicialmente foram criadas para o tratamento de infecções por algumas espécies de *Aspergillus*, inibindo a síntese da glucana da parede celular dos fungos. Possuem também possuem ação antifúngica contra espécies de *Candida*[14,15]. O principal medicamento desta classe para o tratamento de EF é a caspofungina, a qual possui poucos efeitos colaterais, sendo bem tolerada; entretanto deve-se atentar para a hepatotoxicidade, ajustando a dose nos pacientes com insuficiência hepática[14, 18].

Na perspectiva do *Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis* houve um melhor resultado para os pacientes que receberam caspofungina no diagnóstico de EF por *Candida* do que aqueles que foram tratados com anfotericina B.

3.3.2. Tratamento cirúrgico

A EF, por si só, tem uma indicação de intervenção cirúrgica, partindo do principio que não há terapia microbicida eficaz isolada, independente do agente etiológico[11]. Assim sendo, a cirurgia deve ser sempre vinculada ao tratamento medicamentoso[12,19].

A única situação onde não há indicação cirúrgica refere-se aos casos isolados, onde as comorbidades do paciente impeçam a cirurgia, quando o risco de exposição ao procedimento for considerado maior que o beneficio[12].

Quanto aos procedimentos utilizados, estes consistem na troca valvar, nos casos de prótese valvar infectada; ressecção ou debridamento da vegetação, nos pacientes com valva nativa[12,19].

Em pacientes com marca-passo e desfibrilador implantável: é imprescindível a remoção destes aparelhos[12].

3.3.3. Orientação terapêutica de acordo com o tipo de valva

Na perspectiva do *Guideline for the diagnosis and management of Candida disease (2012),* as indicações básicas de tratamento para a Endocardite fúngica, prioritariamente são:

- Pacientes de valva nativa: devem ser submetidos à cirurgia, dentro da primeira semana, combinada a terapia medicamentosa.

- Pacientes portadores de prótese valvar: devem ser submetidos à cirurgia de troca valvar o mais rápido possível.

3.3.4. Orientação terapêutica de acordo com o agente etiológico

Para os casos de infecção por espécies de *Candida*, sugere-se o tratamento farmacológico inicial com o uso das equinocandinas ou anfotericina-B, associada ou não a flucitosina, direcionando a escolha de acordo com perfil de susceptibilidade da espécie, se esta for identificada[10,20]. Há, no entanto, trabalhos que afirmam que as equinocandinas são a terapêutica de escolha no caso das endocardites por *Candida*, já que elas possuem uma melhor penetração no biofilme formado por este agente. Lembrado que a duração da terapia deve ser de seis a oito semanas[4,13.]

De outra forma, nas situações onde a infecção ocorrer por *Aspergillus*, o tratamento medicamentoso inicial deve ser com Voriconazol, ou a combinação deste com Anfotericina-B, por seis semanas após a cirurgia. Nos casos de resistência ou intolerância ao Voriconazol, a Anfotericina-B combinada à Flucitosina pode ser recomendada como substituição [4,12].

Tanto nos casos da EF por *Candida* quanto nos casos de EF por *Aspergillus*, encontra-se na literatura, com freqüência, a indicação da terapia antifúngica, seguida de terapia oral supressiva para os pacientes que não possam ser submetidos a cirurgia e mesmo para os pacientes submetidos a cirurgia; nestes últimos a indicação é para o controle de recidiva da doença. A supressão é realizada através da terapia oral com fluconazol e propõe-se que em alguns casos a mesma deva ser por *ad eternum*[2].

4. DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

A EF é uma infecção rara, mas, potencialmente devastadora, sobre a qual ainda pairam muitas controvérsias, no âmbito do diagnóstico e do tratamento.

No que se refere aos aspectos clínico-epidemiológicos, observa-se que esta não é uma doença que comumente acomete as pessoas com coração saudável, pois nessas situações, o sistema imunológico é capaz de responder aos fungos que acessam a corrente sanguínea, impedindo o desenvolvimento da doença. É então a partir desse pressuposto que a maior parte das pessoas que desenvolve a EF já apresenta outra doença cardíaca especialmente nas válvulas do coração – ou sistêmica, propiciando excelentes condições para a sua instalação[1].

.

Quanto à elaboração diagnóstica, após a análise dos artigos obtidos, pode-se afirmar que a EF é uma doença que precisa ser suspeitada mais precocemente, principalmente nos pacientes considerados de risco[5]. Nesta perspectiva, a investigação realizada mais precocemente – possibilitando que o diagnóstico seja feito em tempo hábil de um tratamento mais efetivo – pode resultar em uma diminuição da alta taxa de mortalidade da doença. Lembrando que o rastreio da infecção é dificultado pela baixa sensibilidade e especificidade dos exames complementares, como a cultura e o ecocardiograma; mas tem apresentado evolução por intermédio dos marcadores fúngicos séricos e sorológicos[4 ou 5.]

Em relação aos tratamentos abordados na literatura, pode-se dizer que não há, até o momento, um consenso que permeie as mesmas indicações. Sendo assim, observa-se a necessidade mais consistentes de pesquisas que abordem um maior número de casos da doença, consigam traçar qual a droga mais indicada para cada tipo específico de fungo; assim como o tempo para se realizar a cirurgia; visto que o tratamento cirúrgico, sempre que possível, é mandatório[6,13]. Outro ponto bastante relevante refere-se à necessidade de encontrar caminhos terapêuticos que impeçam a recidiva da doença, que atualmente

possui uma taxa bastante significativa[2].

Dessa forma, pode-se acreditar que, tanto a recidiva, quanto a alta taxa letalidade da doença, sejam consideradas estímulos que apontem para a necessidade de pesquisas adicionais, que levem a novas abordagens terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de novas classes de drogas antifúngicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Kumar V, Abbas AK, Fausto N & AsterJC. Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas da doença. 9ªedição. São Paulo: Elsevier; 2016.

2) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr,Tleyjeh IM, Rybak MJ, *et al*. (2015). Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association. Circulation132, 1435–1486. 10.1161/CIR.0000000000000296

3) Attia RQ, Nowell JL, Roxburgh JC. Aspergillus endocarditis: a case of near complete left ventricular outflow obstruction. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;14:894–6.

4) Tacke D, Koehler P, Oliver A. Cornely OA. Fungal Endocarditis. Current Opinion Infect Dis. 2013;26(6):501-507.

5) Spinello A, Ferraris L, Orlando G, Tocalli L, Ricaboni D, Corbellino M *et al*. Fungal Endocarditis Observed Over an 8-Year Period and a Review of the Literature**.** Mycopathologia (2014) 178:37–51. DOI 10.1007/s11046-014-9754-4

6) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect2012*;*18 *(*Suppl. 7*):* 19–37.

7) Sun XL, Zhang J, Wang GG, Zhuang XF, Yang YM, Zhu J, *et al*. Comparison of characteristics and short-term outcome from fungal infective endocarditis in prosthetic valve endocarditis versus native valve endocarditis. Am J Cardiol. 2013;112:111–116.

8) Riddell JT, Kauffman CA, Smith JA, et al. Histoplasma capsulatum endocarditis: multicenter case series with review of current diagnostic techniques and treatment. Medicine (Baltimore).*2014*;93(5):186-193.

9) Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, PodglajenI *et al*. French Mycosis Study Group. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. Article published online: 7 January 2012. Clin Microbiol Infect 2012; 18: E99–E10910.1111/j.1469-0691.2012.03764.x

10) Tattevin P, Revest M, Lefortd AC, Michelet C, Lortholary O. Review Fungal endocarditis: current challenges. International Journal of Antimicrobial Agents [2014,44(4):290-294]doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003

11) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL,Jameson JL, Loscalzo J et al. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre, 19ª ed. Artmed; 2016.

12) Gould FK, Denning DW, Elliott TS, *et al.* Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2012; 67:269–289.* Guidelines for infectious endocarditis by the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.doi:10.1093/jac/dkr450 Advance Access publication 14 November 2011.

13) Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM *et al*. Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):2365-73. doi: 10.1128/AAC.04867-14. PMID: 25645855.

14) Tavares W. Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 3ª edição. São Paulo: Atheneu; 2014.

15) Whitney LC, Bicanic T. Treatment Principles for Candida and Cryptococcus. Cold Spring Harb Perspect Med published - online November 10, 2014.

16) Colville T, Sharma V, Albouaini K. Infective endocarditis in intravenous drug users: a review article. Postgrad Med J. 2016 Feb;92(1084):105-11. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133648. Epub 2015 Dec 30.

17) Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, Pedromingo M, Peláez T, Solís J, *et al.* GAME Study Group (Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis).The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Aug;34(8):1543-9. doi: 10.1007/s10096-015-2384-z. Epub 2015 May 13.

18) Gardiner BJ, Slavin MA, Korman TM, Stuart RL. Hampered by historical paradigms – echinocandins and the treatment of Candida endocarditis. Mycoses 2014 May;57(5)*:* 316–*31*9.doi*:* 10.1111/myc.12154. Epub 2013 Nov 20. PubMed.

19) Reischies F and Hoenigl, M. The role of surgical debridement in different clinical manifestations of invasive aspergillosis. Mycoses Diagnosis,Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases 2014; 57 suppl 2 : 1-14. doi:10.1111/myc.12224.

20) Hirai Y, Asahata S, Ainoda Y, Goto A, Fujita T, Totsuka K. Nosocomial Candida parapsilosis candidemia: risk factors, anti fungal susceptibility and outcome. J Hosp Infect. 2014 May;87(1):54-58. doi: 10.1016/j.jhin.2014.02.006. Epub 2014 Mar 12.

Uso da Espironolactona no tratamento da Coriorretinopatia Serosa Central

Use of spironolactone in the treatment of serosa central chorioretinopathy

PHABIANE MATOS BATISTA

Trabalho apresentado como requisito
Para obtenção de grau em Medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Mariana Beatriz Arcuri

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

A coriorretinopatia serosa central (CSC) caracteriza-se por um descolamento seroso da retina neurossensorial oriundo do acúmulo de líquido seroso entre a retina neurossensorial e o epitélio pigmentado da retina. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de CSC em paciente adulto morador de Teresópolis e apresentar as atualidades presentes na literatura sobre esta patologia. Trata-se de relato de caso de paciente do sexo masculino tratado ambulatorialmente em clínica privada. Foi apresentado o TCLE e o projeto encontra-se aprovado no CEP do UNIFESO. Paciente apresentou quadro de alteração visual no espectro de cores e ao procurar atendimento ambulatorial foi realizada uma OCT que evidenciou descolamento de retina. Após um ano com piora do quadro, foi tratado com espironolactona durante quatro meses e mostrou melhora significativa. Entende-se que o uso de espironolactona foi importante para reverter a CSC, associado a mudanças de estilo de vida importantes para a evolução do caso.

Descritores: retina, descolamento retiniano, espironolactona.

ABSTRACT

Central serous chorioretinopathy (CSC) is characterized by a serous detachment of the sensorineural retina arising from the accumulation of serous fluid between the sensorineural retina and the pigmented retinal epithelium. This paper aims to report a clinical case of CSC in an adult patient living in Teresópolis and present a current literature review of this pathology. As a case report (method), it present the clinical history of a male patient treated in a private clinic. The TCLE was presented and the present project is approved in CEP of UNIFESO. Patient starts presenting a visual alteration in the color spectrum and, when seeking outpatient care, an OCT was performed showing retinal detachment. After one year of worsening of the condition, he was treated with spironolactone for four months and evolved with a significant improvement. It is understood that the use of spironolactone was important to revert CSC, associated with important lifestyle changes for the evolution of the case.

Key words: retina, retinal detachment, spironolactone.

1.INTRODUÇÃO

A coriorretinopatia serosa central (CSC) caracteriza-se por um descolamento seroso da retina neurossensorial oriundo do acúmulo de líquido seroso entre a retina neurossensorial e o epitélio pigmentado da retina[1]. O descolamento citado acima ocorre por ocasião de áreas de hiperpermeabilidade encontradas nos vasos da coroide, além da presença de um bombeamento disfuncional do epitélio pigmentário retiniano também ser citado na literatura como possível causa[2].

Inúmeros fatores vêm sendo associados à CSC. Com a crescente compreensão dos eventos moleculares desencadeantes da vasodilatação coroideana, discute-se que uma inapropriada avaliação dos receptores de mineralocorticoides no endotélio coroideano, seja pela aldosterona ou pelos glicocorticoides, induz *up regulation* dos canais de potássio com vasodilatação e relaxamento das células musculares da vasculatura coroideana. Sendo assim, o espessamento coroideano ou "paquicoroide" é frequentemente observado em CSC aguda ou crônica[1].

A relação do corticoide na gênese da CSC é corroborada na maior predisposição do seu acontecimento em pacientes submetidos a tratamento com corticoterapia prolongada, gestantes e portadores de Síndrome de Cushing[3].

Miopia é considerado um fator protetor. O afilamento da coriorretina e sua atrofia presentes no olho míope são características protetoras. A introdução de antagonistas dos mineralocorticoides no tratamento da CSC foi fundamentada nas bases do mecanismo patogênico envolvendo a aldosterona e seus receptores e hiperpermeabilidade da coroide[1].

A CSC atinge preferencialmente indivíduos do sexo masculino (em 85% dos casos), na faixa etária de 20 a 45 anos. É rara em pacientes da raça negra, e pode apresentar formas atípicas quando atinge indivíduos de origem latina e oriental. Pessoas com personalidade dita como "perfil A", se apresentam por elevados níveis de tensão emocional e ansiedade, e enquadram-se como grupo de risco para o desenvolvimento dessa doença[3]. Frase um pouco confusa

A maior incidência desta patologia está relacionada a homens jovens e de meia-idade e está associada a personalidade do tipo A, ao uso crônico de esteroides e estresse[1].

A doença é tipicamente unilateral, podendo acometer o olho adelfo em 10% dos casos, podendo aparecer de forma simultânea ou intercalada. Apesar da unilateralidade, são

observadas alterações atróficas do epitélio pigmentar da retina (EPR) nos olhos contralaterais em cerca de 1/3 dos pacientes[3].

2.OBJETIVOS

Objetivo Geral: Relatar Caso Clínico de CSC em paciente adulto morador de Teresópolis.

Objetivos Específicos:

1. Apresentar as atualidades presentes na literatura sobre a CSC

2. Estudar a etiopatogenia da CSC

3. Discutir a eficácia do tratamento de CSC com espironolactona

3.METODOLOGIA

Trata-se de relato de caso de paciente do sexo masculino tratado ambulatorialmente em clínica privada. Foi apresentado o TCLE e o projeto encontra-se aprovado no CEP do UNIFESO **(CAAE: 64378417.2.0000.5247)**. O paciente foi orientado quanto à importância da exposição à classe médica de sua doença e aos riscos e benefícios de sua participação neste trabalho. Foi realizada revisão bibliográfica nas plataformas de dados SciELO, PubMed, Cochrane Library, Biblioteca virtual em saúde e MEDLINE visando comparar a metodologia clínica diagnóstica do material pesquisado com o realizado no paciente.

4.DESENVOLVIMENTO

4.1 Sintomas e Sinais da doença

A clínica do paciente inicia-se com embasamento visual de início súbito, micropsia, metamorfopsia e escotoma central. Ainda podendo encontrar discromatopsia, hipermetropização, e redução da sensibilidade ao contraste. A CSC aguda em geral se apresenta autolimitada, ocorrendo reabsorção completa do fluido sub-retiniano e recuperação da acuidade

visual num período de três a seis meses[1]. Quando associada a um tempo superior de 6 meses, a CSC, é também conhecida como epiteliopatia pigmentar retiniana difusa[4].

A acuidade visual, na maioria dos casos, é apenas moderadamente reduzida, podendo ser melhorada com uma simples correção hipermetrópica. A persistência desse fluido e dos sintomas por mais de seis meses pode evoluir para a forma crônica da doença[2].

As áreas de descolamento serosos recorrentes da retina, inicialmente ocorrem em áreas extramaculares criando extensas faixas de atrofia e mobilização de pigmento do EPR nos quadrantes inferiores. Posteriormente a isso, desenvolvem-se descolamentos maculares recorrentes com possibilidade de redução significativa permanente da acuidade visual devido a atrofia do EPR na região da fóvea, ao edema cistóide de mácula e a exsudação lipídica. A diminuição da acuidade visual é descrita como um dos principais sintomas da CSC[3].

Os sinais encontrados com maior frequência é a elevação da retina neuro-sensorial na região da fóvea. Tal descolamento apresenta-se geralmente plano, bem delimitado, e de pequenas dimensões. A melhor forma de diagnosticar tal sinal é através do exame cuidadoso da mácula pela biomicroscopia com lâmpada de fenda. A elevação dos vasos retinianos e o desvio da fenda de luz em forma de “arco” na superfície do descolamento auxiliam no diagnóstico. O líquido que ocupa o espaço sub-retiniano é geralmente translúcido, podendo ser turvo (fibroso) em 10% dos casos. Pode-se ainda encontrar, pequenos pontos amarelos na superfície interna da retina descolada, provavelmente relacionados a precipitados proteico. Alguns achados menos frequentes são: neovascularização de coroide, edema macular cistóide, rasgos do EPR, hemorragia sub-retiniana[3].

A grande maioria dos casos se apresenta como assintomáticos devido a ocorrência de descolamentos serosos da retina extra-foveais[5]. Os sinais encontrados com maior frequência é a elevação da retina neuro-sensorial na região da fóvea. Tal descolamento apresenta-se geralmente plano, bem delimitado, e de pequenas dimensões. A melhor forma de diagnosticar tal sinal é através do exame cuidadoso da mácula pela biomicroscopia com lâmpada de fenda. A elevação dos vasos retinianos e o desvio da fenda de luz em forma de “arco” na superfície do descolamento auxiliam no diagnóstico. O líquido que ocupa o espaço sub-retiniano é geralmente translúcido, podendo ser turvo (fibroso) em 10% dos casos. Pode-se ainda encontrar, pequenos pontos amarelos na superfície interna da retina descolada, provavelmente relacionados a precipitados proteico. Alguns achados menos frequentes são: neovascularização de coroide, edema macular cistóide, rasgos do EPR, hemorragia sub-retiniana[3].

4.2 Etiopatogenia

Sugere-se que a retinopatia serosa central é uma condição multi-etiológica em que vários fatores como isquemia e inflamação levam à disfunção vascular coroideana[6].

Inúmeros fatores vêm sendo associados à CSC. Com a crescente compreensão dos eventos moleculares desencadeantes da vasodilatação coroideana, discute-se que uma inapropriada avaliação dos receptores de mineralocorticoides no endotélio coroideano, seja pela aldosterona ou pelos glicocorticoides, induz *up regulation* dos canais de potássio com vasodilatação e relaxamento das células musculares da vasculatura coroideana. Sendo assim, o espessamento coroideano ou "paquicoroide" é frequentemente observado em CSC aguda ou crônica[1].

A relação do corticoide na gênese da CSC é corroborada na maior predisposição do seu acontecimento em pacientes submetidos a tratamento com corticoterapia prolongada, gestantes e portadores de Síndrome de Cushing[3].

Miopia é considerado um fator protetor. O afilamento da coriorretina e sua atrofia presentes no olho míope são características protetoras. A introdução de antagonistas dos mineralocorticoides no tratamento da CSC foi fundamentada nas bases do mecanismo patogênico envolvendo a aldosterona e seus receptores e a hiperpermeabilidade da coroide[1].

4.3 Epidemiologia

A CSC atinge preferencialmente indivíduos do sexo masculino (em 85% dos casos), na faixa etária de 20 a 45 anos. Em uma série de 22 casos de CRSC, Bennett achou uma relação homens/mulheres de 4,50:1; já Mitsui e Sakanashi, em uma série de 51 casos, acharam uma relação de 2,64:1. Em 1987, dois estudos, com casuística maior que 400 olhos, determinaram uma relação homens/mulheres de 7:1. Em 1992, Castro-Correia e cols. mostraram, a partir da análise de 150 pacientes com CRSC, uma relação de 5,02:1. No Brasil, Abujamra verificou uma relação homens/mulheres de 2,33:1 em uma casuística de 87 pacientes . Endriss e cols. determinaram uma relação de 4,5:1 em uma série de 60 pacientes com CRSC ativa , o mesmo número que Pimentel e cols. relataram em uma série de 544 pacientes[7]. É rara em pacientes da raça negra, e pode apresentar formas atípicas quando atinge indivíduos de origem latina e oriental. Aqueles pacientes com personalidade considerada como "perfil A", têm maior predisposição para o surgimento dessa patologia[3]. Idem página 3

A incidência está relacionada a homens jovens e de meia-idade e está associada a personalidade do tipo A, ao uso crônico de esteroides e estresse[1].

A doença é tipicamente unilateral, podendo acometer o olho adelfo em 10% dos casos, podendo aparecer de forma simultânea ou intercalada. Apesar da unilateralidade, são observadas alterações atróficas do EPR nos olhos contralaterais em cerca de 1/3 dos pacientes[3].

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico é evidenciado normalmente ao fundo de olho uma área redonda ou ovalada de elevação retiniana, que pode ter variação em tamanho e posição, e que geralmente acomete a mácula. Podem também ser encontradas manchas centrais cinzas-amareladas representando exsudatos-retinianos. Pode ocorrer, em certos casos, descolamento seroso do epitélio pigmentário da retina na porção superior. Pode aparecer achados que caracterizem episódios anteriores, em forma de lesão do epitélio pigmentário da retina atróficas e leves. O diagnóstico é confirmado, mais facilmente, pela tomografia de coerência óptica. Aproximadamente 80% dos casos de CSC sofrem reabsorção espontânea e recuperação da acuidade visual normal em um período de 6 meses após o início dos sintomas. Porém, apesar da normalização na acuidade, muitos pacientes tem um defeito visual permanente discreto, redução da sensibilidade a cores, micropsia ou escotoma relativo. A taxa de recidiva é de 20 a 30%. Complicações, como neovascularização sub-retiniana e edema macular cistóide crônico, foram descritos em pacientes com descolamentos serosos, quando frequentes e prolongados. Dentre os padrões de anormalidade mais comumente observados na angiofluoresceinografia, o mais comum é uma configuração em “chaminé” da fluoresceína que vaza da coriocapilar seguida de acumulo abaixo do epitélio pigmentário da retina ou da retina sensorial[2].

Os achados em imagem são expressivas ferramentas para o entendimento fisiopatológico e para o diagnóstico da doença. Sendo esses citados abaixo[1]:

Angiografia Fluoresceínica: os achados na CSC aguda são caracterizados por extravasamentos focais de fluoresceína através do EPR levando ao acumulo sub retiniano do corante. Padrões descritos: vazamento em chaminé e vazamento em borrão de tinta. O primeiro se caracteriza por uma hiperfluorescência ascendente com uma leve difusão lateral, já o outro apresenta-se como uma expansão progressiva da hiperfluorescência de um ponto central. São distribuídos numa vasta zona em forma de anel a partir de 5mm de fóvea. O exame é capaz de identificar o foco inicial desse extravasamento em situações de múltiplos focos. Serve ainda de guia para possível tratamento a laser[1].

Angiografia com Indocianina verde: considerado exame padrão ouro para avalição da vasculatura coroidea. Fase inicial com atraso no preenchimento de artérias e capilares da

coroide e áreas de hipofluorescência. Fase intermediaria com dilatação de veias em áreas correspondentes a epitélio pigmentado atrófico ou elevado ao OCT. Hiperpermeabilidade vascular coroidal é representada por áreas de hiperfluorescência com contorno turvo. Fase final com permanência de hiperfluorescência em forma de anéis. Alterações coroideanas similares são vistas em mais da metade dos olhos não afetados. Exame de imagem útil quando a angiografia fluoresceínica parece estar normal ou inconclusiva[1].

OCT com domínio espectral: O OCT possui atualmente diversas aplicabilidades clínicas. É potencialmente útil como técnica diagnóstica não invasiva e capaz de avaliar quantitativamente o curso clínico do descolamento seroso da retina[8]. Alterações na coroide envolvem aumento no diâmetro dos vasos e na sua espessura, o que corrobora com a presença do aumento da permeabilidade coroideana. Alterações no EPR incluem presença de fissuras, hipertrofia ou atrofia comuns na doença crônica com degeneração macular cistóide. Alterações no sitio de extravasamento levam a elevação do epitélio pigmentado. Alterações presentes na retina neurossensorial caracterizam-se por alongamento de fotorreceptores na doença aguda; cistos intraretinianos podem se formar ao longo dos anos e depósitos sub-retinianos hiperrefletivos em geral acumulam-se abaixo da área de descolamento[1].

Autofluorescência: solicitada para avaliação das alterações no EPR. O padrão visualizado na CSC aguda inclui hiperfluorescência no ponto de vazamento, caracterizando hiperfunção do EPR e aumento no volume de liquido sub-retiniano. Áreas de hipoautofluerescencia também podem ser evidenciadas na doença aguda, o que corrobora a hipótese de defeito focal no epitélio pigmentado e descolamento de células locais. Por outro lado, na CSC crônica, hipoautofluorescencia é sinal de disfunção ou atrofia do EPR. A forma crônica patognomônica apresenta-se com múltiplos tratos descendentes (tratos gravitacionais, devido a topografia vertical e descendente) com diminuição da autofluorescência, na sua grande maioria partindo do disco ótico e da mácula, circundados por um fino contorno hiperautofluorescente. Parecem resultar de movimentos crônicos do fluido sub-retiniano residual[1.]

OCT angiografia: Também conhecida como OCT angiography (OCTA) – é um novo exame de imagem não invasivo capaz de obter a análise do fluxo sanguíneo utilizando a de correlação de sinal entre escaneamentos transversais (OCT B-scans) consecutivos[9]. Pode também auxiliar no diagnóstico de membranas neovasculares subretinianas secundarias e avaliação da coriocapilar e seu fluxo. Em casos refratários e crônicos com líquido persistente poderá ser útil[1].

4.5 Tratamento

Uma forma de estreitar a duração do descolamento sensorial e também para recuperação mais rápida da visão central, pode ser encontrada com o uso de foto coagulação com laser de argônio no local do vazamento. Mas não há evidências de que esse procedimento imediato melhore o resultado visual final. Não se deve utilizá-lo para lesões próximas à fixação central, porque a formação de cicatrizes pode causar comprometimento permanente da visão. Para esse tipo de lesões, a terapia fotodinâmica, com uma dose mais baixa que o normal de verteporfina e laser com micropulso, tem produzido bons resultados. É preciso frisar que para qualquer CSC acompanhada de descolamento do epitélio pigmentário da retina, a terapia com fotodinâmica traz piores resultados. Em todos os casos, a duração e a localização da doença, a condição do olho contralateral e as exigências visuais decorrentes da profissão são considerações importantes para o estabelecimento das recomendações de tratamento[2]. Apesar de na maioria dos casos se assistir à total remissão da degeneração neurossensorial em 3 a 4 meses, uma pequena parcela dos casos pode evidenciar um curso mais prolongado ou recorrente, com alterações irreversíveis na retina neurossensorial, lesão progressiva do EPR e consequente pior prognóstico visual[10]. Confusa esta última frase

Levando-se em consideração o caráter autolimitado da CSC aguda, uma abordagem conservadora é recomendada. O paciente deve ser monitorado periodicamente quanto à resolução do descolamento neurossensorial retiniano, o que geralmente ocorre em um período de 3 meses[1]. 94% dos pacientes atingem uma acuidade visual melhor do que 20/40 após esse mesmo período, sem que tenham realizado qualquer tratamento[11].

Alguns fatores de risco podem estar presentes, como por exemplo, pacientes que estão em terapia com corticosteroides, por qualquer via de administração devem ser alertados sob os benefícios da interrupção do tratamento. Condições como apneia obstrutiva do sono, uso de inibidores da 5-fosfodiesterase ou drogas simpaticomiméticas, gravidez, síndrome de Cushing e presença de padrão tipo “A” de personalidade devem ser investigadas na avaliação clínica geral devido a associações com CSC relatadas em inúmeros casos. Inibidores de MEK para controle de câncer metastático também parecem estar associados ao desenvolvimento da doença bem como a terapia exógena com testosterona, que demonstrou ser fator de risco independente para a condição[1]. Mudanças no estilo de vida podem ser indicadas para reduzir os fatores de risco, como a redução de fatores mitigantes de estresse em pacientes com personalidade tipo A (alterações no trabalho e horário de sono, aumento do período de férias e exercício físico, além de tratamento da apneia do sono). Se após o período de 2 a 6 meses de seguirem-se a risca as

sugestões, não houver melhora do quadro do paciente, é razoável propor tratamento mais direcionado. Outras indicações ao iniciar tratamento são: recorrências, história de má resposta à atitude expectante no olho contra lateral e razões profissionais[12].

Embora sem consenso acerca do melhor manejo terapêutico, atualmente é descrita uma grande variedade de intervenções, principalmente para as formas recorrente e crônica da doença, apresentadas a seguir[1].

Terapia medicamentosa:

Bloqueadores dos receptores de mineralocorticoide (MRa)

A introdução dos antagonistas dos mineralocorticoides no tratamento da CSC foi de grande importância nas bases do mecanismo patogênico envolvendo a aldosterona e seus receptores e a hiperpermeabilidade da coroide[1].

Espironolactona e esplerenone (antagonistas de mineralocorticoides pela ligação aos seus receptores vasculares), têm sido recomendados para tratamento sistêmico da CSC aguda e crônica com relatos de importante melhora anatômica e funcional em três series de casos, um estudo clínico randomizado e um estudo retrospectivo[1]. Clinicamente, estes medicamentos podem ser usados em indivíduos com associação a personalidade tipo A (competitiva, emocionalmente instável, apreensivo, ansioso) ou aqueles submetidos a alto nível de estresse. Estas alterações fisiológicas caracterizam-se por níveis de cortisol plasmático elevados. Portanto, os antagonistas destes receptores inibem a vasodilatação e a hiperpermeabilidade da coroide[13].

Todos os grupos analisados apresentaram melhora significativa no volume de líquido subfoveal, espessura macular, espessura coroidea subfoveal e acuidade visual, com resposta menos expressiva nos portadores de CSC apresentando sinais de “calha” e alterações gravitacionais do epitélio pigmentado[1].

O resultado terapêutico aos antagonistas de mineralocorticoides em todos os estudos é consistente e compatível com o envolvimento dos mineralocorticoides nos mecanismos etiopatogênicos da patologia. Não foi sinalizada diferença entre os bloqueadores espironolactona e esplerenone[1]

Os efeitos colaterais nestes casos foram mínimos. Entretanto, entre eles podemos citar: ginecomastia, disfunção erétil, hiperpotassemia e alterações nos níveis de pressão arterial, os quais tiveram resolução após a suspensão da medicação. Porém vale ressaltar que todos são menos frequentes com o uso de esplerenone em comparação ao de espironolactona. Alguns critérios de contraindicações ao uso dos MRa são descritos na literatura. São eles: gestação, insuficiência renal, hepática ou cardíaca, hiperpotassemia, usuários de IECA (inibidores da

enzima de conversão da angiotensina), AINES (drogas anti-inflamatórias não esteroides), lítio e inibidores da CYO3A4[1].

Terapias Locais

Fotocoagulação a laser é o tratamento mais realizado para CSC aguda. Estudos controlados revelaram as vantagens do tratamento a laser para o encurtamento do tempo de resolução do descolamento da retina neurossensorial em comparação com a estratégia conservadora, mas a terapêutica mostrou-se pouco eficaz em relação à melhora da acuidade visual, assim como não diminuiu a taxa de recorrência da doença[1]. A fotocoagulação laser tem um papel importante em vários tratamentos retinianos. Contudo, essa terapia tem sido associada a efeitos adversos e complicações limitativas do tratamento e que são, na sua maior parte, devidos à destruição necessária de uma quantidade de tecido retiniano[14]. De maneira geral, a taxa de complicação da doença é baixa, ocorrendo neovascularização coroidal no local de aplicação do laser em menos de 10% dos casos tratados[1]**.**

O resultado da terapia com laser micro pulsado com diodo ou laser amarelo foi também avaliado para minimizar alterações morfofuncionais retinianas, em especial o escotoma paracentral. Um ensaio clínico randomizado comparou esta conduta terapêutica com a técnica de fotocoagulação por laser de argônio e observou a resolução completa do fluido sub-retiniano na totalidade dos grupos tratados após 12 semanas de seguimento. Quanto a sensibilidade ao contraste e ausência de escotomas na área tratada o laser micro pulsado foi visto como melhor alternativa[1].

Terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) tem sido utilizada para tratamento de CSC aguda, crônica e recorrente. Acredita-se que tenha ação principal sobre o mecanismo patogênico de hiperpermeabilidade vascular da coroide. Autores relataram bons resultados sendo observada resolução completa do descolamento da retina neurossensorial em 60% dos casos, com melhoria da visão. No entanto, evidencias apontam eventos adversos na aplicação de PDT para CSC difusa, tais como leucomelanodermia na área tratada, atrofia de EPR, diminuição da perfusão coriocapilar e neovascularização iatrogênica coroideana[1].

5.APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Identificação

Paciente masculino, 38 anos, casado, médico, residente de Teresópolis, natural do Rio de Janeiro.

História da Doença Atual

Paciente relata que há dois anos, aproximadamente out/2014, iniciou um quadro de alteração visual marcada por distorção de cores e diminuição da acuidade visual de olho esquerdo, chegando a prejudicar atividades diárias básicas, como dirigir. Nesse momento, procurou ajuda e foi consultado por oftalmologista; através de uma OCT foram evidenciados edema e descolamento da retina, porém sem relato de alteração ao exame de fundo de olho, tendo como diagnóstico coriorretinopatia serosa central. Relata ainda ter passado, nesse período, estresse não usual e exacerbado na vida profissional; Foi realizada abordagem conservadora do caso.

Com o tempo, foi observada melhora clínica - o que fez com que o paciente se acomodasse em relação ao seu quadro e não investisse em outros exames.

Após um ano deste primeiro episódio, voltou a sentir sintomas do quadro oftalmológico, procurando ajuda em outra instituição e com outro profissional. Foi realizada uma nova OCT que evidenciou piora do quadro, com acometimento bilateral dos olhos. Foi então iniciado tratamento com espironolactona por 4 meses.

Após esse período, foi realizado um novo exame de imagem (OCT) que mostrou cura de olho direito e melhora significativa em olho esquerdo.

Após esse último quadro, o paciente relata ter suspendido o uso da espironolactona, e ter observado um quadro paroxístico da doença, intercalando períodos assintomáticos e outros sintomáticos, durante aproximadamente 9 meses após a última consulta.

Convivendo com essa realidade, o paciente procurou novamente ajuda médica por volta de jul. /2016, queixando-se de dor retro orbitária. Foram realizadas uma nova OCT na qual foi visualizada piora bilateral do quadro e uma angiografia para avaliar a extensão da doença, evidenciando um quadro de não envolvimento da mácula, caracterizando como possível opção o tratamento cirúrgico através da fotocoagulação com laser amarelo.

Com esse resultado, o paciente relata ter tido uma conversa com o oftalmologista responsável e ter sido exposto aos benefícios desse tratamento cirúrgico - tranquilizando o paciente em relação ao medo de perder a visão. Vale ressaltar ainda que, neste período sua vida profissional se encontrava melhor equilibrada, tendo sido equacionados seus transtornos emocionais e estresse.

Marcada a cirurgia para Set/16, o paciente relata melhora do seu quadro clínico. Em nova OCT pré-operatória, com o objetivo de avaliar o nível de acometimento da doença, mostra-se surpreendentemente que não havia nenhuma evidência de alteração anatomofuncional da retina. A cirurgia é suspensa.

Paciente relata, desde então, melhora da doença e nega ter tido sintomas que alterassem sua visão, compatíveis com os de CSC.

História Fisiológica

Nasceu de parto cesário, a termo, com desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

História Patológica Pregressa

Varicela aos 5 anos. Apendicectomia aos 18 anos. Alérgico à penicilina e contraste iodado venoso.

História Familiar

Mãe com Glaucoma. Pai com hipertensão arterial, diabetes mellitus e glaucoma.

História Social

Calendário vacinal em dia, possui animal de estimação, alimentação qualitativamente satisfatória, nega tabagismo. Etilismo social.

6.Discussão copia

Os esteróides, por suas características, estão diretamente relacionados a etiopatogenia da CSC, associados ao estresse ou personalidade Tipo A. Em decorrência de um episódio de estresse, níveis de corticosteroides sitêmicos secretado pela glândula adrenal, aumentam. Através dos receptores de mineralocorticóides existentes nas coróides, os esteróides provocam vasodilatação de vasos coróides nessa região, podendo levar ao extravasamento de fluido sub-retiniano e assim ao surgimento da patologia descrita neste artigo. Podem, ainda, estar associados ao aumento da espessura da coróide, resultando em vazamento e hiperpermeabilidade dos vasos coróides. O afastamento entre os fotorreceptores e as células epiteliais de pigmento da retina por descolamento seroso prolongado resulta na diminuição do fluxo de nutrientes e oxigênio, causando atrofia foveal. Essa alteração pode trazer um quadro clínico crítico de CSC, caracterizado pela perda visual com escotoma central residual[15]**.**

A espironolactona e eplerenona são exemplos de antagonistas do receptor de mineralocorticóide. A vantagem fundamental da espironolactona em relação a eplerenona é a possibilidade de utilizar uma dose menor e mais bem tolerada. A espironolactona é um antagonista dos receptores mineralocorticóides que leva à menor expressão do canal de potássio que se encontra na coróide e com isso, origina a vasodilatação. Este mecanismo é precursor do mecanismo de saída de fluido sub-retiniano visto nesta patologia. Embora se entenda que na literatura ainda é mister estudos com um maior número de casos relatados e que envolvam acompanhamento a longo prazo, o uso da espironolactona na terapêutica da CSC é atitude promissora, como foi evidenciado no relato de caso apresentado[15].

Vale a pena ainda ressaltar que, este caso versa com situação socio ambiental de estresse agudo e, assim como já relatado na literatura, pode-se considerar que esta tenha afetado, ou até mesmo ter sido a causa do surgimento desse quadro[15].

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.VIANELLO, S.M.P, e col., "Atualizacão em Coriorretinopatia Serosa Central", e-oftalmo.CBO: Ver Dig. Oftalmol. 2016; 2 (2), pag. 1 a 9, São Paulo.

2.VAUGHAN, D., ASBURY, T., WHITCHER, J.P., RIORDAN-EVA, P., Oftalmologia Geral, 17ª edição, editora Artmed, 2010.

3.SERRACARBASSA, P.D, Coroidoretinopatia Central Serosa, Arq Bras Oftalmol 2002, São Paulo

4. GUEDES, M. e col., Coriorretinopatia Serosa Central Crónica – Uma Doença Idiopática?, Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia - Vol. 36: pp.433-438, 2012.

5. BENJAMIN NICHOLSON, M.D., e col., "Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment", Surv Ophthalmol, NIH Public Access, 2014

6. ABARCA, A., CORIORRETINOPATÍA CENTRAL SEROSA, REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII (618) 113-117, 2016.

7. TURCHETTI, R., Número, tipo e topografia dos pontos de vazamento em pacientes com Coriorretinopatia serosa central, Arq. Bras. Oftalmol. vol.68 no.3 São Paulo May/June, 2005.

8. JÚNIOR, O.de O. M. e col, Seguimento de portadores de coriorretinopatia serosa central por meio da tomografia de coerência óptica, Arq Bras Oftalmol. ;69(2):165-9, 2006.

9. NOVAIS, E.A.; e col., Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica, RETINA & VITREO | outubro/novembro, 2015

10. GREGÓRIO, T., e col., Terapêutica Fotodinâmica no Tratamento da Coriorretinopatia Serosa Central Crónica: 4 Anos de Seguimento, Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Vol. 35 - Nº 1 - Janeiro-Março, 2011

11. OROZCO-GÓMEZ, L.P., e col., Coriorretinopatia serosa central, Rev. Mex Oftalmol; Mayo-Junio; 78(3): 145-146, 2004.

12. VALENCIANO, C.C., Guía de Manejo de la Coriorretinopatia Central Serosa - Guías de Práctica Clínica de la SERV, 2015.

13. PÉREZ, J.O.G., e col., Espironolactona vía oral en coriorretinopatia serosa central crónica: reporte de un caso, Rev. Mex Oftalmol.; 90(5):242---247, 2016.

14. VARELAS, A.I.D.A., INOVAÇÃO LASER EM FOTOCOAGULAÇÃO RETINIANA, TRABALHO FINAL DO 6ºANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA, Faculdade de medicina de Coimbra, 2016.

15. ROCHA CABRERA P, e col., Espironolactona en la coriorretinopatia central serosa, ARCH. SOC. CANAR. Oftalm. 27: 96-100, 2016.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

RAFAEL MARINS CARNEIRO MÁXIMO DE MEDEIROS

A aplicabilidade da terapia floral na gravidez e puerpério: uma revisão sistemática

The applicability of floral therapy in pregnancy and puerperium: a systematic review

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientadora: Prof. Drª Ana Paula Vieira dos Santos Esteves

Teresópolis

2017

RESUMO

Introdução: Já cursam algumas décadas que o uso de medidas terapêuticas naturais é indicado pelo seu benefício à saúde. Nesse sentido, merece destaque a Organização Mundial de Saúde, que em nota preconiza e estimula o uso das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, nas políticas de saúde pública. Na luz desse progresso, unidades hospitalares e clínicas vêm utilizando terapias complementares respaldadas pela ciência tradicional no conjunto de práticas na assistência à saúde da mulher.

Objetivo: Este estudo objetivou analisar a produção do conhecimento acerca do uso da terapia floral em mulheres na saúde perinatal por uma revisão bibliográfica sistemática da literatura existente.

Métodos: A estratégia PICO norteou a busca de evidências científicas nas bases de dados, e amostra final constaram cinco artigos. Idioma e data de publicação não foram critérios de elegibilidade durante seleção, visto baixo número de publicações.

Resultado: A terapia floral considera a dimensão individual de cada paciente e princípios de funcionamento ainda pouco influente à ciência convencional.

Conclusão: devido as atuais balizas de metodologia concluem ser evidências frágeis, mesmo com resultado positivo na proposta de mudanças emocionais secundárias, contribuir para uma cascata natural de interação hormonal / fisiológica e diminuir a sintomatologia habitual das modificações fisiológicas, reduzir a medicalização dos corpos e potencializar a autonomia das mulheres.

Descritores: Essências Florais, Gravidez, Gestante, Período Pós-Parto.

ABSTRACT

Introduction: It has been a few decades that the use of natural therapeutic measures is indicated by its health benefit. In this sense, the World Health Organization deserves special mention, which in a note advocates and stimulates the use of Integrative and Complementary Practices in Health, in public health policies. In light of this progress, hospital units and clinics have been using complementary therapies supported by traditional science in the set of practices in women's health care.

Aims: This study aimed to analyze the production of knowledge about the use of floral therapy in women in perinatal health by a systematic literature review of the existing literature.

Methods: The PICO strategy guided the search for scientific evidence in the databases, and the final sample consisted of five articles. Language and date of publication were not eligibility criteria during selection, seen low number of publication.

Results: Floral therapy considers the individual dimension of each patient and principles of functioning still little influential to conventional science.

Conclusions: Because of the current methodological standarts conclude that these are fragile evidences, even with a positive result in the proposal of secondary emotional changes, contribute to a natural cascade of hormonal / physiological interaction and reduce the usual symptomatology of physiological changes, reduce the medicalization of bodies and increase autonomy of the women.

Key-words: Florals Essences, Pregnancy, Pregnant Woman, Postpartum Period.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Já cursam algumas décadas que o uso de medidas terapêuticas naturais é indicado pelo seu benefício à saúde. Nesse sentido, merece destaque a Organização Mundial de Saúde[1], que em nota preconiza e estimula o uso das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) nas políticas de saúde pública. Na luz desse progresso, unidades hospitalares e clínicas vem utilizando terapias complementares respaldadas pela ciência tradicional no conjunto de práticas na assistência à saúde da mulher[2]. Fundamentam-se, portanto, através destas políticas nacionais a ênfase na melhoria da qualidade dos serviços e atenção a este público.

Legitimada pela OMS desde 1976, a terapia floral é considerada uma terapia de abordagem holística[3] – uma ferramenta terapêutica e natural, com base nas essências extraídas de flores, que age positivamente nos aspectos emocionais do indivíduo[4] . A permissão e favorecimento da inclusão de outras tecnologias, ou sistemas de intervenção em saúde, juntamente ao uso das essências florais favorece a integração dos diversos aspectos da gestante, dentro do Sistema Único de Saúde[5].

Na qualidade de graduando do Curso de medicina do centro Universitário Serra dos Órgãos, entre os anos 2011 e 2017 pude observar e acompanhar em seu plano assistencial, alguns pacientes, em seus ciclos de gestação, partos e puerpério, nos setores Ambulatório de pré-natal, Emergência, Sala de Parto, Centro Cirúrgico e enfermarias/alojamento conjunto, percebendo nessas mulheres as dimensões da individualidade humana: física, psíquica, emocional e espiritual, de seus corpos, e que precisam ser consideradas em uma atuação profissional que vise uma perspectiva integral de atendimento. São aspectos interdependentes na qualidade da saúde e bem-estar, da gestante e feto. Vale pontuar o aspecto espiritual mencionado, como mais uma dimensão da individualidade.

Referida por Fleck, no conceito de saúde está inclusa a dimensão não material ou, também, espiritual, razão pela qual a OMS a tenha como item em seu instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, o Word Health Organization's Quality of Life Measure[6]. Em acordo com Arriera, espiritualidade está relacionada ao processo existencial, o modo de posicionamento do indivíduo para buscar sentido para vida e de transcendência; diferente de religiosidade- prática de um conjunto de crenças e dogmas de uma determinada religião[7]. Mais especificamente Dalai Lama afirma que a

espiritualidade está relacionada com as qualidades como paciência, tolerância, noção de responsabilidade, capacidade de perdoar, entre outros. Por estes pensamentos nota-se a importância em contemplar tais qualidades no cuidado às gestantes e puérperas, a fim de as favoreçam mobilizar melhores estratégias de enfrentamento[8].

O interesse pela temática surgiu a partir da experiência relatada anteriormente, no acompanhamento da rotina assistencial, durante a Integração, Ensino, Serviço, Comunidade e no Internato do meu curso de graduação em medicina, com a sua estrutura de atendimento e cuidado, que reconhece o ser humano para além do aspecto biológico.

Resultados de pesquisa de Coutinho[9], descrevem que a maioria das mulheres adotou novo estilo de vida durante a gravidez, por si e pelo bebê. Aproveitaram este período para deixar consumos menos saudáveis, como é o exemplo do tabaco, do álcool e da exposição a ambientes poluídos. Buscam melhor saúde. E, além disso, conforme documento da Agência Nacional de Saúde Suplementar[10] também passaram a valorizar o suporte psicológico, o cuidado personalizado, o conforto físico, a privacidade, assim como os profissionais responsivos às perguntas e que reconheçam as suas necessidades. O conceito de saúde ampliada formulado na VIII Conferência Nacional de Saúde (VIII CNS) no ano de 1986.

> *[...] caracterizou saúde como resultante das condições de alimentação, habitação, educação, renda, meio ambiente, trabalho, transporte, emprego, lazer, liberdade, acesso e posse da terra e acesso aos serviços de saúde. Sendo assim, é principalmente resultado das formas de organização social, de produção, as quais podem gerar grandes desigualdades nos níveis de vida*[11].

Estudos anteriores sobre terapias integrativas em conjunção ao desenvolvimento de novos conhecimentos motivaram e favoreceram o surgimento da seguinte questão norteadora: “Existe produção científica publicada sobre a aplicabilidade da terapia floral em mulheres grávidas e puérperas durante o período de cuidado da saúde perinatal? ”Deste modo, no cotidiano dos anos 2015 e 2016, partindo do conceito de saúde ampliada e com a perspectiva de um cuidado em saúde integral, a questão norteadora ganhou maior vulto, constituindo-se no objetivo.

Objetivo Geral

Analisar a produção do conhecimento acerca do uso da terapia floral na saúde perinatal.

Objetivos específicos

Como estratégia para alcançar o objetivo geral, este estudo tem como objetivo específico: investigar nas bases de dados eletrônicas a aplicabilidade da terapia floral em mulheres no período gravídico-puerperal.

Justificativa

Defendo a ideia de que a terapia floral é constitutiva deste rol de cuidados integralizado. Entendo que o ciclo gravídico configura-se em um momento oportuno e receptivo às práticas complementares, justificando esta pesquisa, denotando sua relevância acadêmica e social, além de ir ao encontro da recomendação sobre a promoção da qualidade de vida da gestante e da puérpera pela OMS e estratégias de saúde públicas.

REFERENCIAL TEÓRICO

Gestação e Práticas Integrativas e Complementares

"Gestação é um fenômeno fisiológico e sua evolução se dá na maior parte dos casos sem intercorrências. Apesar desse fato algumas gestantes apresentam maiores probabilidades de evolução desfavorável"[12].

A gestação traz alterações tanto fisiológicas, biomecânicas, corporais e psíquicas, como no âmbito familiar e profissional; estas precisam corroborar entre si para a qualidade da saúde e bem-estar da mulher, e feto. Desse modo o cuidado em saúde no ciclo gravídico-puerperal preza aspectos outros além do biológico. A OMS define saúde como estado completo de bem-estar físico, mental e social, e não somente a ausência de enfermidade ou invalidez. "Ao explicitar e incluir as dimensões social e mental do bem-estar, a OMS radicalmente estendeu as responsabilidades dos profissionais de saúde e sua relação com todo o conjunto da sociedade"[13].

Comprometido com esses preceitos, pesquisas de Boulos[14] reafirmam a necessidade da proximidade de um cuidado mais holístico na área da saúde e ressaltam o reconhecimento da interação corpo-mente, com repercussões no surgimento e recuperação de doenças. Seus resultados indicam, já datam algumas décadas, a conexão entre emoções positivas e aumento da imunidade, assim como as emoções negativas ligadas à diminuição da imunidade.

De acordo com Martin e Ângelo[15] a perspectiva de cuidado ainda elegia principalmente a integridade física, respeitando alguns aspectos culturais. Entendo que meus estudos sobre as terapias florais convergem com o estudo de Boulos quando prevê o cuidado na perspectiva holística com a mulher durante a gestação.

A partir deste conceito salutar, o modo de cuidado terapêutico diferencia do que valoriza o autocuidado e o uso de recursos mais simples, seguros e de menor custo colabora no equilíbrio entre a ciência, a tecnologia e a humanização, e insere no modelo assistencial a perspectiva holística das PICS[16]. Estas se enquadram no que a OMS denomina de medicina tradicional[4] e medicina complementar e alternativa[17].

> *A partir da década de 1980 ocorreu no Brasil o início da legitimação e da institucionalização de abordagens terapêuticas denominadas pela OMS como medicina tradicional e medicina complementar/alternativa (MT/MCA). No Brasil, embora haja várias denominações para essas modalidades de tratamento e cura como terapêuticas não convencionais, medicinas naturais, entre outras, o Ministério da Saúde (MS) chamou-as de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS)[17].*

Referência no campo da obstetrícia, o Hospital Sofia Feldman (HSF) mantém o seu núcleo de terapias integrativas e complementares (NTIC/HSF) com a finalidade de resgatar e incentivar a aplicação das PICS oriundas do saber popular, respaldadas pela ciência tradicional, no conjunto de práticas adotadas à saúde da mulher, do recém-nascido e dos trabalhadores do HSF[2]. Ressaltam que, nos trabalhos de pesquisas aplicada, além dos benefícios psicológicos e emocionais experimentados pelas gestantes atendidas, foi possível identificar as repercussões do uso das PICS no corpo físico da mulher, assim

[4] Medicinas milenares como Medicina Tradicional Chinesa que fundamenta a acupuntura entre outras técnicas.

como a sua relevância para a elaboração de um bom parto, restabelecimento emocional das mães com recém-nascido na UTIN, diminuição de edemas, esgotamento físico, cefaléia, tensão nervosa, e retenção de líquido.

Terapia Floral

A terapia floral surge na década de 1930, através do médico sanitarista inglês Eduard Bach que, ao longo de sua vida profissional observou o contexto interagente das doenças e concluiu que a personalidade, os estados emocionais, os estados psíquicos e os sentimentos dos indivíduos estavam diretamente relacionados à doença que sofriam.

Ferramenta terapêutica e natural com base, principalmente, nas essências extraídas de flores, a terapia floral tem sido comumente classificada como medicina energética ou vibracional porque, no preparado líquido das flores fica assegurado o padrão vibratório da planta[3].

> *Eles foram legitimados pela Organização Mundial de Saúde(OMS) em 1976 como um sistema de medicina alternativa. Mais tarde, foram aprovados pelo Departamento de Saúde do Reino Unido Saúde e pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos, entre outras entidades mundiais que verificam todos os produtos comercializados relacionados à saúde[3].*

A atuação das essências florais pode ser explicada pela física quântica (matéria – energia - consciência); e se apresenta como uma favorável terapia complementar a ser utilizada em obstetrícia, pois os florais propõe transformar o aspecto cognitivo e consciência do ser humano, despertar no indivíduo as qualidades que estão ausentes ou carentes, possibilitando gradualmente o restabelecimento do seu equilíbrio[3]. Também não causam efeitos colaterais ou secundários.

As essências florais são ministradas para impulsionar nos pacientes as virtudes ou atitudes necessárias ao equilíbrio dos padrões emocionais ou mentais que estejam em dissonância e que se manifestam também no corpo físico, através de um mal-estar, desconforto ou doença. Grillo[4] sinaliza que este modo terapêutico, por ser vibracional, pode ser combinado com outros tipos programas de saúde e de medicamentos, adotado por indivíduos com diversificados estilos de vida, seguramente, sem interferir ou afetar

negativamente quaisquer outras formas de tratamento. São agentes preventivos e promotores de saúde.

> *Seria necessário lembrar que a verdadeira cura não consiste apenas em remover o sofrimento, mas também em ajudar o paciente a compreender o significado da doença. Isso nos leva ao ponto no qual os remédios podem ser usados como um meio para o autodesenvolvimento*[18].

Neves postula que esta terapia é "uma prática terapêutica que busca a compreensão do ser como um todo individual[19]. Ela atua de forma holística no indivíduo, é auto reflexiva e menos onerosa diante de outros recursos do atual sistema de saúde."

Especificamente em relação à Terapia Floral, a OMS[2] (1983) posiciona-se da seguinte forma:

> *As essências florais tratam uma determinada pessoa em uma condição particular e o seu uso está amplamente distribuído pelo mundo em uma pequena escala. Considerando as essências florais excelentes para o autocuidado, não oferecendo risco de erro de prescrição, por serem totalmente isentas de efeitos colaterais*[2].

O parecer técnico do Ministério da Saúde, afirma que a terapia floral, através de suas essências, não se constitui matéria submetida ao regime de vigilância sanitária[20]. Não é medicamento, droga ou insumo farmacêutico.

MÉTODOS E TÉCNICAS DE ESTUDOS

Este trabalho procura desenvolver uma revisão bibliográfica sistemática da literatura existente, com a finalidade de responder à pergunta sobre a aplicabilidade da terapia floral durante a gestação e puerpério. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar, segundo Ercole[21], 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 reprodutível. Esta foi desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO; 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.

Revisões bibliográficas são pesquisas secundárias; utilizam fontes de informações de resultados de pesquisas originais de outros autores, objetivam fundamentação teórica a partir da literatura existente para uma determinada intervenção– são as chamadas práticas baseadas em evidência (PBE), uma abordagem de solução de problema para a tomada de decisão para melhor prestar assistência aos pacientes[22].

A PBE requer a organização do problema clínico, e sugere a estratégia PICO para a formulação de pergunta de pesquisa e chaves de busca a partir das terminologias indexadas nas bases de dados de literatura científica a fim de que maximizem o alcance da pesquisa. Este acrônimo, segundo Santos, Pimenta e Nobre[23], representa "P" o paciente, "I" a intervenção proposta, "C" comparação ou controle, e "O", o resultado. Através desta estratégia realizou-se a construção da pergunta e a busca de evidências na literatura possibilitando o estudo e a análise da produção do conhecimento acerca do estudo da arte em questão. A condução da revisão foi norteada pela pergunta: Qual a aplicabilidade da terapia floral em mulheres grávidas e puérperas publicados em trabalhos científicos?

Após a identificação dos elementos da pesquisa paciente e intervenção proposta – mulheres grávidas/puérperas e essências florais respectivamente, foram listados os termos relacionados de cada um dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e de assunto do Medical Subject Heading(MeSH) com seus sinônimos, verificados cada um dos MeSH na base de dados *Public/Publish Medline*(PubMed), e considerados os de maiores incidências em publicações. Detalhadamente esta triagem foi feita mediante comparação entre os termos MeSH semelhantes e o operador booleano 'OU' na base PubMed para verificar diferença no número de publicações que resulta – se a diferença é mínima ou nenhuma descarta-se o termo de menor número de incidência em publicações, visto tratar-se de duplicatas ou terem mínima relevância, se diferença é significativa caracterizando soma considera-se ambos termos. Não foram encontrados nas bases de dados termos relacionados e termos livres. O quadro abaixo organiza a seleção:

Quadro 1 – SELEÇÃO DE TERMOS

Elementos contidos na pergunta	Retirados da estrutura DECs/MeSH			Termos fora do vocabulário controlado
TERMO	DECs/MeSH*	Sinônimos	Termos relacionados	Termos livres
Termos relacionados à população Gestantes	●Gestantes /*Pregnant Women*	●Mulheres Grávidas ●Grávidas ●Mulher Grávida ●Parturiente ● Parturientes ◘*PregnantWomen* = 68332 ◘*Pregnancy* = 332940		
	●Período pós-parto/*PostpartumPeriod*	●Puerpério ◘*Period,Postpartum* = 27 ◘ *Postpartum* = 40668 ◘ *Puerperium* = 7855 ◘ *Postpartum Period*=6008	------	
Gravidez	Gravidez/*Pregnancy*	● Gestação ◘*Gestation* = 99151		

Termos relacionados à intervenção ou exposição Terapia Floral	● Essências florais/ *Floweressences*	Medicamentos Florais de Bach Essências Florais de Bach Florais de Bach ● Medicamentos Florais ● Medicamento Floral ● Essência Floral ● Remédio Emergencial de Bach ● Floral Emergencial de Bach ● Floral de Resgate de Bach ● Remédio de Resgate de Bach ● Remédio Floral ● Remédios Florais ● Sistema de Essências Florais ● Sistemas de Essências Florais ● Terapias Florais ● Terapia Floral ◘*Essences, Flower* = 18 ◘ *Bach Flower Remedies*= 15 ◘*Flower Remedies, Bac*h = 20	------	

Termos relacionados àcompara-ção.	Pessoas que não usaram os florais			
Resultado	Apresentado no quadro de resultados			

Fonte: Busca textual do autor nas bases de dados.

Quadro 2 - Termos sinônimos MeSH não selecionados

Termos DECs/MeSH	**Termos MeSH Sinônimos**
Período pós parto/*PostpartumPeriod*	PostpartumWomen = 2694; Women, Postpartum = 80
Essências florais/ *Floweressences*	Bach Rescue Remedy=1; Remedy, Bach Rescue=2 ;Rescue Remedy, Bach=2; Remedies, Bach Flower ; Bach Flowers=6 Flowers, Bach=6-Bach; Flower Essences=2; Essences, Bach Flower=3; Flower Essences, Bach=4

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 3 - Termos selecionados pela estratégia PICO

P	População	Gestantes e Puérperas	Pregnancy, Pregnant Women, Gestation, Postpartum, Period Postpartum e Puerperium;

I	Intervenção	Terapia Floral	Flower essences, Essences Flower, Flower Remedies Bach, Bach Flower, Bach Essence e Bach Flowers remedies.
C	Comparação	Mulheres que não usaram os florais	
O	Desfecho	Diminuição da sintomatologia decorrente das mudanças fisiológicas, melhores estratégias de enfrentamento; não apresentam efeitos secundários; uso em gestação, parto e puerpério sem embargos.	

Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir da seleção citada acima foi construída as chaves - os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior);*Web of Science*; Biblioteca Virtual em Saúde: BVS(BIREME); Scopus; PubMed e a base acadêmica Google Scholar para busca em literatura cinzenta, através dos termos DeCS e de assunto do MeSH.

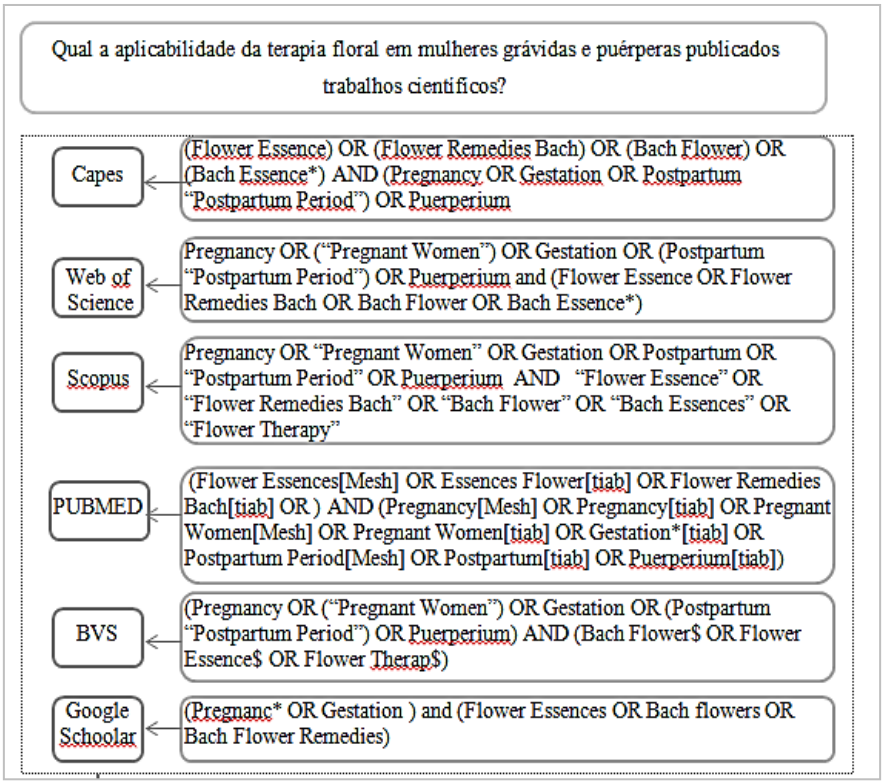
Quadro 4 – Chaves utilizadas em pesquisa nas bases de dados

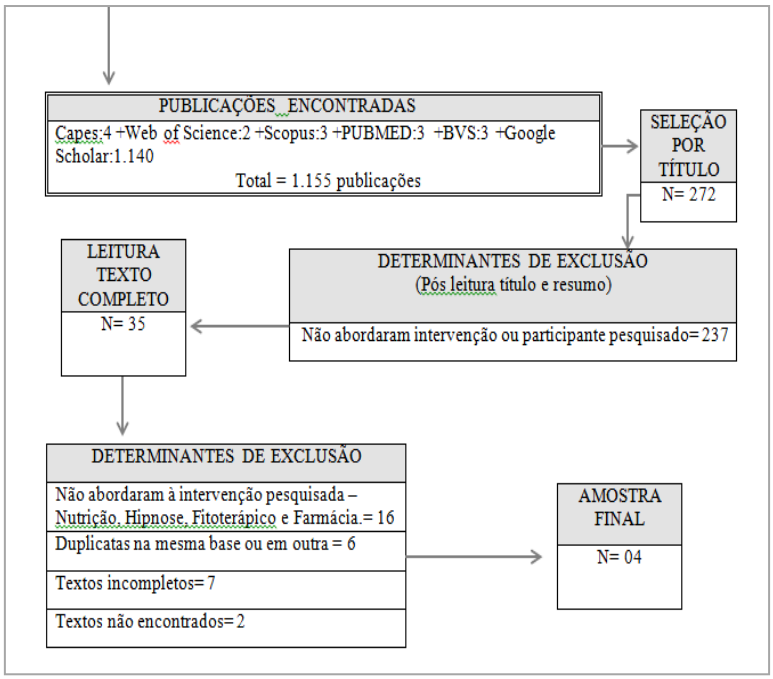
Base	**Chave utilizada**
CAPES	(Flower Essence) OR (Flower Remedies Bach) OR (Bach Flower) OR (Bach Essence*) AND (Pregnancy OR Gestation OR Postpartum "Postpartum Period") OR Puerperium
WEB OF SCIENCE	Pregnancy OR ("Pregnant Women") OR Gestation OR (Postpartum "Postpartum Period") OR Puerperium and(Flower Essence OR Flower Remedies Bach OR Bach Flower OR Bach Essence*)
SCOPUS	Pregnancy OR "Pregnant Women" OR Gestation OR Postpartum OR "Postpartum Period" OR Puerperium AND "Flower Essence" OR "Flower Remedies Bach" OR "Bach Flower" OR "Bach Essences" OR "Flower Therapy"
PUBMED	(Flower Essences[Mesh] OR Essences Flower[tiab] OR Flower Remedies Bach[tiab] OR) AND (Pregnancy[Mesh] OR Pregnancy[tiab] OR Pregnant Women[Mesh] OR Pregnant Women[tiab] OR Gestation*[tiab] OR Postpartum Period[Mesh] OR Postpartum[tiab] OR Puerperium[tiab])
GOOGLE SCHOLAR	(Pregnanc* OR Gestation) and (Flower essences OR Bach Flowers OR Bach Flower Remedies)
BVS	(Pregnancy OR ("Pregnant Women") OR Gestation OR (Postpartum "Postpartum Period") OR Puerperium) AND (Bach Flower$ OR Flower Essence$ OR Flower Therap$)

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 uso terapêutico das essências florais em gestantes ou puérperas disponíveis na Web na íntegra. Os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo; o uso das essências florais para outros fins que não os relacionados ao ciclo gravídico-puerperal; e duplicatas. Os artigos selecionados não tiveram a limitação de idiomas ou de data de publicação, visto o baixo número de publicações. A figura abaixo organiza o protocolo de busca seguido:

Figura1:





Tratou-se o presente estudo de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos. Por esta razão não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada às gestantes ou profissionais de saúde. Seu benefício poderá ser o de propiciar o aumento do conhecimento para a área da saúde, especificamente quanto à terapia floral em saúde perinatal.

RESULTADOS

A análise e sínteses dos resultados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva para a exposição do objeto explorado. A pesquisa captou 1.155 documentos no levantamento bibliográfico. Para a seleção primeiramente foram excluídas as que não contemplavam no seu título a intervenção em terapias complementares ou a própria terapia floral destinada a pacientes gestantes ou puérperas, como referido no objeto deste estudo, totalizando 272 publicações. Seguida da leitura dos resumos, foi selecionada 35 publicações. E verificando os determinantes de exclusão a amostra final constou de quatro artigos.

Das publicações da base CAPES, as quatro encontradas foram excluídas por não atenderem à intervenção pesquisada (abordavam nutrição e hipnose) e por apresentarem duplicatas; das publicações da Web of Science, foi incluso um artigo e um segundo foi excluído por tratar-se de uma duplicata; da base Scopus foram identificadas duas duplicatas e um documento apenas com o abstract; o PubMed apresentou as mesmas publicações da Scopus tendo havido assim as mesmas três exclusões; na base BVS foram

obtidos dois artigos válidos, e um terceiro que objetivava intervenção fora dos critérios (hand eczema).

Na base Google Scholar, das 1.140 publicações encontradas foram selecionadas 257 que declaravam a intervenção em terapias complementares ao paciente pesquisado neste estudo, no seu título. Deste elenco foram lidos os resumos verificando-se paciente e intervenção totalizando 20 publicações. Dois artigos não foram encontrados, cinco não disponibilizavam o texto completo, dois tratavam apenas do floral sem a aplicabilidade em sujeitos, nove artigos eram a respeito de plantas fitoterápicas e um último descrevia considerações de terapias complementares no âmbito da prática do profissional de farmácia. Apenas um artigo da base acadêmica foi selecionado para amostra final, e três das outras bases. Vale ressaltar que, como a terapia floral faz parte das terapias complementares, somente com a leitura do texto completo pode-se validar os artigos quanto ao paciente, intervenção e fundamentação no delineamento da pesquisa.

Quadro 5 - AMOSTRA DE ARTIGOS

Base	**Resultado**	**Nº de artigos encontrados**
CAPES	4	0
WEB OF SCIENCE	2	1
SCOPUS	3	0
PUBMED	3	0
BVS	3	2
GOOGLE SCHOLAR	1.140	1

Fonte: Elaborado pelo autor.

A amostra final foi composta por quatro artigos, publicados em 2014, 2009, 2007 e 2004, nos idiomas inglês, espanhol e alemão. Foram excluídos artigos que não atendiam ao sujeito da pesquisa; à terapia de intervenção; duplicatas; e textos incompletos. Quanto ao delineamento da pesquisa na amostra, verifica-se uma revisão de literatura e três pesquisas qualitativas primárias: um estudo de coorte de fase clínica, um estudo de coorte longitudinal e um ensaio clínico randomizado - com grupo controle e grupo comparativo. Toda a amostra se refere a artigos publicados em revistas científicas. Ainda foram

verificadas suas referências e elegidas cinco para busca do texto completo. Quatro destes artigos não estavam disponíveis nas bases de dados, apenas um foi encontrado e apresentava como tema as terapias complementares nos cuidados na gravidez e puerpério, mas não abordava, entre as terapias pesquisadas, a terapia floral.

Para a análise crítica dos estudos quanto ao rigor, credibilidade e relevância considerou-se a experiência dos autores. Não foi aplicado checklist eletrônico devido ao baixo número de publicações. Após a leitura e compreensão dos artigos, foi realizado o preenchimento do instrumento de coleta de dados para revisão integrativa de literatura. Foram extraídas as características de cada estudo em relação ao desenho de pesquisa, objetivos, base de dados, resultados e conclusão. O quadro organiza os dados dos artigos:

Quadro 6 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DO ARTIGO

Nº	**Base**	**Ano**	**Autor**	**Título**	**Objetivo**
A1	BVS	2007	MuñozSellés	Las flores de Bach em obstetrícia	Buscar evidências cien-tíficas
A2	BVS	2004	Gut, E; Melzer, J; Von Mandach, U; Saller, R.	NaturheilmittelwährendSchwangerschaft und Stillzeit. / [Natural remedies during pregnancy and lactation].	Levantar o uso de recursos naturais por mulheres enquanto grávida e em lactação em uma coletiva de pacientes na Suíça, bem como o espectro de drogas e medicamento.
A3	Web of Science	2014	Amie Aço; Jon Adams; David Sibbritt ; Alex Broom; Jane Frawley; Cindy Gallois;	Relationship between complementary and alternative medicine use and incidence of adverse birth outcomes: An examination of a nationally representative sample of 1835 Australian women	Descrever os efeitos das terapias complementares em mulheres que recorreram ao uso destas durante a gravidez
A4	Google Scholar	2009	M. Evans	Postdates pregnancy and complementary therapies	Explorar contribuição das técnicas de auto-ajuda e terapias

			complementares para gestação avançada.

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 7: ANÁLISE DE MÉTODOS DE ESTUDOS.

Nº	**Método**	**Resultado**	**Conclusões**
A1	Revisão bibliográfica em bases de dados	Foram encontrados 150 artigos de terapias alternativas; 20 artigos sobre essências florais, mas nenhum relacionado à obstetrícia.	Utilização sem embargos; não há evidência científica que comprove efeito placebo; não apresentam efeitos secundários; uso em gestação, parto e puerpério.
A2	Estudo de coorte de fase clínica.	Durante a gravidez 96% das mulheres usaram ao menos um remédio natural. Dados comparativos com outros países confirmam a tendência justificando novas pesquisas.	Esse estudo piloto mostra, com a condição de não ser uma Esse estudo piloto mostra, com a condição de não ser uma pesquisa representativa, que aparentemente uma grande parte das gestantes e lactantes na suíça consome remédios naturais. Portanto, é uma tarefa urgente coletar, peneirar e verificar experiências e dados de acordo. Esse estudo piloto mostra, com a condição de não ser uma pesquisa representativa, que aparentemente uma grande parte das gestantes e lactantes na suíça consome remédios naturais. Portanto, é uma tarefa urgente coletar, peneirar e verificar experiências e dados de acordo. Esse estudo piloto mostra, com a condição de não ser uma pesquisa representativa, que aparentemente uma grande parte das gestantes e lactantes na suíça consome remédios naturais. Portanto, é uma tarefa urgente coletar, peneirar e verificar experiências e dados de acordo. Esse estudo piloto mostra, com a condição de não ser uma pesquisa representativa, que aparentemente uma grande parte das gestantes e lactantes na Suíça consome remédios naturais. Portanto, é uma tarefa urgente coletar, peneirar e verificar experiências e dados de acordo.
A3	Estudo de Subgrupo de coorte longitudinal australiano, representativo do país. ALSWH	Mulheres em uso do flower remedies eram menos propensas a terem uma cesariana antes do início do trabalho de parto. Concluem ter evidencia limitada em relação às essências florais, mas com apenas uma pesquisa preliminar na população em geral foi encontrando diminuição do alto traço de ansiedade.	Os resultados enfatizam necessidade de mais pesquisas para avaliação da segurança e eficácia da CAM em mulheres grávidas, com foco particular nos resultados do nascimento.
A4	Ensaio clínico randomizado - com grupo	Do grupo Bach Floral Remedies, todos os nascimentos foram espontâneos e necessitaram de	A conclusão geral do estudo foi que a BFRs provavelmente resultou em menos ansiedade e melhores estratégias de enfrentamento.

	controle e grupo comparativo.	menos medicamentos, comparados aos outros dois grupos (controle e aconselhamento). Mas não pareceram influenciar o início do trabalho de parto.

Fonte: Elaborado pelo autor.

O estudo de revisão sistemática da literatura de bases científicas, e também da literatura cinzenta de monografias, aborda o uso dos florais de Bach no campo da obstetrícia. Descreve em sua análise e síntese dos trabalhos a impossibilidade de comprovação de efeito placebo associado à terapia floral, e também o uso das essências florais para os desconfortos próprios do período gestacional. Em termos gerais afirma a qualidade terapêutica devido ao padrão vibracional das flores, de modo que as essências por ressonância ajudam a corrigir os padrões em desequilíbrio na pessoa. Tem ação sobre o campo mental, emocional, físico e espiritual. Baseado nos conceitos de Bach onde critério de "curar a doença não deve ser a eliminação de sintomas, mas a mudança de perspectiva do sujeito" explicita protocolos de uso para o primeiro e terceiro trimestre, durante o processo de nascimento, adaptação às alterações que podem ocorrer quando o processo de nascimento não coincide com o plano de parto da mãe, abortos, gravidez não desejada, ameaças de partos prematuros. A recomendação pode se estender aos familiares, incluindo o recém-nascido. Observa efeito também quando aplicado sobre a pele para o desconforto perineal e hemorroidas.

O objetivo do estudo-piloto Naturheilmittel während Schwangerschaft und Stillzeit[15] era um primeiro levantamento sobre o uso de remédios naturais durante a gravidez e lactação, e dentre estes a terapia floral, num coletivo de pacientes na Suíça, assim como a investigação da gama de diferentes remédios e medicamento. De um grupo de 229 mulheres encaminhadas para uma clínica ginecológica e duas casas de parto, 151 participaram da pesquisa. Destas 76% devolveram um questionário validado após o período de amamentação. As perguntas diziam respeito a tratamento quanto a medicamentos alopáticos, procedimentos ou preparados da medicina complementar, ingestão de vitaminas e minerais, e segurança do uso de remédios naturais. Durante a gravidez, 96% das mulheres fizeram uso de pelo menos um remédio natural, especificamente 6% delas da terapia floral, e na maioria das vezes esses remédios naturais não foram recomendados ou receitados por médicos, mas foram aplicados por parteiras

ou amigos. Relatam ainda dois possíveis vieses: a abrangência do termo "remédio natural" e a restrição da pesquisa em apenas três instalações em áreas urbanas.

O estudo *Relationship between complementary and alternative medicine use and incidence of adverse birth outcomes* objetivou estudar os efeitos das terapias complementares em mulheres que recorreram ao uso destas durante a gravidez, e dentre estas a terapia floral. A amostra do estudo foi obtida através do Inquérito Longitudinal Australiano de Saúde da Mulher selecionada aleatoriamente a partir da base de dados nacional *Medcare*. Descreve que mulheres em uso do *flower remedies* eram menos propensas a terem uma cesariana antes do início do trabalho de parto, embora mais propensas a terem problemas emocionais; porém este achado de problemas emocionais pode não representar uma relação causal, mas sim refletir a busca à terapia floral a fim de amenizar a angústia associada à eventos adversos de gestações anteriores ou compensar a ausência de suas estratégias de sobrevivência usuais.. Sugerindo que as mulheres do estudo podem ter utilizado as terapias, como as essências florais, para prevenir complicações na gravidez e no parto, para menos intervenções, ou para equilíbrio emocional. Conclui ter evidencia limitada em relação às essências florais, mas com apenas uma pesquisa preliminar na população em geral foi encontrando uma redução no alto traço de ansiedade

O estudo *Postdates pregnancy and complementary therapies*[24] objetivou estudar a inclusão de terapias complementares numa perspectiva de regularizar a atividade hormonal e reduzir dos hormônios do estresse entre o período a termo e da data provável de parto, em conjunto com uma abordagem mais conservadora de cuidados para gravidez prolongada e não complicada. –qualidade da gravidez indicativa de prescrição médica de indução do trabalho de parto. Descreve o remédio floral de Bach (BFRs) feito de plantas não tóxicas e não interagente com a medicação convencional. Uma das pesquisadoras estudou um pequeno grupo de mulheres com mais de 40 semanas de gestação. Um grupo foi atribuído a administração de BFRs; outro grupo atribuído aconselhamento e um terceiro como grupo de controle. O tempo decorrido para trabalho não foi significativo, no entanto, o grupo BFR todos nasceram espontaneamente e necessitaram de menos medicamentos que os outros dois grupos. A conclusão geral do estudo foi que a BFRs provavelmente resultou em menos ansiedade, melhores estratégias de enfrentamento. Resultados positivos, mas relata não ter influenciado o início do trabalho.

Os destaques dos estudos estão para a eficácia do tratamento nos sintomas habituais das modificações próprias do período gestacional. Temas recorrentes foram relacionados à prevenção de complicações na gravidez e no parto a partir da ampliação de estratégias de enfrentamento nas mudanças emocionais secundárias do período; práticas de autocuidado e relação com autonomia.

As enfermeiras, *midwives* e parteiras sobressaem quanto aos profissionais que prescrevem e orientam o uso das essências florais às gestantes e puérperas. São profissionais com formações que consideram uma perspectiva mais integral para a assistência às mulheres na qualidade referida.

DISCUSSÃO

As relações entre saúde e indivíduo apresentadas revelam uma transição na concepção do cuidado pelos profissionais de saúde e o posicionamento das gestantes em um cuidado de si. Nesta relação, a saúde e bem estar são consideradas e empregadas para além das mensurações bioquímicas do corpo, o assim, provado de modo científico. De um modo geral descreve um cenário de referência fenomenológica disposto pela interpretação do indivíduo como realização corporal de uma existência[25].

A terapia floral traz uma proposta de reorganização dos fenômenos do corpo. Atuam no aspecto cognitivo ou na consciência do ser humano, e despertam no indivíduo as qualidades que estão ausentes ou carentes, possibilitando gradualmente o restabelecimento do seu equilíbrio[3], e, assim a possibilidade ressignificar seu estado corporal[4]. De atuação explicada pela física quântica (matéria – energia - consciência), se apresenta como uma favorável terapia complementar a ser utilizada em obstetrícia. A repercussão do uso desta ferramenta em cuidado evidenciou como possibilidade a redução da medicalização dos corpos e potencialização da autonomia das mulheres.

Está predominante na análise dos estudos o entendimento do uso das essências florais pelas gestantes em impulsionar um equilíbrio na unicidade do corpo. Demonstram que na terapia floral um remédio que não tem princípio ativo nos órgãos, pode contribuir para uma cascata natural de interação hormonal / fisiológica, diminuir a sintomatologia dos desconfortos mais habituais decorrentes das modificações fisiológicas, regular a atividade uterina, evitar procedimentos invasivos, proporcionar às mulheres uma experiência mais satisfatória durante o trabalho de parto e parto, entre outros.

Diante esses resultados alcançados, a mulher tem a possibilidade de inaugurar novas formas de relação consigo e com os outros, que se caracteriza como acréscimo de poder ou tomada do poder para si[26]– a condição de autonomia do indivíduo, neste caso, das mulheres - futuras mães e educadoras. Ademais, ao tempo que para potencializar fatores condicionantes da autonomia de gestantes e puérperas, através desta técnica de cuidado, requer profissionais também acrescidos de poder e comprometidos com a perspectiva de integralidade em saúde, assim como qualificados.

Os estudos apontaram as enfermeiras e *midewifes* como as profissionais promotoras e de suporte da autonomia destas gestantes, sendo a comunicação verbal e não verbal plano central do cuidado. Estes falam do fenômeno de desocultar, mostrar, desvelar, deixar vir à luz e zelar por eles como um conjunto de comportamentos[25]. Comunicação para além daquilo que nos chegam pelos órgãos dos sentidos. Um dos estudos mostra a busca de gestantes à terapias complementares como recursos de para modificar a escassez de estratégia atual para angústias (por exemplo, a prática de ioga para substituir o consumo de álcool)[27].

A partir dos resultados deste estudo percebe-se que a gestante e puérpera portadora de autonomia elege instrumentos operacionais sobre seu eu, pelos modos de subjetivação, configurando o cuidado de si[28]. São operações efetuadas pela mulher sobre a unicidade de seu corpo - pensamentos, conduta e crenças, sucedendo uma transformação de si mesma[28]. Nesse contexto a terapia floral se mostra como uma facilitadora do movimento de vir a ser em direção a uma virtude[4]. Ressalto, assim, a importância das práticas de si anteriormente ao cuidado de outro – especificamente, aqui, o recém-nascido.

De acordo com a teoria do apego, igualmente nomeada como teoria da vinculação, formulada por Bowlby (1969/1984),existe já no feto uma necessidade inerente do ser humano de formar laço afetivo. O conceito de apego materno-fetal (AMF) traduz a qualidade do cuidado[29] e disposição da mãe para a criança no seu interior; são comportamentos como adequação de uma dieta saudável, o evitar substâncias como fumo e álcool e diálogo com o bebê que apontam o zelo e comprometimento da mulher com sua gestação, demonstrando o estabelecimento, ou não, do vínculo afetivo. Sentimentos como a incapacidade de resposta, rejeição, negação, medo, ódio podem *a*fetar negativamente ao feto[3]. Tal movimento de vir a ser possibilitado, pelas essências florais, à gestante pode ajudar a construção da resiliência, cuidado de si e do bebê.

A segurança do uso por gestantes se justifica em as essências florais agirem por ressonância através de um método de informação e regeneração explicado pela física quântica[3]. Desse modo, ao ingerir o floral – o padrão vibracional dos vegetais influencia o processo de modificação ou o ajuste no campo cognitivo, e de consciência do indivíduo. É capaz de ampliar, modular ou emitir informações de um nível para outro, como efeito cascata. Mas esses métodos quânticos são caminhos possíveis segundo Penha[30] e a frequência vibracional da flor irá funcionar como uma onda de possibilidade à nossa consciência.

Nesse sentido pesquisas, que já acontecem através entidades de saúde, podem trazer diálogo e complementação entre ciências. Dessa forma, os estudos podem contribuir para a produção de pesquisas e conhecimentos de ferramentas, proporcionando subsídios para a melhoria dos cuidados de Enfermagem, nos quais as práticas e saberes biológicos e não biológicos interagem. E "[...]por que não conceber e pesquisar os fenômenos com um olhar transcendente à matéria, visto que ela já não mais se explica por si mesma e que o modelo mecanicista de conhecimento do mundo já não é mais suficiente? "[31]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o objetivo específico de investigar nas bases de dados eletrônicas a aplicabilidade da terapia floral em mulheres no período gravídico-puerperal observa-se que a administração desta terapia, pelo profissional de saúde, deve se orientar por princípios de humanização, integralidade e garantia de direitos humanos. Todos os estudos descrevem o uso do floral para adquirir melhores estratégias de enfrentamento das mudanças inerentes ao ciclo gestacional, e mostram resultados positivos na proposta de mudanças emocionais secundárias.

A busca pela redução de riscos, e a adoção de comportamentos saudáveis evidenciou a autonomia das mulheres. E por consequência desta, benefícios ao feto e indivíduo em formação. E devido as atuais balizas de metodologia concluem ser evidências frágeis, mesmo com resultado positivo ao diminuir a sintomatologia habitual das modificações fisiológicas, contribuir para uma cascata natural de interação hormonal / fisiológica, reduzir a medicalização dos corpos e potencializar a autonomia das mulheres.

A escolha da revisão bibliográfica sistemática como metodologia foi eficaz para responder ao objetivo e a identificação da lacuna que aponta a necessidade de pesquisa

com delineamentos que desenvolvam evidências dentro da concepção integralista, referente à temática pesquisada.

REFERÊNCIAS

1- Forbes HAW, Selected Individual Therapies; em Bannerman et al., Traditional Medicine and Health Care Coverage, World Health Organization – WHO, 1983.
2- Borges MR, Madeira LM, Azevedo VMGO. As práticas integrativas e complementares na atenção à saúde da mulher: uma estratégia de humanização da assistência no Hospital Sofia Feldman. Rev Min Enferm. 2011; 15(1): 105-13.
3- Sellés EM. Las flores de Bach en obstetricia. Matronas Prof. 2007; 8 (2): 20-25.
4- Grillo M. Repertório das Essências Florais Filhas de Gaia. Rio de Janeiro: M. Grillo, 2001.
5- Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
6- Fleck MPA, Borges ZN, Bolognesi G, Rocha NS. Desenvolvimento do WHOQOL, módulo espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais. Rev Saúde Pública. 2003; 37(4): 446-55.
7- Arrieira ICO, Thofehrn MB, Milbrath VM, Schwonke CRGB, Cardoso DH, Fripp JC. O sentido da espiritualidade na transitoriedade da vida. Esc Anna Nery. 2017; 21(1): 1-6.
8- Lama D. Uma ética para o novo milênio. Rio de Janeiro: Sextante, 2000.
9- Coutinho EC, Silva CB, Chaves CMB, Nelas PAB, Parreira VBC, Amaral MO, et al. Mudanças no Estilo de Vida Provocadas pela Gravidez e Parto. IAIQ2014. 2015; 2: 382-387.
10- BRASIL, Agência Nacional de Saúde Suplementar. O modelo de atenção obstétrica no setor de Saúde Suplementar no Brasil: cenários e perspectivas/ Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rio de Janeiro: ANS, 2008.
11- BRASIL. VIII Conferência Nacional de Saúde: relatório final. Brasília: Ministério da Saúde. 1986
12- 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. – 6. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.
13- Mann JM, Gostin L, Gruskin S, Brennan T, Lazzarini Z, Fineberg HV. Health and human rights. Health Hum Rights. 1994; 1(1): 6-23.
14- Boulos M. Infecções e emoções. Rev Med (São Paulo). 2014; 93(2): 56-62.
15- Martin VB, Angelo M. Significado do conceito de saúde na perspectiva de famílias em situação de risco social. Rev Latino-am Enf. 1998; 6(5): 45-51.

16- LUZ MT. Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX. Physis. 2005; 15(supl 1): 145-176.
17- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
18- Barnard J. Um guia prático para os remédios do Dr. Bach. São Paulo: Pensamento, 1979.
19- Neves LCP. A integralidade na terapia floral e sua possibilidade de inserção no sistema único de saúde. [Tese (Mestrado)]. Sâo Leopoldo: Universidade do Vale do Rio dos Sinos; 2007.
20- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. OFÍCIO SVS/GABIN/ Nº479/98.
21- Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. Rev min enferm. 2014; 18(1): 09-11.
22- BRASIL. Ministério da Saúde. Práticas Integrativas e Complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica. Cadernos da Atenção Básica. N 31. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
23- SANTOS, CMC; PIMENTA, CAM; NOBRE, MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, Junho 2007.
24- EVANS, M. Postdates pregnancy and complementary therapies. Complementary Therapies in Clinical Practice, Volume 15, Issue 4 , 220 – 224
25- Feijoo AMLC, Mattar CM. A desconstrução da psicossomática na análise existencial de Heidegger e Boss. Rev. latinoam psicopat fund. 2015; 18(4): 651-662.
26- Pereira ALF, Bento AD. Autonomia no parto normal na perspectiva das mulheres atendidas na casa de parto. Rev RENE. 2011; 12(3): 471-477.
27- Steel A, Adams J, Sibbritt D, Broom A, Frawley J, Gallois C. Relationship between complementary and alternative medicine use and incidence of adverse birth outcomes: an examination of a nationally representative sample of 1835 Australian women. Midwifery. 2014; 30(12): 1157-65.
28- VEIGA, A. O terceiro domínio: o ser-consigo. In: Veiga-Neto A. Foucault e a Educação. Belo Horizonte: Autêntica; 2003. p. 95-104.
29- Saviani-Zeoti F, Petean EBL. Apego materno-fetal, ansiedade e depressão em gestantes com gravidez normal e de risco: estudo comparativo. Estud psicol. 2015; 32(4): 675-683.
30- PENHA, RM; SILVA, MJP. Do Sensível ao Inteligível: novos rumos comunicacionais em saúde por meio do estudo da Teoria Quântica. Rev**.** esc. Enferm. USP, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 208-214, Mar. 2009
31- PENHA, RM; SILVA, MJP. Significado de espiritualidade para a enfermagem em cuidados intensivos. Textocontexto - enferm., Florianópolis, v. 21, n. 2, p. 260-268, Junho 2012 .

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

O Uso de Trombolíticos no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: Uma Revisão de Literatura

The Use of Thrombolytics in Ischemic Vascular Stroke: A Literature Review

Rafaella D. P. T. Apolônio

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Mário Castro C. Alvarez

Co-orientadora: Profª Drª Erika C. O. Naliato

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) é um quadro agudo, que resulta da restrição à irrigação sanguínea ao cérebro, causando déficit neurológico súbito, ocasionado por isquemia ou hemorragia do sistema nervoso central, com duração maior que 24 horas. Está situado entre as principais causas de óbito no Brasil e é a maior causa de incapacidade física permanente no mundo. O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) representa aproximadamente 85% dos casos de AVC, sendo o principal alvo terapêutico.

Objetivo: Realização de uma revisão de literatura onde será discutido o uso dos trombolíticos em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico.

Métodos: Revisão de literatura que utilizou artigos encontrados nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs, Scientific Eletronic Library Online, EBSCO, Google Acadêmico, além de consulta ao Harrison Tratado de Medicina Interna.

Resultados e Conclusões: A trombólise endovenosa é o tratamento básico do AVCi agudo, objetivando restaurar o fluxo sanguíneo para a região de penumbra isquêmica, evitando lesão definitiva. Quando realizada em tempo hábil e em pacientes elegíveis, reduz consistentemente a morbimortalidade. Outras terapias estão sendo desenvolvidas com o intuito de aumentar a janela terapêutica, reduzir as possíveis complicações, além de abordar melhor a oclusão de acordo com a sua localização e volume, para abranger uma quantidade maior de pacientes e obter resultados mais satisfatórios.

Descritores: Acidente vascular cerebral, Isquemia cerebral, Terapia Trombolítica

Abstract

Introduction: Stroke is an acute condition resulting from restriction of blood supply to the brain, causing sudden neurological deficit due to central nervous system ischemia or haemorrhage that lasts longer than 24 hours. It is among the leading causes of death in Brazil, and is the largest cause of permanent physical disability in the world. Ischemic stroke represents approximately 85% of stroke cases, being the main therapeutic target.

Aims: A review of the literature in which the use of thrombolytics in patients with ischemic stroke will be discussed.

Methods: Literature review that used articles found in PubMed, Medline, Lilacs, Scientific Electronic Library Online, EBSCO, Google Scholar, in addition to the Harrison's Internal Medicine.

Results and Conclusions: Intravenous thrombolysis is the basic treatment of acute stroke, aiming at restoring blood flow to the region of ischemic penumbra, avoiding definitive lesion. When performed in a timely manner and in eligible patients, it consistently reduces morbidity and mortality. Other therapies are being developed to increase the therapeutic window, reduce possible complications, and properly address the occlusion according to its location and volume, cover a larger number of patients and obtain more satisfactory results.

Keywords: Stroke, Brain Ischemia, Thrombolytic Therapy

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é um quadro agudo, que resulta da restrição à irrigação sanguínea ao cérebro, causando déficit neurológico súbito, ocasionado por isquemia ou hemorragia do sistema nervoso central, com duração maior que 24 horas. Está situado entre as principais causas de óbito no Brasil, variando entre a primeira e a terceira colocações de acordo com o ano e o Estado da federação. É a maior causa de incapacidade física permanente no mundo. Sua incidência aumenta com a idade, afetando em sua maioria indivíduos a partir dos 65 anos.[1,2,3,4,5]

O AVC isquêmico (AVCi) é caracterizado por déficit neurológico, devido a deficiência de suprimento sanguíneo ao cérebro. Representa aproximadamente 85% dos casos de AVC, sendo o principal alvo para o desenvolvimento de terapêuticas que visem controlar essa alta morbimortalidade.[3,4,6]

O AVC é considerado uma emergência médica. Para obter sucesso em seu tratamento, faz-se necessário educar as pessoas para reconhecerem os sinais e sintomas e buscar assistência médica o mais rapidamente possível, além de treinar profissionais de saúde, principalmente aqueles que prestam assistência em ambulâncias e na urgência, para diagnosticar e manejar adequadamente esses doentes, bem como adequar a estrutura das instituições de saúde para o atendimento emergencial.[7]

Todo caso de AVC deve ser considerado como potencial recebedor de tratamento trombolítico. Portanto, a avaliação da neuroimagem é fundamental nesse processo, uma vez que seleciona os casos indicativos da terapêutica, além de apontar o melhor método para cada caso, sendo necessária a participação de especialistas experientes.[7,8]

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo é a realização de uma revisão bibliográfica, onde será discutido o uso dos trombolíticos em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, que são os principais modificadores da história natural da doença.[4]

3. MÉTODO

Esse estudo foi executado através da pesquisa de referências bibliográficas em bases de dados como: PubMed, Medline, Lilacs, Scientific Eletronic Library Online, EBSCO, Google Acadêmico, além de consulta ao Tratado de Medicina Interna (Harrison).

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Acidente Vascular Cerebral

O AVC é definido como uma lesão neurológica vascular aguda, que desenvolve um quadro clínico súbito, por distúrbios locais e globais da função cerebral, com duração maior que 24 horas. Quanto à etiologia, pode ter, preferencialmente, origem hemorrágica ou isquêmica.[5]

O AVC hemorrágico (AVCh) ocorre em menor proporção, cerca de 15% dos casos, por sangramento intraparenquimatoso (10%) ou subaracnóide (5%), desenvolvendo sinais clínicos devido a efeito de massa sobre as estruturas neurais.[3,9,10]

O AVC isquêmico pode ser classificado principalmente em: cardioembólico, quando a fonte emboligênica é o coração, geralmente com fibrilação atrial não reumática, estando também relacionado com infarto agudo do miocárdio, valvas protéticas, cardiopatia reumática e miocardiocapia isquêmica; embólico arterio-arterial, quando a fonte emboligênica é uma placa aterosclerótica instável que pode embolizar para artérias intracranianas; e de pequeno vaso (lacunar), quando ocorre infarto após a oclusão de pequenas artérias perfurantes encefálicas. Os sintomas neurológicos ocorrem em segundos, por falta de glicogênio para os neurônios o que resulta em deficiência energética precoce. Se a oclusão persistir por mais do que alguns minutos, acontece o infarto e por consequência morte do tecido cerebral.[10]

Os sinais clínicos podem manifestar-se por hemiplegias, hemiparesias ou paresias, variando de acordo com o local acometido, o tamanho da lesão e a circulação colateral desenvolvida. Em geral, os pacientes acometidos pelo AVC podem apresentar inabilidades sensitivas, sensoriomotoras e de compreensão. O comprometimento de um hemisfério cerebral gera manifestações no corpo contralateral. Quando o comprometimento é dos nervos cranianos, as manifestações ocorrem do mesmo lado da lesão.[5]

Algumas patologias podem simular o AVC, por se manifestarem de forma súbita com sintomas neurológicos, como crise epiléptica, tumor intracraniano, enxaqueca e encefalopatia metabólica.[10]

Crises epilépticas podem ser afastadas de forma razoável, com a história clínica do paciente, ao ser relatado por um observador, que não houve atividade epiléptica no início do quadro. Todavia, crises parciais complexas podem aparentar um AVC.[10]

Os tumores podem se manifestar agudamente por hemorragias, crises epilépticas ou hidrocefalia.[10]

A enxaqueca pode parecer isquemia cerebral, mesmo em pacientes sem história prévia. Seu diagnóstico torna-se mais confiável quando o transtorno cortical transcende fronteiras vasculares ou quando ocorrem sintomas típicos como escotomas cintilantes, mas, apesar disso, é de difícil definição até que ocorram vários episódios sem sintomas residuais e ressonância nuclear magnética apresentar-se normal.[10]

As encefalopatias metabólicas se manifestam, de forma geral, com flutuação do estado neurológico sem achados focais, mas pacientes com febre ou sepse podem apresentar hemiparesia que melhora com a resolução do quadro.[10]

4.2 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O AVCi é causado por obstrução vascular localizada, que interrompe a oxigenação e a disponibilidade de glicose ao cérebro, prejudicando os processos metabólicos no território envolvido. O tecido cerebral não possui reservas energéticas, sendo totalmente dependente da circulação sanguínea, para manter o seu metabolismo basal.[11]

Por definições clínicas convencionais, quando o quadro neurológico dura mais que 24 horas, é considerado AVCi, quando tem duração inferior a 24 horas, é considerado Ataque Isquêmico Transitório (AIT).[12]

Determinar a causa do AVCi geralmente não modifica o tratamento, mas reduz as taxas de recorrência. Deve-se atentar, particularmente, à fibrilação atrial e à aterosclerose das carótidas que são situações que tem prevenção secundária comprovada.[10]

Quanto à etiologia, o AVCi pode ser classificado em:[10,13]

- Cardioembólico - responde por aproximadamente 20% de todos os AVCi e está relacionado com cardiopatia, mais especificamente com embolia de material formado na parede do átrio, ventrículo ou valvas cardíacas esquerdas. Esses êmbolos se acomodam frequentemente na artéria cerebral média (ACM), na artéria cerebral posterior (ACP) ou nos seus ramos. As suas principais causas são fibrilação atrial (mais comum), infarto agudo do miocárdio, valvas protéticas, cardiopatia reumática e miocardiopatia isquêmica.[10]

- Embólico Artério-Arterial – compreende a formação de trombos em placas ateroscleróticas que podem embolizar para artérias intracranianas. O processo aterosclerótico ocorre com maior frequência na bifurcação da artéria carótida comum e na carótida interna proximal. Outra condição que causa AVCi, é a aterosclerose intracraniana ou por trombose *in situ*.[10]

- De Pequenos Vasos (Lacunar) – corresponde a 20 % do total de AVC. Ocorre pela obstrução aterotrombótica ou lipoialinótica de ramos das artérias cerebral média, comunicantes anterior e posterior, basilar e vertebrais.[10]

- Outras etiologias determinadas – são pacientes que possuem achados clínicos e exames de imagem evidenciando AVCi, independente do tamanho ou da localização. Exames diagnósticos são capazes de revelar a patologia de base. São exemplos desse grupo: vasculopatias não-ateroscleróticas, distúrbios de hipercoagulabilidade, anemia falciforme, displasia fibromuscular, e drogas.[10,13]

- Causas indeterminadas – quando o fator desencadeante não consegue ser determinado com confiança. Nesta categoria se enquadram pacientes que não têm uma causa provável, apesar de uma avaliação extensa; ou ainda, pacientes que nenhuma causa foi encontrada, porém

com uma avaliação superficial. Inclui também pacientes com duas ou mais causas potenciais, todavia, sem encerrar um diagnóstico.[13]

4.3 Fatores de Risco

Identificar os fatores de risco é importante para controlar e assim reduzir os índices de AVC. Evitar tanto um primeiro episódio, como taxas de recorrência e letalidade.[14]

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para o AVC, sendo a pressão sistólica isolada mais preditiva que a diastólica.[14]

O *Diabetes Mellitus* é um fator de risco independente, estando relacionado à doença aterosclerótica, desenvolvendo AVC aterotromboembólico, em especial, e associado a outros fatores de risco como hipertensão e dislipidemia.[12,14]

O risco em relação ao tabagismo abrange todas as idades, raças, etnias e ambos os sexos, estando envolvido com alteração na dinâmica do sangue e estenose vascular.[12]

A dislipidemia tem forte correlação com as doenças vasculares, principalmente quando associada ao diabetes, que tem forte correlação também com HAS. Sua relação direta, ainda não está tão bem estabelecida. [6,12]

Outros fatores de risco incluem: idade avançada, fibrilação atrial, obesidade, sedentarismo e consumo abusivo de álcool, uso de anticoncepcional oral e migrânea. [12,14]

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico do AVCi é obtido através de neuroimagem, por médico experiente que reconheça os critérios de exclusão para o uso dos trombolíticos.[3]

A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste é crucial na avaliação emergencial de um paciente com AVCi. Detecta aproximadamente 90-95% de hemorragias subaracnóides, cerca de 100% de hemorragias intraparenquimatosas, além de excluir causas não vasculares de sintomas neurológicos. Deve ser realizada dentro de 25 minutos após a admissão e interpretada nos 20 minutos que se seguem, em pacientes com indicação de terapia

trombolítica. É um método suficiente, rápido e disponível na maioria das emergências. Necessita de treinamento específico para reconhecer os sinais e determinar a extensão real do acometimento neurológico.[15]

A ressonância magnética (RM) do crânio possui maior sensibilidade para identificar a área isquêmica, aproximadamente 35 minutos após o início dos sintomas. Tem utilidade maior no AVC de circulação posterior, nos lacunares, em pequenos infartos corticais e quando há dúvida diagnóstica. As técnicas ponderadas em difusão e perfusão são importantes na detecção da penumbra isquêmica, que é a discordância entre o status bioenergético cerebral e o status hemodinâmico. Auxilia na decisão terapêutica, quando há persistência da penumbra isquêmica podendo aumentar a janela temporal da trombólise ou quando não se sabe o tempo de início dos sintomas. A realização da RM não deve atrasar o uso do trombolítico, portanto deve ser realizada em tempo hábil.[4,15]

4.5 Conduta no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O tratamento do AVC deve ser guiado por um neurologista. Na emergência, requer inicialmente avaliação das funções vitais (ABC) e suporte básico. É essencial aventar diagnósticos diferenciais, sendo o AVC o principal diagnóstico diferencial quando se trata de déficit neurológico de início súbito. [15]

A conduta terapêutica direcionada para o tipo de AVC deve ser realizada em 60 minutos da admissão ao serviço hospitalar. Devem ser desenvolvidos e aplicados protocolos escritos integrados e multiprofissionais para atender casos suspeitos de AVC. As escalas de avaliação clínica e neurológica auxiliam na evolução e na terapia.[15,16]

Uma TC de crânio sem contraste deve ser realizada rapidamente para direcionar o tratamento da fase aguda, diferenciando o AVCi do AVCh. Um quadro de PA mais elevada, que piora após o início e onde há depressão neurológica mais significativa, tem maior relação com hemorragia. Por outro lado, um quadro que se inicia com déficit máximo ou atenua, fala mais a favor de isquemia. [10]

Exames laboratoriais devem ser solicitados com a finalidade de eliminar diagnósticos diferenciais e auxiliar no tratamento. Devem estar prontamente disponíveis e não atrasarem a terapia trombolítica. Os exames são: hemograma, coagulograma, glicemia, hemoglobina

glicosilada (em casos de hiperglicemia), ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria arterial, bem como eletrocardiograma (ECG) e enzimas cardíacas. Outros exames podem ser solicitados, conforme a necessidade.[15]

O paciente deve estar com monitoração cardiovascular não invasiva; a saturação de oxigênio deve ser avaliada de preferência com oxímetro de pulso; caso haja necessidade, a suplementação de oxigênio deve ser realizada, para manter a saturação acima ou igual a 95%; a assistência ventilatória deve ser considerada em pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou sintomas sugestivos de AVCi de tronco encefálico.[15]

A hidratação deve ser realizada com soluções isotônicas, e o volume administrado deve ser individualizado, de acordo com a hidratação inicial e possíveis comorbidades.[15]

Em relação aos níveis glicêmicos, é importante diferenciar se a situação clínica do paciente decorre de AVC ou hipoglicemia, que pode gerar um quadro parecido. Nesses casos, se for hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dL), esta deve ser prontamente corrigida. Já níveis hiperglicêmicos estão relacionados com pior prognóstico e devem ser corrigidos com insulina, visando uma glicemia em torno de 80 a 140 mg/dL.[15]

É indicativo reduzir a pressão arterial (PA) quando estiver associada a hipertensão maligna, isquemia miocárdica ou se o paciente tiver indicação à terapia trombolítica e a PA estiver elevada, esta deve ser cuidadosamente reduzida para níveis abaixo de 185 mmHg para a pressão sistólica, e abaixo de 110 mmHg para a pressão diastólica, devendo ser mantida durante pelo menos as primeiras 24 horas, uma vez que a PA elevada está relacionada a aumento do risco de hemorragia.[10,15,16]

A temperatura axilar deve ser mantida abaixo de 37,5ºC, caso haja necessidade, podem ser administrados antipiréticos, como acetaminofeno e dipirona e resfriamento corporal. Quadro de hipertermia deve ser investigado e tratado, pois se relaciona com desfecho neurológico deficiente, uma vez que pode estar associado a uma causa de AVC (endocardite infecciosa), ou a complicação do próprio evento.[10,15,16]

O paciente com AVC necessita iniciar precocemente o processo de reabilitação, que inclui fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia. Objetiva auxiliar na recuperação, através de procedimentos individualizados, progressivos e seguros. Previne as complicações

provenientes da restrição ao leito (pneumonia, TVP e embolia pulmonar, escaras de decúbito e contraturas musculares) e estimula a superar o déficit.[10]

4.6 Trombolíticos

Na década de 50, os trombolíticos começaram a ser usados no tratamento do AVCi, porém sem sucesso. Esse insucesso em muito se deveu à ausência da TC, o que levou alguns pacientes com hemorragia intracraniana a serem tratados com trombólise.[4]

Zivin et. al. demonstraram, em 1985, que o alteplase (rt-PA) promoveu recanalização arterial em estudos experimentais com ratos. A partir daí, houve um entusiasmo na sociedade médica, no sentido de encontrar um tratamento que fosse seguro e eficaz, com mínimos efeitos colaterais.[4]

A estreptoquinase foi o primeiro trombolítico utilizado em humanos. Vários estudos foram realizados, mas obtiveram resultados insatisfatórios, com altos índices de hemorragias intracranianas sintomáticas e altíssima mortalidade. Estudos como o *Multicenter Acute Stroke Trial-Europe* (MAST-E), o *Australia Streptokinase* (ASK) e o *Multicenter Acute Stroke Trial-Italy* (MAST-I) tiveram que ser encerrados precocemente por causa desses eventos adversos. Diversos aspectos contribuíram para esse insucesso, como a janela temporal, a falta de rigor nos critérios de inclusão e, ainda, a ausência de escalonamento prévio da dose de estreptoquinase utilizada.[4]

Na década de 80, estudos começaram a ser realizados com o rt-PA tendo como finalidade determinar a dose segura e o tempo ideal no AVCi. Esses estudos ajudaram a fundamentar o ensaio *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), primeiro grande estudo randomizado, que foi um marco histórico no tratamento do AVCi. A partir daí, em 1996, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso endovenoso do rt-PA nos Estados Unidos, dentro da janela de três horas após o início dos sintomas.[4,9]

Outros estudos foram realizados com o rt-PA, objetivando o uso da droga numa janela superior a três horas. O primeiro grande estudo multicêntrico, duplo-cego, foi o *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS), que comparou o uso do rt-PA com o placebo. Os resultados não entusiasmaram, pois não ocorreram diferenças significativas nos resultados das variáveis analisadas, além de haver diversas violações de protocolo.[4]

Para excluir essas violações, foi elaborado outro estudo, multicêntrico, duplo-cego,randomizado e não-angiográfico, ECASS II, que avaliou homens e mulheres entre 18 e 80 anos de idade com diagnóstico clínico de AVCi moderado a grave quanto a eficácia e segurança do uso de rt-PA em até seis horas da instalação dos sintomas, na dose de 0,9 mg/kg. Os resultados não confirmaram o benefício estatístico da alteplase, mas, apesar do aumento do risco de hemorragia intracraniana, chegou-se à conclusão de que a trombólise com rt-PA, em pacientes selecionados, na dose de 0,9 mg/kg, pode levar a uma melhora clínica relevante.[4,17]

Mais recentemente, foi realizado outro estudo, o ECASS III, no qual confirmou a eficácia e segurança do uso do rt-PA, na dose padrão de 0,9 mg/kg, na janela temporal compreendida entre 3 e 4,5 horas. No entanto, esse aumento não poderia motivar atrasos na terapêutica, já que os resultados são melhores, quão menor for o tempo para o início do tratamento.[18]

A trombólise é um procedimento que tem por finalidade destruir o trombo e restaurar rapidamente o fluxo sanguíneo às áreas de tecido neuronal comprometidas e disfuncionais, porém com grande capacidade de recuperação.[4]

Depois do AVCi, aparecem áreas necróticas transpostas por áreas não necróticas, isquêmicas, também chamadas de penumbra isquêmica, que são compostas por neurônios que podem ser recuperados com a abertura do vaso acometido. Estudos evidenciaram que a viabilidade desta região é bastante variável, visto que pode ter duração de cinco horas ou se prolongar por até 48 horas, o que permitiu ampliar a janela terapêutica.[19]

4.7 Trombólise Endovenosa

A trombólise endovenosa com o ativador tissular de plasminogênio recombinante (rt-PA), é o tratamento padrão no AVCi agudo. Para ser infundido, devem ser colocados dois cateteres intravenosos periféricos. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg, tendo como dose máxima 90 mg. A administração é feita com 10% da dose em bolus intravenosa em 1 minuto, e o restante ao longo de 60 minutos, por bomba infusora.[20]

O paciente deve ser monitorado por pelo menos 24 horas, em leito específico para AVC, na emergência ou em Unidade Especializada em AVC, onde devem ser acompanhados o status neurológico, os sinais vitais e evidências de complicações hemorrágicas.[20]

Antitrombóticos não devem ser utilizados nas primeiras 24 horas pós-procedimento, assim como não podem ser realizados procedimentos como cateterização venosa central, punção arterial e passagem de tubo nasoentérico. A cateterização vesical só deve ser feita após 30 minutos da trombólise. Exame de neuroimagem (TC ou RM) é recomendado nas primeiras 24 horas.[20]

Devem ser discutidos com os familiares ou cuidadores legais os prós e contras do tratamento, e o consentimento deve ser relatado por escrito no prontuário do paciente.[20]

Existem critérios para a administração do rt-PA; são eles:[20]

- Critério de inclusão: história de AVCi em qualquer território cerebrovascular; possibilidade de iniciar a administração do rt-PA até 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas (se o quadro for observado ao acordar, considerar o último horário que o paciente foi visto normal); nenhum indício de hemorragia na TC ou RM e idade superior a 18 anos.[20]

- Critério de exclusão: uso de anticoagulantes orais e tempo de protrombina (TP) superior a 15 segundos (INR > 1,7); uso de heparina nas últimas 48 horas e tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa) prolongado; história de AVCi ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses; história de hemorragia intracraniana ou malformações cerebrovasculares; hipodensidade de mais de um terço do território da artéria cerebral média na TC de crânio; Pressão sistólica ≥ 185 mmHg ou pressão diastólica ≥110 mmHg (em três medidas intervaladas por 10 minutos) refratária ao uso de anti-hipertensivos; resolução rápida e completa dos sinais e sintomas antes da administração do trombolítico; déficit neurológico leve (sem deterioração funcional significativa); cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo nas últimas duas semanas; punção arterial em local incompressível nos últimos sete dias; glicemia < 50 mg/dl com resolução dos sintomas após o quadro de hipoglicemia; evidência de endocardite, êmbolo séptico ou gravidez; história de sangramento geniturinário ou gastrointestinal nas últimas 3 semanas ou história de varizes esofágicas; coagulopatia (tempo de protrombina prolongado [INR < 1,7],PTTa prolongado ou plaquetas < 100 mil / m^3), infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses; suspeita de hemorragia subaracnoidea ou dissecção aórtica aguda.[20]

As complicações hemorrágicas costumam ocorrer nas primeiras 24 horas. Deve-se ficar alerta para quadros de deterioração neurológica, náuseas, vômitos, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência e para o aumento súbito da PA. Na suspeita de hemorragia, interromper a

infusão do rt-PA; infundir cristaloides através de dois acessos venosos periféricos; realizar TC de crânio para confirmar o sangramento; solicitar hematócrito, TP, PTTa, plaquetometria e fibrinogênio; infundir seis a oito unidades de criopreciptado (se houver disponibilidade) ou duas a três unidades de plasma fresco. Repetir o criopreciptado, se fibrinogênio estiver baixo; dar plasma fresco, se TP ou PTTa estiverem alterados e infundir seis a oito unidades de plaquetas, se as mesmas estiverem baixas. Caso necessário, infundir glóbulos vermelhos para obtenção de hematócrito adequado. Fluidos e agentes vasoativos devem ser administrados para tratar a hipotensão. Deve-se considerar a necessidade de consulta neurocirúrgica e hematológica em caso de hemorragia cerebral, e avaliar a possibilidade de reiniciar a terapêutica trombolítica em casos onde não ficou evidenciado sangramento à TC.[20]

Outra complicação que pode ocorrer, em menor escala, é o angioedema orolingual, sendo responsável por aproximadamente 5% dos casos, em pacientes com infarto do córtex insular e frontal, relacionado com o uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). No geral, é um quadro benigno, mas que necessita de atenção para o seu rápido manejo.[20]

4.8 Trombólise Intra-arterial

A terapia trombolítica intra-arterial é um método alternativo à trombólise endovenosa. Apresenta alguns benefícios, como maior acúmulo do trombolítico no local com utilização de menor dosagem, uso em pacientes que possuem contraindicação ao método endovenoso, aumento da janela terapêutica e uma maior taxa de restauração do fluxo. Possui, entretanto, o inconveniente de exigir um maior tempo para o início do procedimento.[19,20]

É útil no AVCi com oclusão de grandes vasos intracranianos, como ACM, carótida interna ou artéria basilar. A obstrução desses vasos se relaciona a coágulo de grande volume que frequentemente não é destruído somente com a terapia trombolítica endovenosa.[10]

Deve ser administrado em até seis horas do início dos sintomas, e o rt-PA é o trombolítico de escolha, apesar de não ter aprovação do FDA. O procedimento, para ser realizado, necessita de centro especializado, com intervencionistas experientes e acesso precoce ao laboratório de hemodinâmica. A dose de rt-PA intra-arterial não está bem estabelecida.[16,20]

A trombólise endovenosa não deve ser adiada em favor da terapia intra-arterial, nos pacientes elegíveis. As taxas de bons resultados clínicos são tempo dependentes, assim como na rt-PA endovenosa.[20]

4.9 Trombólise Combinada Endovenosa (EV) e Intra-arterial (IA)

O intuito desse procedimento é combinar a rapidez e a facilidade da terapia EV com os altos índices de recanalização e resultados satisfatórios da terapia IA. Essa abordagem pode ser vantajosa em Infartos da circulação proximal com trombos volumosos, onde a terapia EV sozinha pode não resolver.[16,20]

4.10 Trombólise Mecânica

Apenas pequena parcela de pacientes é beneficiada pela terapia endovenosa para o AVCi, o que se deve à janela temporal curta e pelos possíveis efeitos adversos. Isso impulsiona o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos, com a finalidade de abranger mais pacientes e atingir melhores resultados.[21]

A trombectomia mecânica endovascular é considerada um tratamento promissor, sobretudo em pacientes que possuem contraindicação aos trombolíticos ou naqueles com AVCi proximal com trombo volumoso. É utilizado tanto como terapia primária, quanto associado à trombólise farmacológica. Estudos recentes demonstraram a superioridade da associação da trombectomia com a trombólise endovenosa, quando comparada à trombólise endovenosa sozinha.[10,16,21]

O *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia* (MERCI) e o *Multi-MERCI* foram estudos que avaliaram a recanalização arterial através de um novo dispositivo que promovia a extração do trombo do lúmen da artéria acometida. A janela temporal utilizada foi de até oito horas após o início dos sintomas. Obteve como resultado, recanalização de 48 a 58% dos pacientes tratados. Baseado nisso, foi aprovado pelo FDA, em 2005, e foi o primeiro dispositivo para revascularização no AVCi, mesmo em pacientes que receberam terapia endovenosa e não obtiveram bons resultados.[10,20,21]

O *Penumbra Pivotal Stroke* foi um ensaio clínico que avaliou um dispositivo que utiliza técnica de aspiração para obter revascularização. O sistema funciona através da colocação de cateter de reperfusão próximo ao trombo, e da ligação a uma fonte de vácuo. Resultou em maiores taxas de recanalização, 83 a 100%, quando realizado em até oito horas do início dos sintomas. O FDA também aprovou o Penumbra, nos Estados Unidos e a Anvisa, no Brasil.[10,16,20]

Mais recentemente, os *stents* auto-expansíveis e recuperáveis foram desenvolvidos para remover o trombo, através do encapsulamento do mesmo, em até oito horas do início dos sintomas. Diversas empresas estão desenvolvendo a tecnologia, que tem como representantes, *Solitaire*, *Trevo*, *Aperio* e *Revive*. Em uma metanálise com 30 estudos observacionais, o *Solitaire* foi utilizado como tratamento, onde obteve taxa de recanalização de aproximadamente 90%. Foi aprovado para tratar o AVCi, pela FDA, em 2012, mesmo ano que foi autorizado no Brasil.[20,21]

A decisão da trombectomia deve ser tomada por equipe multidisciplinar, contendo pelo menos um neurologista e um neurointervencionista experiente. O procedimento é realizado através de anestesia geral, porém alguns estudos demonstraram preferência por sedação consciente. É importante ressaltar o alto valor dessa terapia, quando comparada a outros métodos, uma vez que torna desafiador o seu uso mais abrangente, necessitando de estudos que comprovem melhor o seu custo-benefício. A indicação da terapia trombolítica endovenosa não contraindica o procedimento endovascular, pelo contrário, pode acarretar resultados mais satisfatórios.[21]

5. Conclusão

O AVC é uma emergência médica. A população deve ser educada para reconhecer rapidamente os sinais e sintomas e procurar ajuda especializada. Os sistemas de saúde devem se adequar para receber, diagnosticar e tratar da melhor forma e o mais precocemente possível. Quanto mais cedo o paciente for abordado, maiores são as possibilidades terapêuticas e consequentemente as chances de reversão do quadro.

A trombólise endovenosa com o rt-PA é o tratamento de primeira linha do AVCi agudo, e objetiva restaurar o fluxo sanguíneo para a região de penumbra isquêmica, evitando lesão definitiva. Quando realizada em até 4,5h do início dos sintomas e em pacientes elegíveis, reduz consistentemente a morbimortalidade.

Outras terapias estão sendo desenvolvidas com a finalidade de aumentar a janela terapêutica, reduzir as possíveis complicações, além de abordar melhor a oclusão vascular de acordo com a sua localização e volume, para abranger uma quantidade maior de pacientes e obter resultados mais satisfatórios.

Agradecimento

Muitas pessoas foram indispensáveis durante minha trajetória acadêmica!

Primeiramente agradeço a Deus, por me proporcionar essa realização tão importante.

Agradeço especialmente aos meus pais, Hamilcar e Conceição, que me apoiaram desde o início, e às minhas irmãs, Raissa e Rayanne, e ao meu sobrinho, Davi, que me deram força incondicional.

Agradeço também ao meu noivo, Jorge, por todo amor e compreensão.

Em particular, agradeço ao Prof. Mário C. Alvarez e à Drª Profª Erika Naliato por aceitarem a orientação e me auxiliarem da melhor forma, com paciência e dedicação.

Por fim, agradeço aos familiares e amigos que me incentivaram bastante!

REFERÊNCIAS

1- Makiyama TY, Battisttella LR, Litvoc J, Martins LC. Estudo sobre a qualidade de vida de pacientes hemiplégicos por acidente vascular cerebral e de seus cuidadores. Acta Fisiatr. 2004; 11(3):106-109.

2- Gomes BM, Nardoni GCG, Lopes PG, Godoy E. O efeito da técnica de reeducação postural global em um paciente com hemiparesia após acidente vascular encefálico. Acta Fisiatr. 2006; 13(2):103-108.

3- Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Arq Neuropsiquiatr. 2002; 60(3-A):675-680.

4- Teixeira RA, Silva LD, Ferreira V. Tratamento Trombolítico no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Rev Neurociencias. 2004; 12(1):5-17.

5- Pacheco SCS, Santos BM, Pacheco CRS. Independência funcional: perfil das pessoas acometidas por Acidente Vascular Encefálico.Arq Ciênc Saúde. 2013; 20(1):17-21.

6- Pires SL, Gagliardi RJ, Gorzoni ML. Estudo das freqüências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62(3-B):844-851.

7- Raffin CN, Fernandes JG, Evaristo EF, Siqueira Neto JI, Friedrich M, Puglia P, et al. Revascularização clínica e intervencionista no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Arq Neuropsiquiatr. 2006; 64(2-A): 342-348.

8- Abramczuk B, Villela Edlaine. A luta contra o AVC no Brasil. Comciênc. 2009; 109:1-4.

9- Freitas GR. Tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico: Trombolíticos e antitrombolíticos. Rev SOCERJ. 2001; 14(1):74-81.

10- Smith WS, English JD, Johnston SC. Doenças Vasculares Encefálicas. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina interna de Harrison. Porto Alegre: AMGH; 2013. vol 2. p. 3270-3299.

11- Psicologia.PT - O Portal dos Psicólogos. [homepage na internet] O Acidente Vascular Cerebral - Classificação, Principais Consequências e Reabilitação; 2017, [Acesso em: 03 fev 2017]. Disponível em: http://www.psicologia.pt/

12- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke. 2014; 45(7):2160-236.

13- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke. 1993; 24(1):35-41.

14- Chaves MLF. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. Rev Bras Hipertens. 2000; 4:372-82.

15- Executive Committee from Brazilian Stroke Society and the Scientific Department in Cerebrovascular Diseases of the Brazilian Academy of Neurology, Oliveira-Filho J, Martins SCO, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part I. Arq Neuropsiquiatr. 2012; 70(8):621-629.

16- Jauch EC, Saver JL, Adamns Jr HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44(3):870-947.

17- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Kummer RV, Devalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute schaemic stroke (ECASS II). Lancet. 1998; 352:1245-1251.

18- Davis S, Donnan G. The ECASS III results and the tPA paradox. Int J Stroke. 2009; 4:17-18.

19- Falcão CH, Falcão ALE, Ulhoa A, Rezende MT, Salgado CG, Malheiros WG, et al. Trombólise Intra-Arterial Associada a Angioplastia Adjunta na Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2010; 18(3):263-72.

20- Martins SCO, Freitas GR, Pontes-Neto O, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part II: Stroke treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2012; 70(11):885-893.

21- Ferri CP, Buehler A, Flato UAP, Puglia Junior P, Fernandes JG. Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. Arq Neuropsiquiatr. 2016; 74(1):67-74.

Avaliação da dor referida pela paciente no pós-operatório do parto vaginal

Evaluation of pain reported by the patient in the postoperative period of vaginal delivery

Dor no parto vaginal

Marcus J A Vasconcellos marcusav@globo.com

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO

Renan Tapigliani Baptista da Silva renan.tapigliani@yahoo.com

Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina da UNIFESO

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Faculdade de Medicina

RESUMO

Objetivos- avaliar a dor no parto vaginal através escalas validadas: pela informação da paciente ou observação do profissional. **Métodos-** pesquisa de campo com aplicação de questionário, para duas questões: qual o grau de dor referida pela paciente após o parto vaginal sem analgesia de condução, com a aplicação de quatro escalas ratificadas pela literatura, e qual o comportamento de cada uma delas. **Resultado-** Foram 254 partos vaginais. Pela Escala Numérica, os números mostram que o percentual de pacientes é maior nas três faixas superiores da dor (242 – 95,2%) . Na Escala Descritiva Verbal, podemos notar que somente 10 das pacientes relataram que a dor foi no máximo moderada. A Tabela visual analógica com dor insuportável em 235 pacientes. A Escala de Fascies de Wong-Baker mostrou uma dor insuportável em 96,2%. **Discussão-** As quatro escalas utilizadas baseiam-se em três formas diferentes de abordagem. A Escala Analógica admite que a paciente dê pontos para sua dor, enquanto a Descritiva verbal usa uma forma subjetiva de resposta: leve a insuportável. As duas últimas não dependem da paciente e sim do observador. Portanto ao escolher uma delas, não podemos esquecer suas fortalezas e suas dificuldades. Mas todas foram unânimes em declarar que a dor era presente e muito forte. **Conclusões -** Existem evidências claras para recomendar um uso alargado da anestesia de condução com raquidiana ou peridural nos partos vaginais, independente da episiotomia.

Palavras chave

Parto obstétrico - analgesia para parto - cirurgia obstétrica

ABSTRACT

Objectives- To evaluate pain in vaginal delivery through validated scales: through patient information or professional observation. METHODS- field research with questionnaire application, for two questions: what is the degree of pain referred by the patient after the vaginal delivery without conduction analgesia, with the application of 4 scales ratified in the literature, and the behavior of each one. RESULTS: There were 254 vaginal deliveries. By the Numerical Scale, the figures show that the percentage of patients is higher in the three upper ranges of pain (242 - 95.2%). In the Verbal Descriptive Scale, we can note that only 10 of the patients reported that the pain was at most moderate. The Visual Analog Table with unbearable pain in 235 patients. The Wong-Baker Fascist Scale showed unbearable pain at 96.2%. Discussion - The four scales used are based on three different approaches. The Analog Scale allows the patient to give points for her pain, while the Verbal Descriptive uses a subjective form of response: it is unbearable. The last two do not depend on the patient but on the observer. Therefore when choosing one of them, we can not forget their strengths and their difficulties. But all were unanimous in declaring that the pain was present and very strong. CONCLUSIONS: There is clear evidence to recommend an extended use of spinal or epidural conduction anesthesia in vaginal deliveries, regardless of episiotomy

Key words
Delivery, Obstetric - analgesia for childbirth - obstetric surgery

INTRODUÇÃO

A evolução clínica da dor apresenta diferenças importantes com a dor de características experimentais. Muitos são os fatores intervenientes que entram no componente da dor: psicológicos, ambientais e familiares. E o mais importante: como mensurá-los? A verdade dos resultados está condicionada a resposta do sujeito da pesquisa com suas propriedades culturais, de personalidade, nível socioeconômico, ambiente familiar e situação social [1] .

Existem três formas para medir a dor: obter informações subjetivas do paciente, através manifestações verbais e escritas; ou a observação do sujeito perante a dor ou lançar mão de escalas de mensuração validadas.

Entre as escalas podemos citar, sempre levando em conta o grau de subjetividade do processo dor[1]:

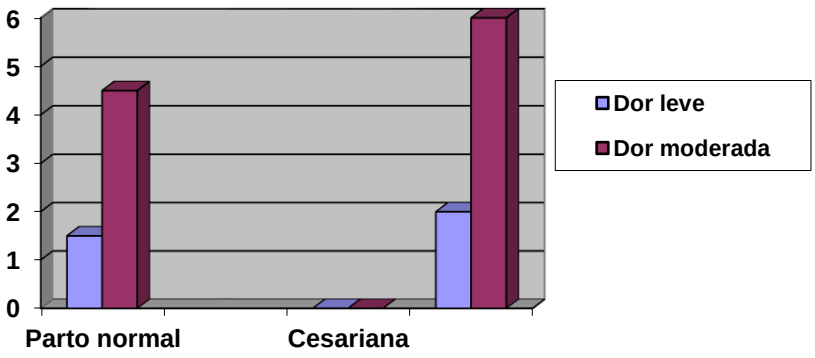
- Analise dos descritores verbais
- Escala de gradação numérica
- Análise de Wong Baker
- Escala visual analógica

A dor é caracterizada como aguda, ou seja, com início súbito e termino previsível, sendo diretamente ligada ao dano tecidual com sua inerente reação inflamatória decorrente do processo traumático[9]

Não existe nenhuma dúvida que o puerpério do parto vaginal, mesmo com episiotomia, é muito mais tolerado pela mulher quando comparado com a cesariana. Zilli et al [2] ao estudar a função pulmonar de pacientes em seu pós-parto imediato, se peocuparam com a sintomatologia álgica da paciente

Aplicaram a escala analógica de dor (EVA) nestas pacientes e consideraram a dor do parto vaginal de características leves, enquanto na cesariana foi classificada como moderada. O Quadro 1 é clara em demonstrar estes resultados.

Quadro 1 – Aplicação da EVA entre pacientes obstétricas (Zilli et al. 2013)



Comparar a satisfação materna com o nascimento de parto normal, sob analgesia farmacológica, com a opinião de outras mulheres que optaram por métodos não medicamentosos para o controle álgico, foi a preocupação de Orange et al [4]em publicação de 2012.

Os autores randomizaram dois grupos de 35 pacientes, e no primeiro grupo aplicaram uma associação da peridural com a raquianestesia. Para o grupo dois foi instituído um procedimento analgésico empírico sem qualquer medicação. Ao fim do experimento foram

formuladas três perguntas às pacientes: satisfação com o procedimento aplicado, vontade de repeti-lo em outro parto e se haviam perdido o controle durante o trabalho de parto.

Os resultados mostraram que houve uma diferença significativa quanto ao grau de satisfação a favor da analgesia farmacológica, sendo que 7% destas pacientes repetiram o procedimento em outro parto normal. Paradoxalmente a estes resultados iniciais, não houve diferença significativa quanto ao controle emocional durante o parto. A analgesia não aumentou o grau de tranqüilidade da paciente durante o trabalho de parto e período expulsivo.

Qualquer punção dos espaços epidural ou raquidiano, é passível de uma complicação principal: cefaléia pós-punção. Neves et al (2005) propuseram a utilização da hidrocortisona na punção. Esta conduta merece desenho amostral mais adequado, pois na maioria das vezes, o acidente só é percebido quanto sintomático.[5]

Não podemos esquecer o grau de dificuldade que as pacientes obesas trazem ao procedimento. A dificuldade de palpação do espaço raquidiano, a dose de anestésico que é absorvida pelo tecido gorduroso, entre outros problemas, são parte da preocupação do anestesiologista tanto na cesariana como na condução do parto vaginal. [6]

A dor, por ter seu aspecto subjetivo muito forte, precisa lançar mão de escalas, protocolos, escores, etc. Todos eles são validados após exaustivas pesquisas.

McGill et al. [7] baseou seu questionário em 4 descritores : avaliação sensorial, avaliação afetiva, avaliação do profissional e miscelânea.

A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivo, que procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor.

A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que **0** significa **ausência total de dor** e **10** o nível de **dor máxima** suportável pelo paciente.

Dicas sobre como interrogar o paciente:

- Você tem dor?
- Como você classifica sua dor? (deixe ele falar livremente, faça observações na pasta sobre o que ele falar)

Questione-o:

a) Se não tiver dor, a classificação é **zero**.
b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
c) Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.

Ambas as escalas fazem a média com seu respectivo desvio padrão para considerar o nível de dor que aquela paciente estava sentindo. A Figura 1 mostra como dividimos o nível de dor de acordo com nossa observação e a do profissional envolvido no caso. Fica claro notar que trata-se de escalas para avaliações progressivas.

Este trabalho foi baseado em conceitos mais recentes na utilização da anestesia no parto via vaginal. A introdução da morfina como coadjuvante ao anestésico local nos bloqueios

peridural e raquidiano foi de grande ajuda para as pacientes, principalmente nas primeiras 24 horas pós-operatório.

Importante para o Serviço de Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Teresópolis, o conhecimento da eficácia do procedimento adotado pelo Serviço de Anestesiologia nos procedimentos obstétricos.

Nossa preocupação é com a dor causada pelo procedimento, e para isso lançamos mão de uma das escalas de avaliação de dor. Nossa passagem pela maternidade mostrou que a analgesia só acontecia com pacientes ditas " particulares ", ou seja capazes de arcar com os custos do procedimento. Porque as pacientes do Sistema Único de Saúde não mereciam o mesmo tratamento?

Nossa proposta foi demonstrar que a dor acontecia, da mesma forma, nestas gestantes, e portanto deveriam merecer essa atenção, já que trata-se de procedimento indicado pelo Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar, segundo o ponto de vista da paciente, o grau de dor que acontece em um parto vaginal, com ou sem episiotomia, utilizando 4 escalas já validadas pela literatura.

Secundário

Determinar se as escalas apresentam os mesmos resultados.

Considerar se a anestesia de condução com bloqueios raquidianos ou epidurais devem ser rotina, em qualquer paciente, independente de sua condição social e econômica

MÉTODOS

O trabalho consistiu em pesquisa de campo através de questionário, que após o termo de consentimento livre e esclarecido, procurava saber duas questões: qual escala entre as quatro citadas, se aproximava mais da sensação dolorosa.

Estes resultados foram comparados com a paridade e a idade da paciente, permitindo um estudo descritivo e comparativo.

O questionário aplicado (abaixo apresentado), envolve outras quatro pesquisas de temas diferentes para facilitar a coleta de dados, aumentando assim as amostras de cada pesquisa.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em .Medicina

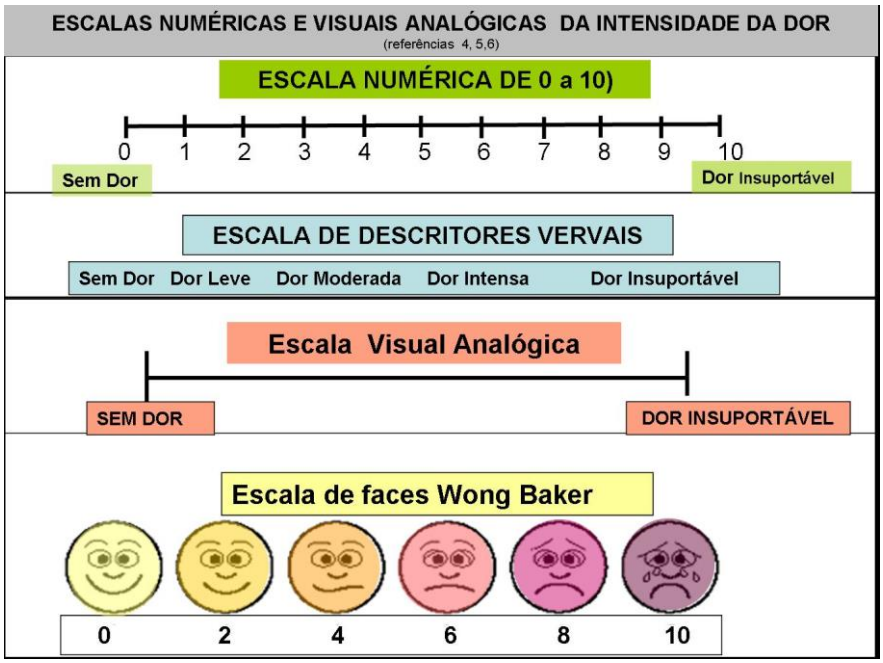
Protocolo de pesquisa

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40 **Número de gestações** □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

ANÁLISE DA DOR NO PARTO VAGINAL



Parto há _____ horas

CURVA NORMAL DE PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial _____ idade gestacional _____

CORRELAÇÃO ENTRE ALTURA DE FUNDO DE UTERO E CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

AFU _____ CA _____ idade gestacional _____

INDICAÇÃO DA CESARIANA

Indicação que está escrita no boletim operatório _____

Data da aplicação do questionário _____

RESULTADOS

Os questionários foram aplicados em 254 pacientes antes da alta da paciente, com a inclusão somente das pacientes submetidas ao parto pela via baixa.

Algumas características da população estudada podem ser vistas na TABELA 1, que se preocupou com o estado civil (maioria com união matrimonial), idade (maioria entre 18 e 40 anos) e a paridade (maioria em seu segundo filho).

TABELA 1 – Características da população estudada e submetida a um parto vaginal em 2016 na maternidade do HCT (n = 254)

Características da população	Número absolutos	Percentual
Estado civil		
Solteira	94	37,0
União estável	105	41,3
Casada	55	21,5
Idade materna		
< 18 anos	31	12,2
18 – 25 anos	110	43,3
26 – 40 anos	104	40,9
➢ 40 anos	9	3,5
Paridade		
Primigestas	72	28,3
Secundigestas	92	36,2
Tercigestas	52	20,4
➢ 3 filhos	38	14,9

A **Tabela 2** mostra os resultados da Escala Numérica. Nesta escala a paciente dá uma pontuação de 0 – 10 para sua dor. Os números mostram que o percentual de pacientes com dor é maior nas três faixas superiores (242 – 95,2%)), e que o percentual de dor classificada como leve, no máximo moderada (até 7 pontos) é o menor (11 pacientes).

Tabela 2 – Pontuação pela Escala numérica de 254 puérperas submetidas a parto normal na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis entre 02 de fevereiro de 2016 e 16 de dezembro de 2016.

	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Pós-parto	1	--	--	1	1	2	3	3	48	27	167

A **Tabela 3** faz esta observação utilizando a Escala Descritiva Verbal, onde a paciente classificada sua dor em nenhuma, leve, moderada, intensa e insuportável. Com esta avaliação podemos notar que 10 das pacientes relataram dor no máximo moderada. O restante referiu dor insuportável ou intensa.

Tabela 3 – Pontuação pela Escala Descritiva Verbal de 254o puérperas submetidas ao parto vaginal na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

	nenhuma	**Leve**	**moderada**	**intensa**	**Insuportável**
Pós-parto	1	1	8	50	194

A Tabela 4 (visual analógica) seguinte mostra os resultados da aplicação da escala visual analógica, tem somente duas avaliações: sem dor ou dor insuportável. Os resultados foram os seguintes: dor insuportável 235 e sem dor 19 pacientes

Tabela 4 – Pontuação pela Escala Visual Analógica de 254 puérperas submetidas ao parto vaginal na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis

	Sem Dor	Dor Insuportável
Pós-Parto	19	235

E finalmente ao se utilizar a Escala de Fascies de Wong-Baker, que pelo aspecto do fascies da paciente, o pesquisador dava uma nota de 0 a 10 (variando de 2 em 2), e relacionava o 0 com o aspecto compatível com a ausência da dor, e o 10 como uma dor insuportável. Com estes dados foi construída a **Tabela 5**. Os dados percentuais permitem calcular que 1 paciente não apresentava fascies de dor. Quando incluímos as notas 4 e 6 (dor moderada) este percentual sobe para 19 pacientes = 7,4%.

Tabela 5 – Pontuação pela Escala de Fascies de Wong-Baker de 254 puérperas submetidas ao parto vaginal na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

	0	2	4	6	8	10
Pós-parto	1	---	4	15	94	156

A Tabela 6 faz uma comparação entre os resultados obtidos com as três escalas, e podemos admitir que para o critério ausência de dor, elas se equivalem, mas quando analisamos a dor como moderada, a Escala Numérica Visual Analógica tem um percentual menor de diagnóstico.

Tabela 6 – Comparação entre as quatro escalas avaliadas neste estudo com 254 puérperas submetidas ao parto vaginal na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

	Sem dor (%)	Intensa (%)
Escala Numérica Visual	4,30	99,2
Escala Descritiva Verbal	0,78	96,0
Escala de Fascies de Wong-Baker	1,96	92,5
Escala Visual Analógica	7,48	98,4

Média	3,63	96,2

DISCUSSÃO

O primeiro ponto que merece atenção é a total falta de referências, nacionais e internacionais, sobre este tema: analgesia no parto deve ser indicada universalmente?

O que se encontra na literatura são novas experiências com drogas diferentes, tipos de procedimentos experimentais, momento em se fazer a anestesia, entre outros tópicos. A comunidade científica já assimilou que fazer a anestesia é rotina, independente da paciente. Ficam reservadas as contra-indicações para as pacientes com lesões cutâneas locais, hemorragias vultuosas como do descolamento prematuro de placenta ou placenta prévia.

Portanto este trabalho não se preocupou com a técnica anestésica, mas sim com sua indicação rotineira.

.

As quatro escalas utilizadas baseiam-se em três formas diferentes de abordagem. A Escala Analógica admite que a paciente dê pontos para sua dor, enquanto a Descritiva verbal usa uma forma subjetiva de resposta: leve a insuportável. A última não depende da paciente e sim do observador. Portanto ao escolher uma delas, não podemos esquecer suas fortalezas e suas dificuldades.

Não podemos esquecer que o componente emocional entra muito fortemente na dor do pós-parto. [2] Para valorar este e outros aspectos foi criado o questionário de dor de McGill, que olhava para os seguintes parâmetros: sensorial, afetivo-emocional, a dor propriamente dita. Um conjunto de 78 adjetivos foi entregue aos pacientes e eles marcavam os que estavam vivendo. O somatório destas respostas permitia uma pontuação gradativa de dor.

Ainda nesta linha de raciocínio, mas com a filosofia de comparar drogas adjuvantes com doses do anestésico local, Braga et al [8], de forma aleatória, comparara três associações com a bupivacaína hiperbárica: grupo 1 – sem adjuvante; grupo 2 – com sufentanil; grupo 3 com morfina; com clonidina. Os efeitos analisados foram nível do bloqueio, duração da analgesia, sedação, repercussões materno-fetais. Assim, observaram que as pacientes nos grupos 1 e 3 referiam dor no peroperatório, a duração do bloqueio foi significativamente maior no grupo 2, o tempo de desbloqueio motor foi maior no grupo 4. O prurido aconteceu nos grupos 2 e 3, a sedação e a hipotensão foram maiores no grupo 4.

Mesmo que saia do escopo deste trabalho, a expansão volêmica é fundamental para um bom resultado da anestesia obstétrica. A necessidade do conhecimento da fisiologia, e às vezes até da fisiopatologia das intercorrências obstétricas, faz de um anestesista um bom auxiliar ao obstetra. Lembrar que a expansão deve ser muito bem dosada, obedecendo o aumento de volume circulante que tem a gestante, e não esquecendo da vasoplegia que os bloqueios proporcionam em qualquer paciente.

CONCLUSÕES

Todas as escalas se prestaram para a avaliação da dor no parto vaginal.

Existem evidências claras para recomendar o uso alargado da anestesia de condução com raquidiana ou peridural nos partos vaginais. Esses resultados merecem uma comparação global e permanecem identicos mesmo que aconteça a episiotomia, e qual o tipo que ela foi feita. Até que haja mais evidência disponível, a escolha da técnica deve ser a que o cirurgião está mais adaptado.

A dor é fator preponderante para um parto vaginal complicado e sem o prazer que toda paciente deve demonstrar. Não podemos aliviar esta dor fazendo rotineiramente uma analgesia do parto, principalmente usando analgésicos potentes e de ação prolongada como a morfina?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Serrano-Atero MS, Caballero J, Canas A et al. Valoracion del dolor(II). Rev Soc ESP Dolor. 2002;91:09-21

2 – Zilli MB, Rech V, Posser SR. Comparação da função pulmonar em puérperas no período pós-parto imediato cesáreo e normal.EFDeportes.2013;18(178).

3 – Sousa L, Pitangui ACR, Gomes FA et al. Mensuração e características de dor após cesariana e sua relação com limitação de atividades.Acta Paul Enferm. 2009;22(6):741-7.

4 – Orange FA, Passini Junior R, Melo AS ET al. Anestesia combinada e métodos não farmacoógicos para alívio da dor durante o trabalho de parto e satisfação materna: essaio clínico randomizado. Ver Assoc Med Bras. 2012;58(1):112-7.

5 – Neves JFNPD, Vieira VLR, Coutinho Net M ET al. Uso da hidrocortisona no tratamento e na prevenção da cefaléia pós-punção da duramater: relato de casos. Re Bras anestesiol.2005;55(3):343-49.

6 – Rodrigues FR, Brandão MJN. Anestesia regional para cesarianas em gestantes obesas: estudo retrospectivo. Ver Brás Anestesiol.2011;61(1):17-20.

7- Pimenta CAM, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill:proposta de adaptação para a língua portuguesa.Rev.Esc.Enf.USP,1996;30(3):473-83

8- Braga AA, Frias JAP, Braga FS. Et al.Raquianestesia em operação cesariana emprego da associação bupivacaina hiperbarica (10mg) a diferentes adjuvantes. Rev.Bras.Anestesiol.2012;62(6):775-87

9- Santana FM, Cavalcante EG, Matias DMG, Oliveira AAG. Benefícios da estimulação elétrica nervosa transcutanea para a redução da dor no pós-operatório da cesariana e sua relação com as limitações de atividade. Id on line Rev.Psicologia.2014;8(22):95-104. ISSN 1981-1189

ANEXO

Centro Universitário Serra dos Órgãos

Centro de Ciências da Saúde

Graduação em Medicina

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa “ Aspectos cirúrgicos em obstetrícia e curva da normalidade de pressão arterial e fundo de utero **“**

Esta pesquisa está sendo realizada sob a supervisão do Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis.

Existem algumas complicações que podem aparecer durante sua gestação, que são vistas através de sua relação com a pressão arterial. Portanto se o profissional que a está atendendo não tiver conhecimento destes fatores, certamente não conduzirá adequadamente sua gestação. Para isso ele precisa conhecer melhor a curva de normalidade da pressão arterial durante a gestação.

Além disso esta pesquisa vai tentar avaliar como é o tipo de dor que acontece após um parto vaginal, procurando melhorar o atendimento após o parto.

Este trabalho está sendo feito exatamente para isso. Você só terá que responder algumas perguntas, e as respostas poderão não só ajudar você como todas as outras gestantes que virão depois de você.

Você foi selecionado porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode

desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação fazem parte de um conjunto de atitudes que serão feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos livres dos problemas graves. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos as suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando sua privacidade.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, setor do hospital que toma conta de todas as pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador

Rua Delfim Moreira 2211 - Vale do Paraíso

Telefone do Pesquisador principal – 88873765 Telefone do CEP - 21524900

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Sujeito da pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

Tabagismo, uma doença de custo elevado.

Smoking, a disease of high cost.

Ricardo Victer Massad

Trabalho apresentado como requisito

Para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Francisco José Rocha Sousa

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: Os prejuízos do tabagismo vão além daqueles relacionados à saúde física e mental do indivíduo dependente. A análise financeira, seja do custo para a manutenção do habito de fumar por cada indivíduo ou dos recursos despendidos pelo governo para tratar morbidades associadas ao tabagismo, é importante para reforçar os argumentos que apoiam a cessação do tabagismo. **Objetivo:** Identificar se há benefício econômico no investimento de estratégias para a cessão do tabagismo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura a partir das bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs, BVS e Cochrane, entre o período de 18 de janeiro de 2017 e 25 de fevereiro de 2017. Os descritores utilizados foram: "Tabaco", "Tabagismo", "Economia", "Custos" e "Abandono do hábito de fumar" e suas respectivas traduções em espanhol e na língua inglesa. **Conclusões:** Esta revisão de literatura abordou a cessação do tabagismo com enfoque nos impactos financeiros. Apesar da visão distorcida de que a indústria do tabaco gera mais renda do que despesa, tornou-se evidente ao longo desse estudo que ampliar as medidas para cessação do tabagismo é custo-efetivo para o Brasil.

Descritores: Tabagismo, Tabaco, Custo, Abandono do hábito de fumar

ABSTRACT

Introduction: The damage of smoking goes beyond those related to the physical and mental health of the dependent individual. Financial analysis, whether it is the cost to maintain the smoking habit for each individual or the resources spent by the government to treat smoking-related morbidities, is important to reinforce the arguments that support cessation of smoking. **Objective**: To identify if there is an economic benefit in the investment of strategies for smoking cessation. **Methods**: This is a literature review from the databases Scielo, Pubmed, Lilacs, VHL and Cochrane, between January 18, 2017 and February 25, 2017. The descriptors used were "Tobacco", "Smoking", "Economy", "Costs" and "Smoking cessation" and their respective translations into Spanish and English. **Conclusions**: This literature review approached smoking cessation with a focus on financial impacts. Despite the distorted view that the tobacco industry is generating more income than spending, it has become evident over the concept that expanding tobacco cessation measures is cost-effective for Brazil.

Keywords: Smoking, Tobacco, Costs, Smoking cessation

1. INTRODUÇÃO

A economia do tabaco movimenta por ano em média 342 bilhões de dólares, 25 milhões apenas no brasil, em 2014. (1, 2) O êxito desse ramo foi possível graças a 4 pilares: as estratégias de marketing agressivas do setor fumageiro, a integração mundial entre a rede de produção e comércio de fumo, a demora na união de forças da rede antitabagista e o efeito de adição causado pela nicotina.

A análise dos ganhos econômicos que o setor fumageiro exerce na economia de maneira individualizada em cada seguimento (produção agrícola, industrialização, comercialização e arrecadação tributária), (3) conduz a interpretação ao erro de acreditar que a acentuação desse mercado é financeiramente vantajosa para um país, entretanto, a visão global do tabagismo como uma doença crônica evidencia que o elevado custo relacionado à epidemia do tabaco afeta todos os bolsos, a curto e longo prazo.

O ato de consumir qualquer produto derivado do tabaco – tabagismo – é entendido desde 1988 como uma doença que causa dependência devido o efeito aditivo da nicotina, conclusão de um relatório Norte americano (4) que embasou, em 1997, a OMS a definir o tabagismo como

doença psicoativa, sendo classificado no CID-10 como transtorno mental e comportamental devido ao uso de fumo (F17). (5)

O tabagismo é definido como uma doença crônica que é fator de risco para outras doenças crônicas não transmissíveis. Essa relação de causalidade levou o tabagismo a ser considerado como a "principal causa de morte evitável do mundo" (WHO, 2015) (6)

Em decorrência das estratégias comerciais da indústria do fumo, o tabagismo passou a ser considerado pela organização mundial de saúde (OMS) uma doença transmissível pela publicidade. (7, 8), embasado pelo aumento do consumo a partir da década de 50 claramente relacionada as estratégias de marketing e ainda, como uma doença pediátrica, uma vez que os jovens sempre um publico alvo dessas propagandas e os dados epidemiológicos demonstrarem que a iniciação ao consumo é mais comum em adolescentes (7, 9)

Aproximadamente 1,1 bilhão de pessoas fumavam no mundo em 2013, montante representado em sua maioria por homens e moradores de países de renda media-baixa. O relatório divulgado pela OMS em 2015 revelou que apesar da redução da prevalência do tabagismo no mundo o número de fumantes tende a aumentar em resposta ao crescimento populacional. (10, 6)

Os prejuízos do tabagismo vão além daqueles relacionados à saúde física e mental do indivíduo dependente. A análise financeira, seja do custo para a manutenção do habito de fumar por cada individuo ou dos recursos despendidos pelo governo para tratar morbidades associadas ao tabagismo, é importante para reforçar os argumentos que apoiam a cessação do tabagismo.

Portanto, esse estudo se propôs a investigar se é economicamente vantajoso, tanto para o indivíduo quanto para o país, investir na cessação do tabagismo levando em consideração os benefícios à saúde e redução de gastos associados às consequências do tabagismo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário

Identificar se há benefício econômico, a longo prazo, no investimento de estratégias para a cessão do tabagismo.

2.2. Objetivos Secundário

Relacionar o contexto histórico com o atual cenário econômico e politico do tabagismo
Apresentar os impactos positivos e negativos do tabagismo
Investigar as estratégias de cessação do tabagismo empregadas pelo Ministério da Saúde e o custo para o governo

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura a partir das bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs, BVS e Cochrane, entre o período de 18 de janeiro de 2017 e 25 de fevereiro de 2017. Os descritores utilizados foram: “Tabaco”, “Tabagismo”, “economia”, “custos” e “abandono do hábito de fumar” e suas respectivas traduções em espanhol e na língua inglesa, que foram consultadas e escolhidas a partir do MeSH. A pesquisa foi realizada através do sistema de busca simples e avançada utilizando o conector “E/AND”. Foram encontrados 93 artigos dos quais 31 foram selecionados por título e 5 foram descartados apor não possuírem texto completo disponível. 18 publicações foram obtidas a partir do acesso nos sites de maior renome no assunto como os sites do INCA, WHO, PAHO, ANVISA e The Tobacco Atlas e FAO e 9 artigos foram selecionados a partir análise das referências dos artigos escolhidos primariamente nas bases de dados supracitadas.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Tabagismo: Uma doença de custo elevado

Fumar custa caro e o preço que se paga pela manutenção desse hábito vai além do domínio financeiro, repercute na saúde física e mental do indivíduo e das pessoas que convivem com o mesmo.

É relativamente recente o reconhecimento do tabagismo como doença, sendo classificado a partir de 1997 no grupo de transtornos mentais e de comportamento decorrente do uso de substancias psicoativas no CID-10 pela OMS. (5, 8) Essa mudança foi resultado das conclusões defendidas no relatório The health consequences of smoking: nicotine addiction, em 1988 nos EUA, que indicou a nicotina como substancia aditiva responsável pela dependência relacionada ao uso de derivados do tabaco. (4)

Ao fumar, o corpo humano é exposto a cerca de 250 substancias toxicas dentre as quais pelo menos 50 são cancerígenas. A nicotina é absorvida nos pulmões e atinge o cérebro em 10 segundos e através da ação nos receptores nicotínicos provoca a liberação de uma série de neurotransmissores que causam seus efeitos pela inibição ou estimulação de áreas específicas do cérebro, causando a sensação de prazer (dopamina); estado de alerta (norepinefrina e acetilcolina), melhora da memória (epinefrina e vasopressina); diminuição do apetite (serotonina, dopamina e norepinefrina), redução da ansiedade (GABA e betaendorfinas); e sintomas aversivos como náusea, tosse e tontura, mas que reduzem com o uso prolongado. Essa exposição continuada à nicotina cursa com alterações fisiológicas no SNC com o aumento do número de receptores nicotínicos em 100 a 300% vezes comparado aos não fumantes. (11,12)

Uma substância com potencial de gerar dependência é aquela que causa compulsão pelo consumo, tolerância, síndrome de abstinência (pode se manifestar com tremor, alteração do humor, alteração do sono, ganho de peso, redução da frequência cardíaca e pressão arterial, inquietação e fissura), e dificuldade de interromper o uso apesar de se ter conhecimento sobre os riscos inerentes ao seu uso. (4) A gravidade da dependência é definida com base no teste de Fagerström, um questionário que usa como elementos de avaliação as características do ato de fumar ao longo do dia, como frequência, o tempo que se leva para fumar o primeiro cigarro do dia e dificuldade de não fumar em lugares proibidos. (13, 14) Essa classificação é fundamental para definir o tratamento do fumante uma vez que o sucesso terapêutico está intimamente ligado ao nível de dependência do indivíduo. O Ministério da Saúde considera fumante o individuo que fumou mais de 100 cigarros ao longo de sua vida e fuma atualmente. (11) Um estudo, Projeto ITC, realizado em 3 cidades brasileiras revelou que mais de 80% dos fumantes entrevistados se arrependiam de ter começado a fumar e que 54% se consideravam altamente dependentes da nicotina. (15)

O conhecimento mais aprofundado sobre como a neuroatividade da nicotina e as repercussões clinicas do tabagismo foi de extrema importância para esclarecer a ascensão da indústria fumageira e a manutenção do mercado consumidor, apesar das descobertas da toxicidade do fumo, que por sua vez, resultou na atual conjuntura mundial onde o tabagismo é tido como uma pandemia e como um grave problema de saúde publica, o qual deve ser abordado de acordo com a sua devida importância. (16, 9, 10)

O número de fumantes no mundo passava de 1 bilhão no último levantamento de dados realizado pela OMS, dos quais cerca de 80% era residente de países de renda média ou baixa. Sabe-se que a prevalência do tabagismo tem diminuído, principalmente, em função dos países com índice de desenvolvimento mais elevado, entretanto, essa tendência não é observada em

números absolutos de fumantes globalmente, que apresenta um padrão crescente em decorrência do crescimento populacional. Além disso, o retrato mundial do tabagismo demonstra que ainda hoje o ato de fumar é muito mais comum entre os homens. (10) e que cerca de 25 milhões de jovens fumantes em todo o mundo um dado tão preocupante que levou a OMS a definir o tabagismo como uma doença pediátrica uma vez que a iniciação do hábito de fumar ocorre, em média, aos 15 anos, (9)

Os danos à saúde atribuídos ao fumo são inúmeros; hoje se relaciona o tabagismos a mais de 50 doenças, dentre as principais comorbidades estão aquelas relacionadas ao sistema respiratório como DPOC, ao sistema cardiovascular como AVE e IAM, e as neoplasias, "os tipos de câncer associados ao consumo de tabaco relaciona-se o de pulmão, boca, laringe, faringe, esôfago, estômago, pâncreas, bexiga, rim, colo do útero e leucemia mielóide aguda". (16) O risco relativo de morte é 2,3 vezes maior para fumantes em comparação aos não fumantes segundo um dos estudos mais imponentes nessa área, realizado pela American Cancer Society (ACS) chamado Cancer Prevention Study II (CPS-II). Tantos efeitos lesivos à saúde corroboram os dados epidemiológicos preocupantes dos últimos 30 anos em todo o mundo. (4)

O Tabagismo é a principal causa evitável de morte precoce no mundo, sendo responsável por 5,4 óbitos por ano no mundo em 2008, cerca de 200 mil só no Brasil. (17,18) As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que assumiram destaque a partir da transição epidemiológica quando as DCNT superaram as doenças infecciosas nos dados de morbidade e mortalidade, responderam por 63% dos óbitos no mundo em 2008; sendo que 1/6 de todas as mortes por DCNT são relacionadas ao tabagismo. Ainda mais alarmante é a estimativa de que mais de 100 milhões de pessoas morreram, apenas no século XX, decorrentes do fumo e que se nada for feito haverá cerca de 8 milhões de óbitos em 2030. (10)

Cerca de 15%-50% da população da maioria dos países está exposta secundariamente ao tabagismo, são os fumantes passivo. Dos 6 milhões de óbitos anuais, em 2013, referentes às doenças causadas pelo tabagismo, cerca de 600.000 são atribuídos ao fumo passivo. (10)

Os primeiros estudos que demonstraram os prejuízos à saúde de quem estava exposto secundariamente ao tabaco foram realizados em 1981 com a associação de aumento dos casos de câncer de pulmão nas esposas de fumantes,(4) a partir dessa descoberta esse tema ganhou destaque e hoje já se sabe que não fumantes expostos à fumaça do cigarro em ambientes fechados no dia a dia estão sob maior risco de desenvolver, além de vários tipos de câncer (19), doença arterial coronariana e morte prematura em adultos; asma, infecções do sistema respiratório e otite em crianças; parto prematuro, baixo peso ao nascer pela exposição fetal.(7)

4.2. Contexto histórico do cenário econômico-político

A utilização do tabaco é um hábito que permeia a história de antigas sociedades e que se mantem até hoje. A folha de Nicotiana tabacum é oriunda dos Andes e em tempos remotos foi utilizada, via inalação, como planta medicinal acreditando-se na cura de diversas doenças, inclusive pulmonares. (4, 7)

Com o surgimento dos cigarros manufaturados em 1881 o consumo de derivados do tabaco cresceu na Inglaterra e Estados Unidos da América e, no início do século XX, com o desenvolvimento de máquinas de confecção de cigarros mais eficientes esse processo foi acelerado pelo barateamento do produto final, estabilizando e fortalecendo as industrias do tabaco, um dos ramos econômicos mais rentáveis naquela época (3, 7). As grandes empresas desse ramo passaram a ser detentoras de um poder econômico e político, além de uma influência social impressionante, o que garantiu que, de uma maneira geral, o julgamento social sobre o hábito de fumar tenha superado a ideia de apenas aceitável, passando a ser visto como um comportamento positivo e até desejável a medida que a indústria estimulava tal pensamento e agregava uma imagem de poder, liberdade e superioridade ao ato de fumar. (20)

Na contramão de todo esse processo de construção da imagem do tabagismo como um comportamento positivo, há o surgimento do pensamento antitabagista no início no século XVII com ações enviesadas no aspecto moral e comportamento religioso. Já em 1860 a rejeição do pensamento pró tabagismo ganhou adeptos do meio científico com críticas da sociedade médica ao ato de fumar. (3, 20)

No inicio do século 20, são criadas leis restritivas antitabagistas que logo foram burladas pelas industrias do tabaco, através de estratégias como vender os constituintes do cigarro separadamente ou estimular a entrada ilegal do produto no país.(3) Nesse novo contexto econômico e político apenas grandes empresas como a British American Tobacco (BAT) e Phillip Morris conseguiram se esquivar das leis mais rígidas e se destacar no mercado e apesar de garantida a viabilidade do comercio interno tais empresas optaram por uma mudança do modelo comercial assumido até o momento e passaram a investir no mercado externo, em especial nos países em desenvolvimento. (9)

No Brasil colonial, a produção de tabaco eram pontuais no Nordeste do país e no século XX se expandiu para Bahia e Minas Gerais e posteriormente na Região Sul do pais. O destaque da região sul no mercado do fumo se pronunciou a partir de 1914 quando a BAT tornou-se controladora acionaria da Souza e Cruz e 4 anos depois criou o “sistema integrado de produção do fumo” que foi uma estratégia de conduzir todo o processo de produção, etapa a etapa, desde a escolha da semente para a plantação, passando pelo fornecimento de subsídio agrícola em

épocas de crise, pela negociação de compra e venda até a produção industrial. Esse sistema estratégico é considerado como a base do sucesso para a expansão desse setor no Sul assegurando que essa região, décadas depois se tornasse responsável por 95% da produção nacional de fumo (4, 3)

As vendas foram impulsionadas, sobretudo na década de 50, como resultado do avanço das estratégias de marketing que influenciou antecipadamente a indústria tabaqueira e foi seguida por outros seguimentos do comercio, além do impacto que a urbanização causou beneficiando a expansão do mercado consumidor interno. Por outro lado, foi também nessa década que importantes estudos de caso controle conseguiram evidenciar a relação causal entre o ato de fumar e o desenvolvimento de câncer de pulmão. (Doll & Hill, 1950; Levin, et al., 1950; Schrek, et al., 1950; Wynder & Graham, 1950). (4, 7)

O alerta que os estudos de 1950 incitaram realização de novas pesquisas que posteriormente relacionaram o tabagismo a outras doenças. A partir de tais descobertas iniciou-se corrida antitabagismo que causou uma mudança de paradigmas na receptividade dos consumidores ao produto causando um declínio nas vendas de cigarros. (20)

A resposta das grandes multinacionais do tabaco foi investir em uma estratégia que havia se iniciado no início do século XX, a diversificação de mercados, os alvos foram a América latina nos anos 60, países asiáticos recém industrializados na década de 80, China e África nos anos 90, além de outros subterfúgios como a utilização de filtros que prometiam anular os efeitos nocivos da fumaça do cigarro, ou o investimento no público feminino que adentrava no mercado de trabalho com a criação de novos cigarros com descritores como Light, Ultra light e suave que davam a ideia de serem menos nocivos - essa estratégia de minimizar a ideia de toxidade foi pesquisada anos mais tarde e comprovado que os consumidores realmente tendem a acreditar que os cigarros que compram são menos danosos à saúde do que os outros. (3, 4)

4.3. Impactos financeiros para o tabagista

O fumo corrói uma fatia maior da renda mensal de famílias que tem um orçamento menor, 0,9% do total de ganhos e esse percentual se assemelha ao que é investido na educação. Uma discrepância no comportamento financeiro de famílias que tem uma renda mais alta que desembolsa cerca de 0,2% para a manutenção do hábito de fumar e mais de 10 vezes esse valor para a educação, esses são dados da pesquisa de orçamentos familiares de 2008/2009 (POF 2008/2009) (21)

O estudo comparativo sobre o rendimento médio, gasto médio com cigarros e o gasto relativo em nas Regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul demonstrou que em 2008 o gasto relativo com cigarros variou entre 4,8 e 7% da renda mensal dos brasileiros, um dado alarmante considerando que uma despesa entre 2 e 4% já pode causar um impacto importante na qualidade de vida de uma família de renda baixa. (22) Outro achado importante é que o Nordeste foi a região brasileira com o menor rendimento mensal médio e contraditoriamente foi onde se verificou um gasto relativo maior com cigarros em todo país. (23, 24)

Nas famílias de baixa renda, quando há pelo menos um fumante no grupo familiar, as despesas com cigarro podem fazer com que bens de primeira necessidade como alimentos, serviços de educação e saúde sejam colocados em segundo plano causando prejuízos a curto prazo e, por consequência, os danos a longo prazo pela redução das perspectivas de elevação socioeconômica relacionadas à educação. O menor acesso aos serviços de saúde é, isoladamente, um fator de risco para a manutenção do ciclo de geração de pobreza, já que muitas vezes as famílias de renda muito baixa tem como único meio de produção de riqueza a força de trabalho e sabidamente fumantes de renda mais baixa são mais propensos as doenças tabaco-relacionadas e suas consequências, como o óbito prematuro. A morbimortalidade atribuída ao tabagismo gera uma despesa financeira importante na microeconomia doméstica. (22)

4.4. Impactos positivos e negativos do tabagismo para o governo

A indústria do tabaco movimenta bilhoes de dolares na economia mundial todos os anos. Cerca de 40 empresas fabricam cigarros no mundo e o faturamento combinado das 6 empresas mais importantes do setor foi de 342 bilhões de dolares e um lucro líquido de mais de 35 bilhoes de dolares, no ano de 2013. (18, 2)

No Brasil, a rede produtiva de tabaco que é controlada pela British American Tobacco (BAT), acionista da Souza Cruz, e a Philip Morris teve um faturamento em 2014 de mais de 25 bilhoes de reais dos quais 21,6% referentes à produção do tabaco, 21% à industria, 6,5% ao varejo e 50,9% à tributação. Estima-se que mais de 2 milhoes de empregos foram gerados em 2014 entre lavoura, industria e setores indiretos. (“transporte, produção e distribuição de insumos, mão-de-obra grossista e varejista e emprego na transformação para exportação”), cerca de 3,2% da força de trabalho total do Brasil. (1, 2, 25, 26)

Na agricultura, os beneficios concedidos pela rede economica do tabaco como subsídios, assistência com informações sobre a plantação, empréstimos e até mesmo fixação do valor do

produto antes mesmo da colheita torna a cultura de tabaco altamente chamativa aos agricultures que tem mais estabilidade do que com outros produtos. Ademais, a cultura de tabaco é muito dependente de mão de obra o que é refletido na geração de empregos e desenvolvimento para a região. (27)

A produção de tabaco no Brasil se concentra nos 3 estados da Região Sul em 619 municípios, repercutindo na colocação do Brasil como 3º maior produtor mundial. Em 2014 mais de 3,6 milhoes de maços de cigarros foram produzidos nacionalmente, entretanto, o consumo de cigarros no Brasil está diminuindo nas ultimas 3 décadas, em 2012 ocupava o nono lugar no ranking de países consumidores de cigarros, essa relação produção/consumo nacional demostra que o Brasil tem uma balança comercial favorável, assim é notório que a produção é voltada para a exportação e o tabaco brasileiro tem como principais destinos a União Européia, Extremo Oriente e América do Norte. (21, 27, 28)

Mais de 6 trilhoes de cigarros são produzidos no mundo o que ratificou a previsão da FAO e 2003 de que a demanda global por cigarros iria aumentar ao longo de 1 década. (29)

Ao analisar os chamativos dados supracitados sobre a economia do tabaco e suas contribuições para a economia de um país é possível compreender a relação de conivência que as autoridades políticas desenvolveram com a indústria fumageira, contudo, "a principal contribuição da indústria do tabaco para qualquer país é o sofrimento, a doença, a morte e as perdas econômicas". (WHO, 2008)

Os impactos negativos do tabagismo sobre diversos setores da economia convergem para o entendimento dessa epidemia global como uma realidade extremamente onerosa a curto e longo prazo para um país. (30)

As perdas atribuídas ao tabagismo nem sempre são fáceis de definir, não se ode atribuir valor ao sofrimento e desgaste envolvidos no processo saúde-doença vivenciados por fumantes e suas respectivas familias. (31) Em contrapartida, existem os gastos quantificaveis que são depositados na conta do sistema de saúde, previdência social, nas atividades laborais e até mesmo no meio ambiente. (17)

A cadeia de produção do tabaco está fortemente ligada à agressão do meio ambiente desde as plantações que necessitam do desmatamento prévio, a poluição pela queima da madeira para secagem das folhas, o uso excessivo de agrotóxicos e os detritos produzidos pelo consumo, milhares de toneladas de pontas de cigarro são descartadas anualmente que podem ser responsaveis por mais despesas pelo risco potencial de provocar incêndios. (3, 32)

Duzentos bilhões de dólares é a estimativa do custo global relacionado as doenças decorrentes do hábito de fumar. A quantificação dos custos atribuídos as enfermidades devem

levar em consideração elementos óbvios como medicamentos e internações, além dos recursos humanos disponibilizados para o atendimento, que em geral são negligenciados nas pesquisas sobre este tema pela dificuldade estabelecer um valor padronizado. (17)

Com base em uma análise de dados realizada em 2005 os custos para o Sistema unico de saúde (SUS), referente às internações e quimioterapias considerando câncer, doenças respiratorias e cardiovasculares correlacionadas ao tabagismo se aproxima de 340 milhões de reais anuais. (17) Em outro artigo da mesma autora, realizado em 2011, foi observado um custo total que ultrapassava 23 bilhoes de reais ao ano, 0,5% do PIB, se considerados os valores atribuídos à mortalidade, morbidade e assistência médica das principais doenças relacionadas ao tabaco, que em ordem decrescente de valores dispendidos estão as doenças cardíacas, DPOC, câncer de pulmão e AVC, responsaveis por 67% do custo total. (16) O tabagismo passivo e causas perinatais também foram avaliados e seus gastos ultrapassaram 2,6 milhoes de reais. Já os dados mundiais apontam para um gasto anual de aproximadamente 500 bilhoes de dolares quando se considerar os prejuizos da perda de produtividade, doenças e mortes prematuras valores que podem comprometer até 1,5% do PIB de países de alta renda e até 15% da verba destinada à saúde. (16, 32)

O tabagismo impacta também a geração de riquezas tanto no âmbito público quando privado uma vez que causa redução da produtividade em tarefas habituais, maior número de pausas para fumar durante o trabalho, absenteísmo consequente ao maior número de consultas médicas e doenças agudas e crônicas mais comuns no trabalhador fumante. Calcula-se que uma empresa Americana deixe de ganhar 6 mil dólares anuais com cada empregado fumante. (16, 17, 22)

As consequências a longo prazo do tabagismo como óbito e invalidez são uma carga a mais nessa despesa paga pelo governo sobrecarregando o sistema previdenciário. No Brasil, Em 2011, mais de 147mil óbitos foram atribuídos ao fumo, 14,7% de todos os óbitos do país naquele ano. Além disso, fumantes também tem uma expectativa de vida menor em comparação com ex fumantes e não fumantes. Mulheres e homens fumantes vivem de 4 a 5 anos, respectivamente, menos em comparação com pessoas do mesmo sexo que nunca fumaram o que leva a um total de 2,69 milhões anos de vida perdidos entre esse grupo da populacional. (16)

4.5. Estratégias de cessação do tabagismo e seus custos

As referencias mundiais para as estratégias da rede antitabagista sempre foram os países de renda alta, com o desenvolvimento das pesquisas iniciais comprovando a toxidade e

dependência relacionada aos produtos derivado de tabaco além da elaboração de relatórios e consensos seguidos mundialmente na luta de apoio à cessação do tabagismo. Em resposta a esse movimento global que luta pela conscientização dos riscos associados ao hábito de fumar, os países de renda media e baixa iniciaram esforços para determinar a situação da utilização do tabaco a nível nacional. (18)

No Brasil, o Ministério da Saúde passou a ser mais representativo sobre a situação do tabagismo a partir da década de 80 e com a elaboração do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) em 1985 as ações de apoio a cessação do tabagismo passaram a ser mais organizadas e unificadas através do INCA. Em 1988 a Pesquisa Nacional sobre Estilo de Vida demonstrou haver mais de 30 milhões de tabagistas no país e que a grande maioria tinha interesse em interromper o hábito de fumar e um ano depois a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN) do IBGE apresentou uma prevalência de 33,4% para fumantes a partir de 18 anos, assim, começou-se a entender a situação do tabagismo no país possibilitando intervenções mais direcionadas e efetivas para combater essa epidemia (20). O Brasil ratificou a Convenção-Quadro para Controle do Tabaco da OMS em 2005 e a partir desse momento as ações que objetivam reduzir o consumo de produtos derivados do tabaco, a prevalência do tabagismo e seus impactos na população se tornaram mais estratégicas e guiadas por normas internacionais, o plano de metas MPOWER é o mais recente e melhor exemplo medidas que visam amparar as ações de controle da pandemia do tabaco. (33)

A redução da prevalência do tabagismo depende de 2 fatores principais: A redução da incidência e o aumento do número de pessoas que consigam abandonar o hábito de fumar, dessa forma, algumas estratégias são fundamentais para se alcançar esse objetivo e serão melhor compreendidas a seguir. (21, 34)

4.5.1 Combate às estratégias de marketing

Traçar planos que inviabilizam as estratégias da indústria do tabaco são de extrema importância para a redução da prevalência, uma vez que dificulta o acesso aos derivados do tabaco (fator de iniciação). (34)

Nesse sentido, saber quais são os grupos de risco para a iniciação do hábito de fumar é o primeiro passo para idealizar medidas direcionada e efetivas. Crianças e adolescentes são alvos das estratégias de marketing e tendem a seguir exemplos de familiares e pessoas de destaque na sociedade; Mulheres economicamente ativas são mais afetadas por informações

deturpadas sobre as consequências do fumo; indivíduos de baixa renda, menor escolaridade e/ ou residentes na zona rural são mais vulneráveis devido a desinformação, a prevalência do tabagismo nesses grupos, a nível nacional, é maior do que na população geral.(21) (34) (35) Há evidencias de que pessoas que convivem em ambientes cronicamente violentos mereçam uma atenção das políticas de controle do tabagismo por se relacionarem a uma maior dificuldade de interromper o tabagismo(36, 37)

A elaboração e fiscalização de leis que minimizam a influencia da rede estratégica do fumo através de proibição de vitrines chamativas para produtos derivados do tabaco, adição de sabores e aromas ao cigarro, mensagens que insinuem uma possibilidade de menor risco à saúde ou menor risco de dependência de uma marca em relação a outra, além de patrocínios e vinculação à atividades benevolentes, são efetivas para que não se permita o retorno de um passado recente onde a sociedade era permissiva e via tabagismo positivamente. (33)

4.5.2. Incentivo à cessação do tabagismo

Essa estratégia é o segundo pilar para se alcançar o objetivo global de redução da prevalência e deve-se internalizar o fato de que apesar da motivação individual ser um dos fatores mais determinantes do sucesso na interrupção do hábito de fumar, é fundamental que a assistência profissional seja bem estruturada para conduzir adequadamente esse processo.(38) A Implementação dos programas de cessação do tabagismo devem contar com profissionais capacitados , uma estrutura acolhedora e material suficientes para a conclusão do programa. Está sinalizado na literatura que seguir as orientações da OMS repercute positivamente para aumentar a taxa de abstinência. (39) Segundo as indicações do Ministério da Saúde para cessão do tabagismo:

> Após consulta de avaliação inicial, os fumantes recebem a abordagem cognitivo-comportamental intensiva, terapia que combina intervenções cognitivas com treinamento de habilidades comportamentais. [...] O tratamento medicamentoso, quando indicado, é feito por meio da terapia de reposição de nicotina (TRN), com a utilização de adesivos transdérmicos de nicotina (21, 14 e 7 mg), goma de mascar ou pastilha de nicotina (2 e 4 mg) e do antidepressivo cloridrato de bupropiona (150 mg), utilizados individualmente ou em combinação. (Mendes, 2016; p.2) (40)

Os fatores que contribuem positivamente para que a abstinência seja alcançada são a maior permanência no programa de cessação, a prática de exercício físico, maior acesso à informação e aos serviços de saúde e renda mais elevada e comorbidades associadas; Já os fatores prejudiciais são o nível de dependência à nicotina maior, ansiedade, maior carga

tabagica e baixa motivação. (41, 42, 43) Parte dos tabagistas que procuram ajuda parar de fumar estão em vivendo um conflito consigo mesmo que envolve o medo do fracasso e incertezas sobre realmente estar pronto para abandonar o vício, inclusive porque a conquista da abstinência frequentemente é precedida de em média 3 tentativas frustradas de parar de fumar. Dessa forma, a motivação deve ser trabalhada e o indivíduo deve encontrar motivos fortes para ele que embasem o processo de interrupção desse hábito. (44)

Uma alternativa que garantiu um maior apoio ao tabagista é o método de aconselhamento telefônico, que objetiva auxiliar o paciente durante o processo de aprendizagem de autocontrole e como fugir dos gatilhos para ascender o cigarro que acontecem no dia a dia, prevenindo as recaídas que são uma realidade no tratamento contra o tabagismo.(45, 38) As possibilidades de tratamento contra o tabagismo vão além da abordagem terapêutica cognitivo-comportamental associada ou não aos medicamentos, por exemplo, a utilização de auriculoterapia que pode potencializar os benefícios do paciente que está tentando parar de fumar pela abordagem convencional.(46)

O tratamento de cessação do tabagismo deve levar em consideração o indivíduo como um todo, considerando as muitas variáveis que interferem no desfecho da terapêutica, como o fato de que, não raramente, a dependência pela nicotina está associada ao alcoolismo, drogas psicotrópicas e distúrbios de ansiedade e depressão. (35, 47)

A cessação do tabagismo significa um ganho de 3 anos em expectativa de vida para aqueles que param de fumar aos 60 anos, relação que se acentua com a interrupção mais precoce, chegando a um acréscimo de 10 anos naqueles que pararam aos 30 anos. (4)

Estudo realizado em 2010, no município de Goiânia, Brasil, que avaliou os custos do Programa de Tratamento do Tabagismo do SUS, revelou que o custo de um paciente que participou do programa foi de 534 reais e de 1.435 reais para aqueles que conseguiram parar de fumar. E que o valor médio gasto por paciente com medicamentos (Bupropiona ou TRN) e prescrição foi de 174 reais. (40)

Os resultados encontrados por MENDES, et al. em 2010 diferem fortemente da estimativa do custo do tratamento medicamentoso para cessação do tabagismo realizada nesse trabalho (Tabela 1), que avaliou apenas o tratamento medicamentoso recomendado pelo Ministério da Saúde. As variações de preços dos medicamentos comprados pelo consumidor e

pelo SUS foram consideradas e expostas assim como a variação de ICMS que mudam a depender do estado.(49,50)

Tabela 1 - Custo do tratamento medicamentoso para cessação do tabagismo

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	TEMPO DE TRATAMENTO	GASTO COM MEDICAMENTO
Nicotina de goma (2mg)	1 Tablet a cada 1 a 2 horas (máximo 15 tabletes por dia)	1ª a 4ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 818,58
			PF 0% ICMS = R$ 476,98 PMVG 20% ICMS - R$ 504,28
	1 Tablet a cada 2 a 4 horas	5ª a 8ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 654,86
			PF O% ICMS – R$ 381,58 PMVG 20% ICMS – R$ 403,42
	1 Tablet a cada 4 a 8 horas	9ª a 12ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 327,43
			PF 0% ICMS – R$ 190,79 PMVG 20% ICMS - R$ 201,71

Nicotina adesivo transdérmico	1 Adesivo de 21mg a cada 24 horas	1ª a 4ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 275,80
			PF 0% ICMS - R$ 160,12 PMVG 20% ICMS – R$ 166,62
	1 Adesivo de 14mg a cada 24 horas	5ª a 8ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 263,84
			PF 0% ICMS – R$ 153,20 PMVG 20% ICMS – R$ 159,40
	1 Adesivo de 7mg a cada 24 horas	9ª a 12ª semana de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 252,02
			PF 0% ICMS - R$ 146,32 PMVG 20% ICMS – R$ 152,26

(continuação)

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	TEMPO DE TRATAMENTO	GASTO COM MEDICAMENTO
Cloridrato de Bupropiona	1 Comprimido de 150mg pela manhã	1º ao 3º dia de tratamento	PMC ICMS 20% - R$ 9,96
			PF 0% ICMS - R$ 5,76 PMVG 20% ICMS – R$ 5,90
	1 comprimido de 150mg pela manhã e outro comprimido de 150mg, oito horas após.	4º dia até completar 12 semanas	PMC ICMS 20% - R$ 537,94
			PF 0% ICMS - R$ 311,31 PMVG 20% ICMS – R$ 319,08
Tartarato de Vareniclina	1 comprimido de 0,5mg ao dia	1º ao 3º dia de tratamento	PREÇO DO TRATAMENTO COMPLETO: PMC ICMS 20% - R$ 1.491,97 PF 0% ICMS -R$ 863,39 PMVG 20% ICMS – R$ 884,97

	1 Comprimido de 0,5mg duas vezes ao dia	4º ao 7º dia de tratamento	----------
	1 Comprimido de 1mg duas vezes ao dia	8º até completar 12 semanas	----------

Tabela realizada com base na lista de preços de medicamentos da Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) que regula o preço máximo de venda de medicamentos ao consumidor (PMC) e ao governo (PMVG).

(*) Todos os valores foram baseados na média aritmética entre o medicamento com maior custo e menor custo.

(**) No que tange ao tratamento com goma de mascar, podemos dividir os pacientes em 3 níveis de dependência. O leve, cujo tratamento medicamentoso deve ser avaliado, o moderado (citado na tabela acima) e o acentuado, sendo a única diferença referente as primeiras 4 semanas de tratamento, podendo-se utilizar duas gomas de 2mg a cada 1 a 2 horas.

(***) Em relação ao tratamento com adesivo transdermico, o paciente com níveis acentuados de dependência é indicado que continue até a décima segunda semana de tratamento utilizando o adesivo de 7mg da nona semana até o fim do tratamento. Já na dependência moderada, pode tentar cessar o tratamento no final da oitava semana.

Com base nos tributos do RJ, o valor padronizado do ICMS é de 20%.

Nos EUA um estudo realizado em 2006 com o objetivo de verificar a efetividade da implementação de um programa de cessação do tabagismo em adultos com renda baixa demonstrou que se economiza mais de 3 dólares relacionados a internações por doenças cardiovasculares a cada dólar investido em cessação do tabagismo. (10)

4.5.3. Implementar ambientes totalmente livres do tabagismo

A única medida verdadeiramente eficaz para diminuir exposição secundária à fumaça do cigarro é colocar em prática as recomendações da OMS no que tange a proibição de fumar em ambientes fechados independente de haver áreas separadas para fumantes e não fumantes. Sabe-se que a toxicidade do tabaco não afeta só o fumante, prejudica quem está em contato com a fumaça do cigarro no mesmo ambiente ou até em ambientes separados por portas. Hoje já se reconhece uma exposição terciária, uma vez que as partículas da fumaça do cigarro tem a

capacidade de impregnar os objetos por muito tempo e impacta negativamente a saúde de não fumantes que convivem diariamente nesse ambiente. (51)

O tabagismo passivo é um agravo importante à saúde do não fumante, pode causar sintomas agudos inflamatórios e alérgicos em vias aéreas, olho e pele e se relaciona ao risco aumentado para doenças do aparelho cardiovascular, neoplasias, asma e morte precoce. (51, 52, 53)

4.5.4. Desenvolvimento de pesquisa e compromisso com a informação

A história do movimento antitabagista mostra como as maiores conquista a favor do combate do tabagismo foram respaldadas pelo desenvolvimento de pesquisas confiáveis e fortalecidas pelo trabalho árduo em informar e conscientizar a população sobre os malefícios intrínsecos ao fumo. (9)

Apesar de ter a informação não ser o maior determinante na decisão de uma pessoa para interromper o hábito de fumar, sabe-se que investir na informação antitabagista contribui para a redução do consumo e até para prevenção da iniciação de jovens ao tabagismo. (51)

4.5.5. Aumento gradual da tributação da rede fumageira

A medida isolada mais eficaz para reduzir o consumo de derivados do tabaco é o aumento da tributação sobre toda a rede de produção do tabaco. (25) Essa estratégia afeta grupos importantes no cenário epidemiológico da pandemia do tabaco, jovens e pessoas com uma renda mais baixa.

O benefício dessa ação é duplo, além de reduzir a prevalência do tabagismo no país com todos os ganhos materiais e imateriais consequentes a isso, o país aumenta a arrecadação tributária, levando em consideração que a queda do consumo é inferior à elevação do imposto. (25)

A escolha por medidas restritivas que vão minando o poder e influencia da rede mundial do tabaco é mais inteligente do que determinações proibitivas abruptas, uma vez que a “queda” de uma indústria tão poderosa acarreta alguns reposicionamentos das despesas e lucros nos setores da economia. Alguns exemplos importantes são a agricultura, indústria e comércio externo. (25)

Na agricultura esse processo demanda o investimento inicial na transição da cultura de tabaco por outras que deve ser feita gradativamente pois envolve uma dificuldade de aceitação dos pequenos produtores. (25)

A indústria do tabaco gera muita riqueza nas regiões pela movimentação de capital e empregos indiretos, assim, o processo de desestruturação é lento e deve ser sustentado com o investimento em geração de emprego e desenvolvimento local. (1, 25)

Já o comércio externo, setor que o Brasil tem impacto quando se trata da comercialização de tabaco por ser o maior exportador e ter uma balança comercial favorável, onde ganha muito mais exportando do que gastas importando. Entretanto, esse cenário que parece tão sedimentado não ultrapassa a representação de 2% do PIB, que em números absolutos é muito, mas que se relativiza ao considerar todos os custos atribuídos ao tabagismo.(1, 25, 28)

5. CONCLUSÕES

Esta revisão de literatura abordou a cessação do tabagismo com enfoque nos impactos financeiros, desde a análise nas interferências econômicas positivas que a indústria do tabaco causa para um país, passando pela onerosa relação entre tabagismo e suas consequências individuais e globais até os custos de investimento nas estratégias de cessação do tabagismo.

O agravamento das perdas financeiras causadas pela pandemia do tabaco nos próximos anos é previsível uma vez que os a morbimortalidade atribuída ao fumo é grande, os custos diretos e indiretos são desproporcionalmente maiores que os benefícios financeiros oferecidos pela indústria do tabaco, a população mais afetada pelo tabagismo é a população que mais cresce no mundo e que nessa população, pelo menos metade dos casos de adoecimento e morte precoce ocorrem nos primeiros anos produtivos, quando se relaciona esses fatores ao fato de que os países em desenvolvimento são responsáveis por uma fração importante da produção agrícola e manufaturados que suprem a população global pode-se perceber a dimensão do problema que o tabagismo se tornou para o mundo.

O que se percebe é que, ainda hoje, após décadas de estudo científico e comprovações inegáveis dos amplos prejuízos do tabaco à sociedade ainda há grupos de pessoas e até governos que se negam a enxergar a necessidade do controle do tabagismo, regadas pela dependência individual de caráter neuroquímico ou pela dependência coletiva e cômoda que a rede do tabaco

construiu.

Apesar na visão distorcida de que a indústria do tabaco gere mais renda do que despesa tornou-se evidente ao longo desse estudo que ampliar as medidas para cessação do tabagismo são custo-efetivas para o Brasil.

6. REFERÊNCIAS

1 - ABT - Anuário Brasileiro do Tabaco. **Anuário brasileiro do tabaco. 2015**. Disponível em: http://www.grupogaz.com.br/tratadas/eo_edicao/25/2015/12/20151204_575124684/pdf/4996_2015tabaco_valendo.pdf Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.

2 - MACKAY, J.; ERIKSEN, M.P. **The tobacco atlas.** Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: http://3pk43x313ggr4cy0lh3tctjh.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2015/03/TA5_2015_WEB.pdf. Acesso em: 17 de fevereiro de 2017

3 - BOEIRA, SÉRGIO LUÍS. **Indústria de tabaco e cidadania: confronto entre redes organizacionais**. Rev. adm. empresa. [online]. 2006, vol.46, n.3, pp.28-41. ISSN 0034-7590. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-75902006000300004.

4 - FIGUEIREDO, V. C. **Um panorama do tabagismo em 16 capitais brasileiras e Distrito Federal: tendências e heterogeneidades**. Tese de doutorado apresentada a Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro; 2007. 166 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/549_Tese_Doutorado_Figueiredo_Valeska_C.pdf. Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

5 - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID10 – Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. Décima Revisão. São Paulo: Centro colaborador da OMS para a classificação de Doenças em Português,v.1, 2008.

6 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who report on the global tobacco epidemic: Raising taxes on tobacco**, Geneva, 2015. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/report/en/. Acesso em: 05 de fevereiro de 2015.

7 - ANVISA, **Estratégias Clínicas para a cessação do tabagismo**. Boletem brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), 2010; 5(12): 1-12. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+(BRATS)+n%C2%BA+12/d834e546-c0f1-4f1a-a8ca-7e70945563fc. Acesso em: 13 de fevereiro de 2017.

8 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report 1999: Making a Difference**. Geneva, 1999. Outubro 2001. Disponível em: http://www.who.int/whr/1999/en/. Acesso em: 21 de fevereiro de 2017.

9 - CAVALCANTE, T. M. **O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios**. Ver. Psiquiatr. Clín. (São Paulo), v.32, n.5, p.283-300. 2005.

10 - NATIONAL CANCER INSTITUTE AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Economics of Tobacco and Tobacco Control**. National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 21. NIH Publication No. 16-CA-8029A. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; and Geneva, CH: World Health Organization; 2016. Disponível em: https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/docs/m21_complete.pdf. Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

11 - ARAÚJO, A. J, et al . **Diretrizes para Cessação do Tabagismo**. J. bras. pneumol. [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Mar 05] ; 30(Suppl 2): S1-S76. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000800002. Acesso em: 04 de fevereiro de 2017.

12 - MARQUES, ANA CECILIA P R et al. **Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina**. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. 2001, vol.23, n.4, pp.200-214. ISSN 1516-4446. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462001000400007.

13 - FAGUNDES, M. L. **Estratégias para a cessação do tabagismo: uma revisão das alternativas terapêuticas**. Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Faculdade de Farmácia. Porto Alegre, 2010. Disponível em: http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26831. Acesso em: 12 de fevereiro de 2017.

14 - CARGNELUTTI, T. **Estratégias motivacionais e o profissional da saúde na cessação do tabagismo**. Monografia apresentada à Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de odontologia. Piracicaba-SP. 2014. Disponível em: http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?view=000922505. Acesso em: 17 de fevereiro de 2017.

15 - ITC-Brasil. **Projeto Internacional de Avaliação das Políticas de Controle do Tabaco Relatório do Projeto Resultados das ondas 1 e 2 da pesquisa (2009-2013)**, maio de 2014. Disponível em: http://www.itcproject.org/files/ITC_BrazilNR-PORMay29v3.pdf. Acesso em: 26 de fevereiro de 2017.

16 - PINTO MT et al. **Estimativa da carga do tabagismo no Brasil:mortalidade, morbidade e custos**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 31(6): 1283-1297, jun, 2015.

Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013. Acesso em: 22 de fevereiro de 2017.

17 - PINTO M, Uga MAD. **Os custos de doenças tabaco-relacionadas para o Sistema Único de Saúde**. Cad. Saúde Pública [online]. 2010, 2 (6): 1234-1245. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csp/v26n6/16.pdf. Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

18 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: The MPOWER package**. Geneva, 2008. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/. Acesso em: 18 de janeiro de 2017.

19 - WÜNSCH-FILHO V, MIRRA AP, LÓPEZ RVM, ANTUNES LF**. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas**. Rev Bras Epidemiol 2010;132.

20 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Abordagem e tratamento do fumante: consenso**, 2001. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf/tratamentoconsenso.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=e776ee0047dec36284a4cd9ba9e4feaf. Acesso em: 10 de fevereiro de 2017.

21 - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL/INCA). **Política Nacional de Controle do Tabaco: relatório de gestão e progresso 2011-2012**. 2014. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco. Acesso em 16 de fevereiro 2017.

22 - INCA. **A situação do tabagismo no Brasil. 2011a**. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/situacao_tabagismo.pdf. Acesso em: 05 fevereiro de 2017.

23 - BRASIL. Ministério da Saúde. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Organização Pan-Americana da Saúde – Representação Brasil. **Pesquisa Especial de Tabagismo. PETab – Relatório Brasil**. Rio de Janeiro, 2011, 205 páginas. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_especial_tabagismo_petab.pdf, acesso em: 17 de fevereiro de 2017.

24 - IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Tabagismo**, 2008. Disponível em http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv42980.pdf. Acessado em 05 de Fevereiro de 2017.

25 - OMS. **Aspectos econômicos do tabagismo e do controle do tabaco em países em desenvolvimento**. OMS, Comissão Européia e Banco Mundial. Tradução: INCa/Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/16433/v113n4p281.pdf?sequence=1. Acesso em: 12 de fevereiro de 2017.

26 - ABT - Anuário Brasileiro do Tabaco**. Anuário brasileiro do tabaco. 2016**. Disponível em: http://www.editoragazeta.com.br/wp-content/uploads/2016/12/PDF-TABACO_2016.pdf Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.

27 - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL/INCA). **Política Nacional de Controle do Tabaco: relatório de gestão e progresso 2013-2014**. 2015. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/wps/wcm/connect/7605fc004fe6c76ebbf3ff76651c600b/14Relat%C3%B3rio+de+Gest%C3%A3o+e+Progresso+20132014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=7605fc004fe6c76ebbf3ff76651c600b. Acesso em 16 de fevereiro 2017.

28 - ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Tabaco o salud: situación en las Américas**. Washington, D.C.: OPS/OMS, 1992; Publicación Científica Núm. 536. Disponível em: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FESP_Salud_Publica_en_las_Americas.pdf. Acesso em: 10 de fevereiro de 2017.

29 - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **Projections of tobacco production, consumption and trade to the year 2010**. Rome: FAO, 2003. Disponível em: http://www.fao.org/3/a-y4956e.pdf. Acesso em: 18 fevereiro de 2017.

30 - CINCIRIPINI, P. M., et al. **Tobacco addiction: Implications for treatment and cancer prevention**. J. Natl. Cancer Inst., v.89, n.24, Dec 17, p.1852-1867. 1997

31 - OBSERVATÓRIO DA POLÍTICA NACIONAL DE CONTROLE DO TABACO, INCA - **Custos atribuíveis ao tabagismo** [internet], disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/custos, acesso em: 26 de fevereiro de 2017.

32 - UNIVERSIDADE POSITIVO, **Custo do tabagismo impacta todos os bolsos** [internet], Universidade Positivo, Curitiba-PR, 2015. Disponível em: http://www.up.edu.br/blogs/positivo-consciente/2015/07/06/custo-do-tabagismo-impacta-todos-os-bolsos/ Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

33 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship**, Geneva, 2013. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/. Acesso em 05 de fevereiro de 2017.

34 - ROMERO LC, COSTA E SILVA VL. **23 Anos de Controle do Tabaco no Brasil: a Atualidade do Programa Nacional de Combate ao Fumo de 1988**. Rev Bras Cancerol 2011; 57(3):305-314. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v03/pdf/03_artigo_23_Anos_controle_tabaco_brasil_atualidade_programa_nacional_combate_fumo_1988.pdf. Acesso em: 16 de fevereiro de 2017.

35 - NUNES. S. O. V. et al. **Avaliação das características clínicas dos fumantes que buscaram tratamento em centro de referência do Sistema único de Saúde (SUS).** Ver. Biosaúde, v.8, n.1, p. 3-24, 2006. Disponível em: http://www.uel.br/ccb/patologia/portal/pages/arquivos/Biosaude%20v%2008%202006/BS_v8_n1_DF_03.pdf. Acesso em: 23 de fevereiro de 2017.

36 - LOPES, CLAUDIA S, et al**. Influência de fatores psicossociais na cessação do tabagismo: evidencias longitudinais no Estudo Pro-Saúde**. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Mar 05] ; 47(4): 732-739. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004524. Acesso em: 02 de fevereiro de 2017.

37 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO REPORT on the global TOBACCO epidemic: Warning about the dangers of tobacco**, Geneva, 2011. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/. Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

38 - ECHER, IC. **Fatores de sucesso no abandono do tabagismo**. Tese de doutorado apresentada a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre- RS, 2006. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8113/000567974.pdf?sequence=1. Acesso em: 12 de fevereiro de 2017.

39 - LOPES, F. M. et al. **Desenvolvimento, divulgação, adesão e eficácia de um Programa de Cessação do Tabagismo oferecido em uma universidade pública**. Cad. Ter. Ocup. UFSCar, São Carlos, v. 22, n. Suplemento Especial, p. 5-15, 2014. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4322%2Fcto.2014.025 Acesso em:22 de fevereiro de 2017.

40 - MENDES A.C.R. et al. **Custos do Programa de Tratamento do Tabagismo no Brasil**. Rev. Saúde Pública vol.50, São Paulo, 2016. DOI:10.1590/S1518-8787.2016050006303. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0034-89102016000100245. Acesso em: 19 de fevereiro de 2017.

41- PAWLINA MARITZA MUZZI CARDOZO, et al. **Ansiedade e baixo nível motivacional associados ao fracasso na cessação do tabagismo**. J. bras. psiquiatr. [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 05] ; 63(2): 113-120. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000014. Acesso em: 22 de fevereiro de 2017.

42 - FRANÇA, S.A.S. et al. **Fatores associados à cessação do tabagismo**. Rev Saúde Pública 2015; 49:10 DOI:10.1590/S0034-8910.2015049004946, Disponível em: http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v49/pt_0034-8910-rsp-S0034-89102015049004946.pdf. Acesso em: 02 de fevereiro de 2017.

43 - TEJADA CESAR AUGUSTO OVIEDO, et al. **Factors associated with smoking cessation in Brazil**. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Mar 05] ; 29(8): 1555-1564. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00120412. Acesso em: 02 de fevereiro de 2017.

44 - PAWLINA, MARITZA MUZZI CARDOZO, et al. **Depression, anxiety, stress, and motivation over the course of smoking cessation treatment**. J. bras. pneumol. [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Mar 05] ; 41(5): 433-439. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004527. Acesso em: 02 de fevereiro de 2017.

45 - MANSO. M. E. G. et al**. Programa para cessação de tabagismo em uma operadora de planos de saúde relato de experiência**, RBM, v. 71 n. 5 p. 142-147, 2014. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5774. Acesso em 22 de fevereiro de 2017.

46 - SILVA, ROBERTA DE PAIVA, et al **Contribuições da auriculoterapia na cessação do tabagismo: estudo piloto**. Rev. esc. enferm. USP [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Mar 05] ; 48(5): 883-890. Disponível em http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342014000005000015. Acesso em: 04 de fevereiro de 2017.

47 - SANTOS, UBIRATAN DE PAULA. **Cessação de tabagismo: desafios a serem enfrentados**. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2009 [citado em 2017 Mar 05] ; 55(5): 500-501. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302009000500002. Acesso em: 02 de fevereiro de 2017.

48- FORMAGINI, TDB. et al, **Intervenções de Cessação de Tabagismo em Fumantes Leves: Uma Revisão Sistemática**. Psicologia em Estudo, Maringá, v. 20, n. 2 p. 201-211, abri./jun. 2015. Disponível em: http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/PsicolEstud/article/view/24908. Acesso em: 11 de fevereiro de 2017.

49 - ANVISA, **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (pmvg)**, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva, Atualizada em 21/07/2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos. Acesso em: 10 de fevereiro de 2017.

50 - ANVISA, **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo preço fábrica - pf (preço para laboratórios e distribuidores) preço máximo ao consumidor - pmc (preço para farmácias e drogarias**, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva, Atualizada em 23/01/2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos. Acesso em: 10 de fevereiro de 2017.

51 - INCA. **Tabagismo: um grave problema de saúde pública**. 2007. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/t_Tabagismo.pdf. Acesso em: 05 de fevereiro de 2017.

52- NUNES, SOV., and CASTRO, MRP., orgs. **Tabagismo: Abordagem, prevenção e tratamento** [online]. Londrina: EDUEL, 2011. 224 p. ISBN 978-85-7216-675-1Disponível em: http://dx.doi.org/10.7476/9788572166751, Acesso em: 12 de fevereiro de 2017.

53 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing Smoke-free Environments**. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/gtcr_download/en/ . Acesso em: 05 de março de 2017

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS

UNIFESO

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS EM PRATICANTES DE CROSSFIT ANTES E APÓS A ATIVIDADE FÍSICA

HEMODYNAMIC CHANGES IN CROSSFIT PRACTICERS BEFORE AND AFTER PHYSICAL ACTIVITY

RODOLFO G IZAC

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis

2017

RESUMO

Introdução: Durante o exercício físico, ocorrem alterações hemodinâmicas que visam dar suporte aos grupamentos musculares exigidos. Dentre as alterações encontramos elevações da frequência cardíaca e pressão arterial, além de haver vasodilatação arterial nos músculos ativos. Após atividade física, podemos encontrar uma hipotensão pós-esforço que pode perdurar por várias após horas cessação do exercício. **Objetivo:** Observar e avaliar alterações da frequência cardíaca e pressão arterial de praticantes de Crossfit antes e após a atividade física. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional que foi realizado entre os dias 20 de novembro e 10 de dezembro de 2016, com 27 praticantes de Crossfit de uma academia especializada em tal atividade, na cidade de Teresópolis, estado do Rio de Janeiro. **Resultados:** Entre as pessoas que se propuseram em participar, verificou-se que 56% (15) eram do sexo feminino e 44% (12) do sexo masculino. A média de idade dos participantes ficou em torno de 27,5 anos (variando de 15 a 39 anos). Ao aferir PA dos voluntários em repouso, constatamos uma variação pressão arterial sistólica (PAS) de 88 a 158 mmHg (média 125,5 mmHg), enquanto que, a pressão arterial diastólica (PAD) variou de 52 a 100 mmHg (média de 78,5 mmHg). A aferição da PA nos primeiros cinco minutos pós-exercício demonstrou que a PAS variou de 90 a 146 mmHg (média 114,4 mmHg), já a PAD foi de 46 a 90 mmHg (média 70,2 mmHg). Com isso, verificamos uma redução da PAS e PAD após prática de Crossfit em média de 11,1 e 8,2 mmHg, respectivamente. **Conclusão:** O presente trabalho demonstrou uma queda importante dos níveis pressóricos nos primeiros minutos pós-exercício, em comparação com os seus níveis em repouso. Conclui-se que a prática de exercício físico deve ser estimulada, uma vez que promove melhora dos níveis pressóricos e até adotada como medidas não farmacológicas no tratamento da hipertensão.

Descritores: Hipontesão pós-exercício, pressão arterial, frequência cardíaca, exercício.

ABSTRACT

Introduction: During physical distress, hemodynamic changes occurs providing support to muscle groups required for the exercise. From among the alterations we found elevations in heart rate and blood pressure, in addition to arterial vasodilation in the active muscles. After physical activity we can find post-exertional hypotension that can last for several hours after the exercise is finished. **Objective:** To observe and evaluate changes in heart rate and blood pressure of Crossfit practitioners before and after physical activity. **Methods:** This was an observational study that was performed between November 20 and December 10, 2016, with 27 Crossfit practitioners from a specialized gym, in the city of Teresópolis, state of Rio de Janeiro. Results: Among the people who proposed to participate, it was verified that 56% (15 people) were female and 44% (12 people) male. The average age of the participants was around 27.5 years (ranging from 15 to 39 years). **Results:** It was observed a variation in systolic blood pressure (SBP) of 88 to 158 mmHg (mean, 125,5 mmHg), while diastolic blood pressure (DBP) ranging from 52 to 100 mmHg (mean of 78,5 mmHg). The BP measurement in the first five minutes post-exercise showed SBP ranging from 90 to 146 mmHg (mean, 114.4 mmHg), whereas DBP was 46 to 90 mmHg (mean, 70.2 mmHg). With this, it was observed a reduction of SBP and DBP after Crossfit practice on average of 11.1 and 8.2 mmHg, respectively. **Conclusion:** The present study demonstrates a significant drop in blood pressure levels in the first minutes, after going through the exercise compared to resting levels. It is concluded that the practice of physical exercise to be stimulated since it promotes improvement of blood pressure levels and even adopted as non-pharmacological measures in the treatment of hypertension.

Keywords: Post-exercise hypotension, blood pressure, heart rate, exercise.

1. INTRODUÇÃO

Durante o exercício físico ocorrem alterações hemodinâmicas que visam dar suporte aos grupamentos musculares exigidos, uma vez que o músculo necessita de quantidades extras de oxigênio e nutrientes. Dentre as alterações, encontramos elevações da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), além de haver vasodilatação arterial nos músculos ativos[1].

A elevação da frequência cardíaca se deve a uma inibição do tônus do sistema nervoso autônomo parassimpático e aumento da ação do simpático sobre o nódulo sinusal. Esse aumento da frequência cardíaca proporcionará um incremento no debito cardíaco, já que este é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico[2]. Consequentemente, o débito cardíaco elevado procederá a um aumento da pressão arterial sistólica, por ser o produto do debito cardíaco pela resistência vascular periférica. Por haver diminuição da resistência vascular periférica, fruto da vasodilatação, a pressão arterial diastólica pouco se eleva ou até mesmo pode se manter com os mesmos valores de repouso[1,3,4,5].

Após atividade física podemos encontrar uma hipotensão pós-esforço que pode perdurar por várias horas após cessação do exercício. Esta hipotensão pós-exercício ocorre por diversos mecanismos como a diminuição atividade adrenérgica que está ligada à redução da frequência cardíaca, à redução da angiotensina II, endotelina e adenosina circulantes e de seus respectivos receptores no SNC, assim possibilitando uma atenuação da resistência vascular periférica. O óxido nítrico e as prostaglandinas que são liberados durante a atividade física, por apresentarem efeito vasodilatador, também cooperam com a queda de resistência vascular periférica[3,6].

Neste trabalho avaliamos a pressão arterial e frequência cardíaca em 27 voluntários que praticam Crossfit em repouso e após a realização de atividade física, em uma academia especializada em Crossfit, na cidade Teresópolis, no estado do Rio de Janeiro. A aferição da pressão arterial sistêmica se deu por meio de esfigmomanômetro aneróide e a aferição da frequência cardíaca foi realizada através de aparelho de oximetria de pulso.

O Crossfit é um programa de treinamento composto por exercícios de alta intensidade, funcionais e constantemente variáveis[7,8]. O programa visa melhorar dez domínios físicos de seus praticantes como: resistência cardiovascular e respiratória, força, flexibilidade, resistência muscular, velocidade, potência, agilidade, coordenação, equilíbrio e precisão[8].

A presente pesquisa justifica-se por poder analisar o padrão de elevação e queda da pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca, antes do aquecimento dos atletas, e nos primeiros minutos após o término da atividade física.

Haja vista as maiores necessidades energéticas desses indivíduos durante o exercício, as alterações hemodinâmicas se fazem necessárias para suprir tais demandas. Assim, compararemos os dados de repouso com os obtidos logo após o término da prática desportiva.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Observar e avaliar alterações da frequência cardíaca e pressão arterial de praticantes de Crossfit antes e após a atividade física.

2.2. Objetivos secundários

Comparar os dados obtidos no presente estudo com dados encontrados na literatura.

Confrontar os dados hemodinâmicos aferidos com sexo e idade dos voluntários.

Avaliar a Saturação periférica de O2 antes e após o exercício.

3. METODOLOGIA DE PESQUISA

3.1. Tipo de estudo e amostragem

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional que foi realizado entre os dias 20 de novembro e 10 de dezembro de 2016, com 27 (vinte e sete) praticantes de Crossfit de uma academia especializada em tal atividade, na cidade de Teresópolis, estado do Rio de Janeiro. Somente participaram os atletas que concordaram de participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento e Esclarecimento.

3.2. Subsídios éticos

Para realizar a pesquisa, foi encaminhado o projeto à Plataforma Brasil, e apenas após a aprovação se deu a pesquisa propriamente dita, por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos.

Após a apresentação e explanação sobre o trabalho foram entregues os Termos de Livre Consentimento e Esclarecimento, que após assinados possibilitaram os entrevistados a responder o questionário contendo perguntas estruturadas (ANEXO). Por fim, ocorreu aferição da pressão arterial e frequência cardíaca antes do aquecimento e nos primeiros minutos após o termino da atividade física.

4. RESULTADOS

Os dados obtidos por meio do preenchimento do instrumento criado (a aferição da pressão arterial sistêmica por meio de esfigmomanômetro aneróide e a aferição da frequência cardíaca por meio de aparelho de oximetria de pulso) foram posteriormente tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010, a fim de quantificar os dados de forma precisa, sendo os resultados apresentados na forma de figuras e/ou tabelas.

Durante o período de coleta de dados 27 (vinte e sete) pessoas se voluntariam a participar do presente estudo. Entre as pessoas que se propuseram a participar verificou-se que 56% (15 pessoas) eram do sexo feminino e 44% (12 pessoas) do sexo masculino (Figura 1). A média de idade dos participantes foi de 27,5 anos (variando de 15 a 39 anos).

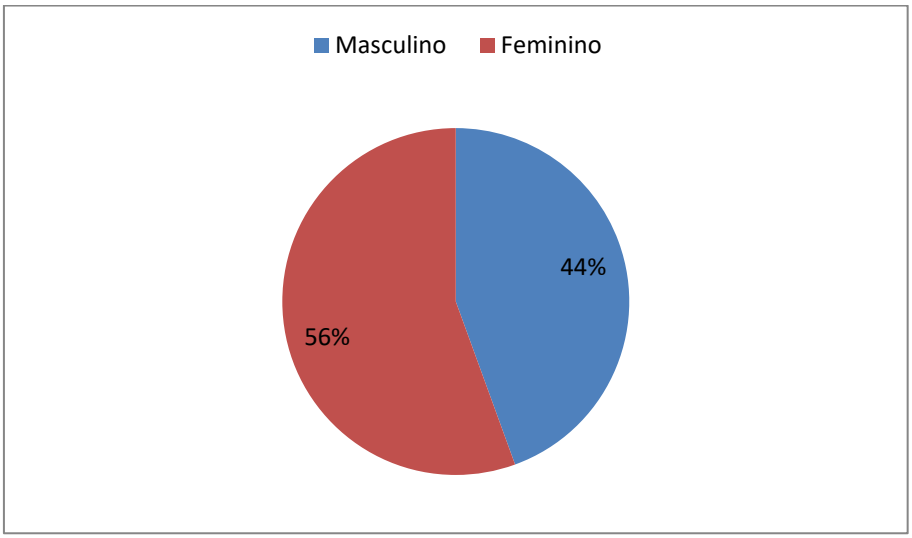


Figura 1 – Proporção de voluntário segundo sexo. Teresópolis-RJ, 2016.

A figura 2 nos mostra que a maioria dos entrevistados (19 pessoas ou 70% da amostra) não eram tabagistas ou ex-tabagistas, e outros 30% (8 indivíduos) declararam ser tabagistas ou ex-tabagistas.

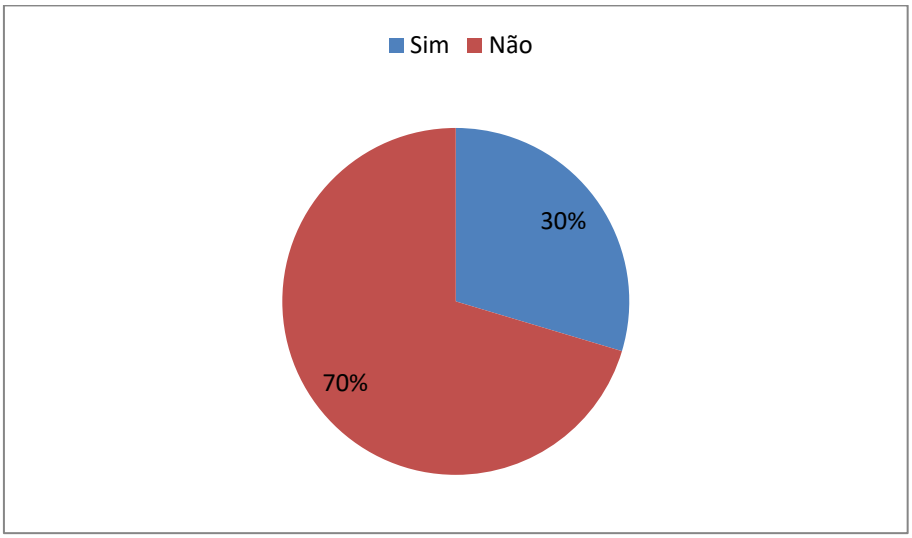


Figura 2 – Proporção de entrevistados tabagistas ou ex-tabagistas. Teresópolis-RJ, 2016.

Quando indagados se haviam exibido tontura durante a prática de algum tipo de exercício, 85% (23) responderam que não, e 15% (4) relataram que em algum momento apresentaram tontura ao praticar algum tipo de exercício (Figura 3).

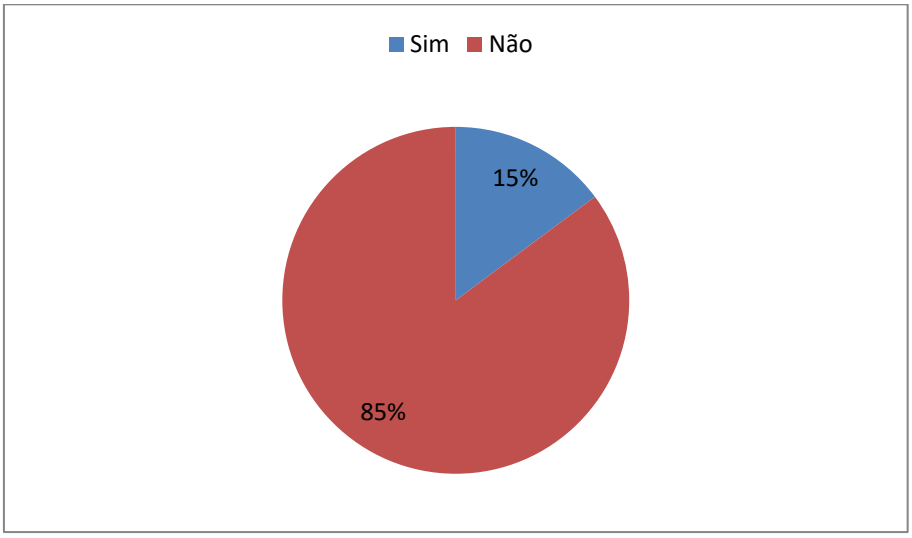


Figura 3 – Proporção de entrevistados que ficaram tontos durante exercícios. Teresópolis-RJ, 2016.

Entre os participantes deste estudo, 15% (4) relataram já terem apresentado palpitação enquanto praticava algum exercício físico ou mesmo em repouso, porém outros 85% (23) refutaram apresentarem palpitações anteriormente (Figura 4).

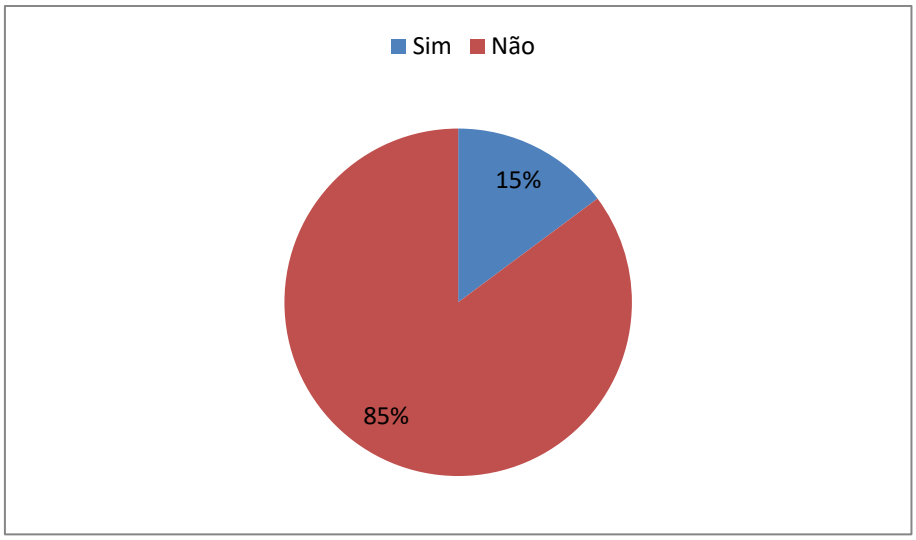


Figura 4 - Proporção de entrevistados que relataram terem apresentado palpitações durante exercícios ou em repouso. Teresópolis-RJ, 2016.

A pressão arterial sistólica (PAS) em repouso da amostra (mensurada antes da atividade física) variou de 88 a 158 mmHg (média 125,5 mmHg), enquanto que, a pressão arterial diastólica (PAD) variou de 52 a 100 mmHg (média de 78,5 mmHg). A aferição da PA nos primeiros cinco minutos após a prática do Crossfit demonstrou que a PAS variou de 90 a 146 mmHg (média 114,4 mmHg), já a PAD foi de 46 a 90 mmHg (média 70,2 mmHg). Com isso, verificamos uma redução da PAS e PAD após prática de Crossfit em média de 11,1 e 8,2 mmHg, respectivamente (Figuras 5 e 6).

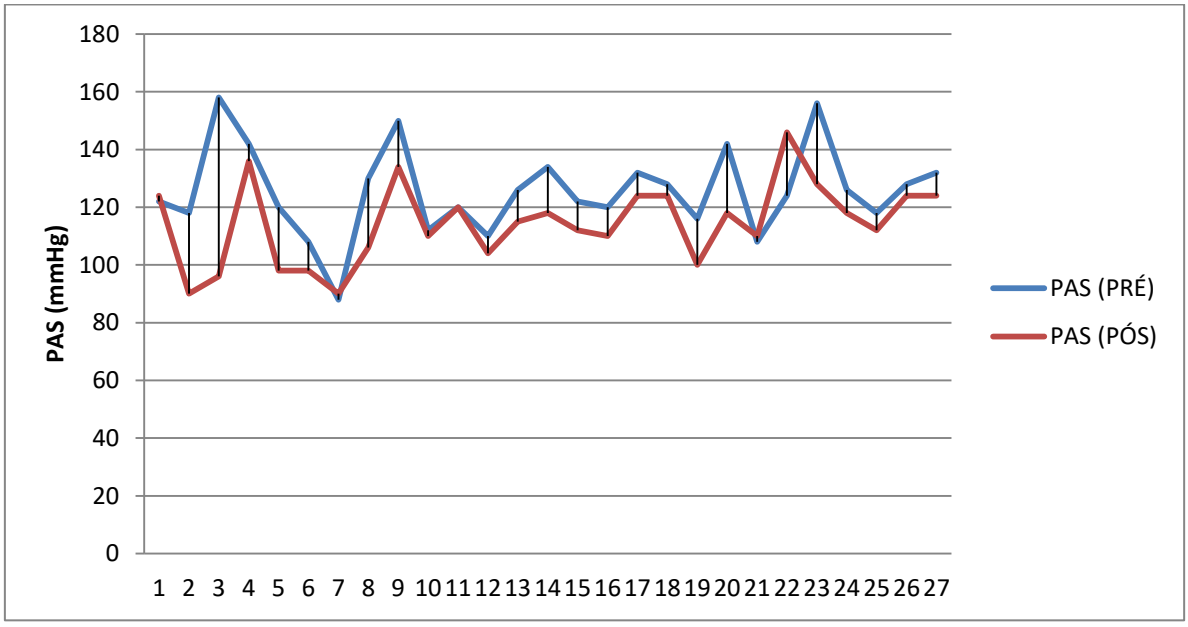


Figura 5 – Variação da PAS antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

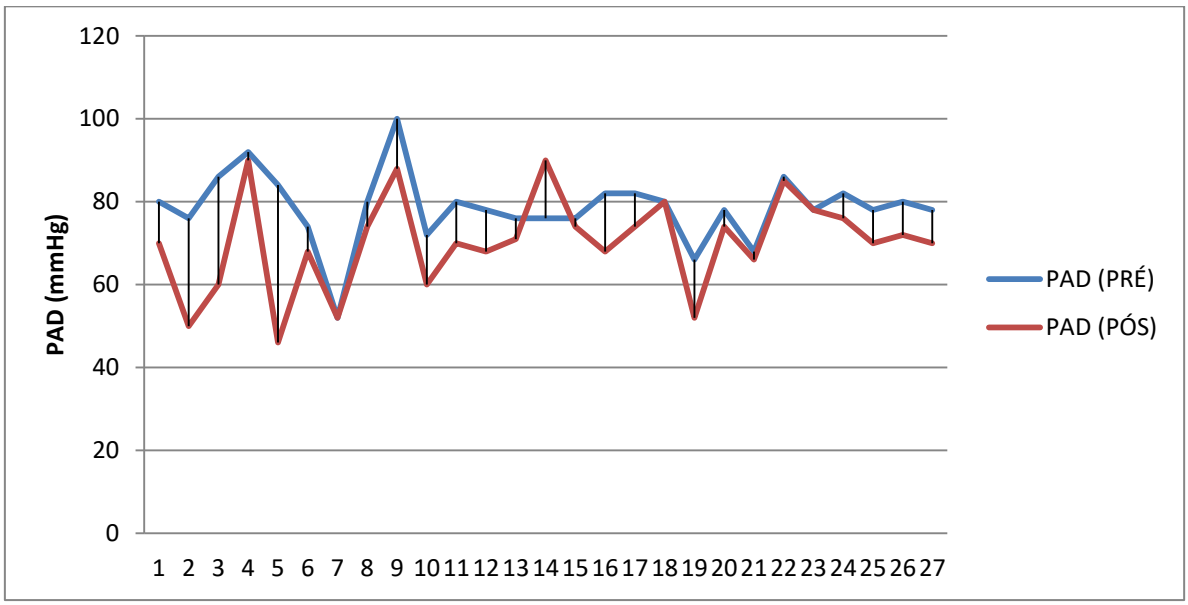


Figura 6 - Variação da PAD antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

Ao avaliar FC antes e após o exercício físico observamos que a média do voluntariado ficou em 73 e 112 bpm, respectivamente. No pré-esforço a FC alternou de 58 a 93 bpm e no pós-esforço de 74 a 140 bpm. O que nos mostra uma elevação média de 39 bpm nos primeiros minutos após esforço físico (Figura 7).

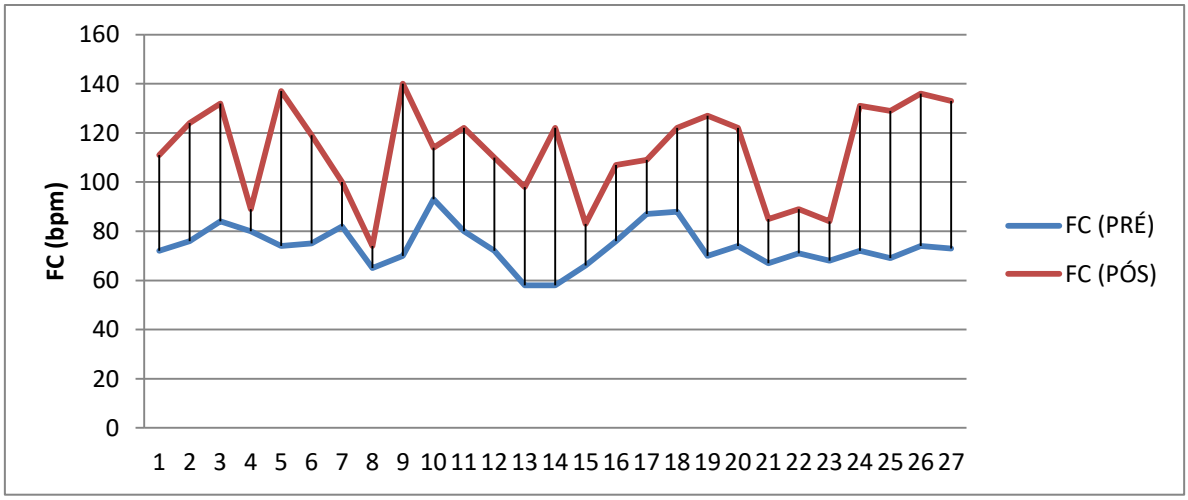


Figura 7 - Variação da FC antes e após a pratica de Crossfit. Teresópolis, 2016.

Quando analisamos a saturação arterial de O_2 vemos que pouco se alterou na comparação do pesquisado em repouso e após a atividade física, uma vez que, a média antes da atividade física ficou em 97,2% e a média após ficou em 96,9% (Figura 8).

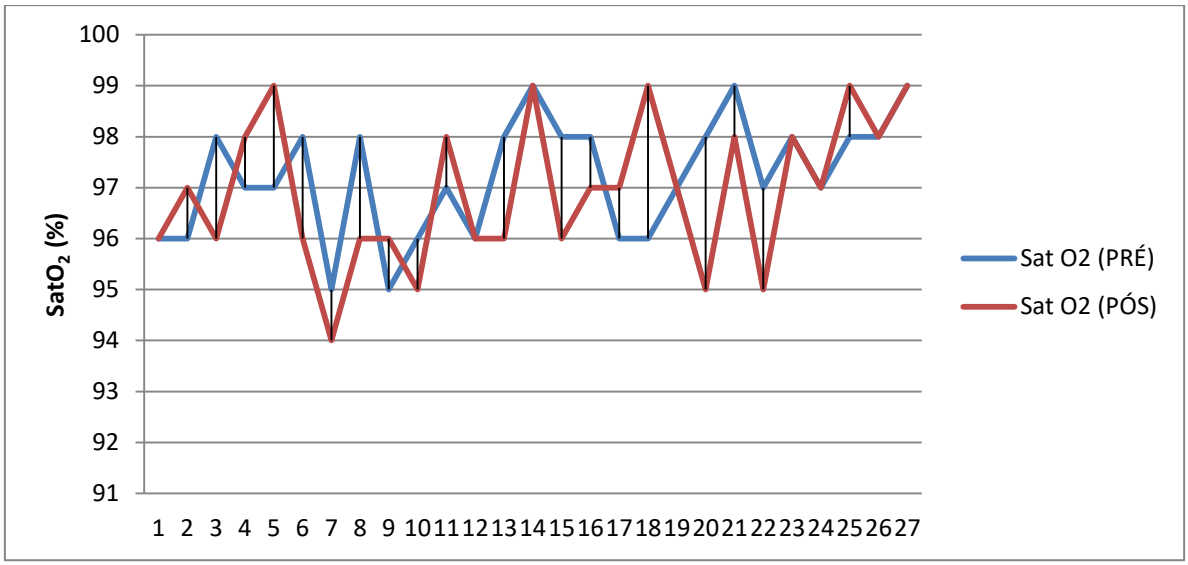


Figura 8 - Variação da Saturação de O_2 antes e após a prática de Crossfit. Teresópolis, 2016.

5. DISCUSSÃO

A principal função do sistema cardiovascular durante atividade física é dar suporte de nutrientes e oxigênio necessário para os grupamentos musculares que estão em atividade. Assim, há alterações na frequência cardíaca e pressão arterial para proporcionar aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura recrutada durante o exercício[1].

A frequência cardíaca é controlada pelo sistema nervoso autônomo, através de seus vieses simpático e parassimpático sobre o nódulo sinusal. Durante o repouso há uma predominância o sistema autônomo parassimpático por meio do nervo vago, contudo, com o início da atividade física verifica-se uma diminuição da ação parassimpática e ampliação da resposta simpática[2].

A pressão arterial sistêmica é o produto do debito cardíaco e da resistência vascular periférica e durante o exercício físico há alterações antagônicas entre esses parâmetros, com aumento da pressão arterial sistólica à custa da elevação do debito cardíaco, enquanto que por diminuição da resistência vascular periférica ocorre manutenção ou até ligeira queda pressão arterial diastólica[1,3,4,5].

O aumento do fluxo sanguíneo no grupamento muscular exigido resulta em grande parte da vasodilatação que ocorre por efeito direto do aumento do metabolismo muscular. O restante do aumento se deve a vários fatores, sendo que o mais importante talvez seja a o aumento pressão arterial que há durante o exercício físico[1,4].

Em atletas bem treinados o fluxo sanguíneo em repouso é de 3,6 mL/100g músculo/minuto, já durante o exercício máximo o fluxo é de 90 mL/ 100g músculo/minuto. Desta maneira, durante a atividade física o fluxo sanguíneo poderá se elevar por cerca de 25 vezes[1].

Existe uma relação íntima entre o trabalho realizado pelo músculo, consumo de oxigênio e o débito cardíaco. Desta forma, com um aumento do trabalho muscular se eleva também o consumo de oxigênio que promoverá vasodilatação muscular, por fim, aumentando o retorno venoso e consequentemente o débito cardíaco[1]. Com isso há um aumento pressão arterial visto que essa está diretamente relacionada com o débito cardíaco mesmo havendo queda da resistência vascular periférica, uma vez que, a pressão arterial sistêmica é o produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica.

O aumento e melhor redistribuição do debito cardíaco durante exercício físico aeróbio levam a um aumento da pressão arterial sistólica e manutenção até queda da pressão arterial a diastólica[2,9].

Todavia, no pós-exercício verifica-se uma diminuição nos níveis pressóricos por até 22 horas após o exercício físico em níveis inferiores aos que se encontra no indivíduo antes de exercitar-se. Os mecanismos pelos quais ocorre diminuição nos níveis pressóricos no pós-esforço são a diminuição atividade adrenérgica, a redução da angiotensina II, endotelina e adenosina circulantes, e de seus respectivos receptores no SNC, assim possibilitando uma atenuação da resistência vascular periférica. O óxido nítrico e as prostaglandinas que são liberados durante a atividade física por terem efeito vasodilatador também cooperam com a queda de resistência vascular periférica[3,6].

A hipotensão pós-exercício é algo que vem sendo bastante estudado e difuso da comunidade cientifica. A queda nos níveis pressóricos pós-exercícios pode ser observadas em indivíduos normotensos, no entanto, é mais acentuada em hipertensos[5,10,11,12,13,14,15,17]. Assim, a hipotensão pós-exercício é traduzida por níveis pressóricos menores aos observados nos indivíduos antes de realizarem exercícios físicos ou mesmos se comparados com um dia em que estes não praticam exercícios[5,11].

Um dos mecanismos pelos quais ocorre a hipotensão pós-exercício é a diminuição da resistência vascular periférica (RVP). A RVP diminuída correlaciona-se a vasodilatação encontrada nos grupamentos musculares exigidos, ao aumento de metabolitos produzidos durante atividade, diminuição da atividade nervosa simpática periférica a vasodilatação pele para dissipação do calor produzido durante o exercício[5,11,12,13].

De acordo com Cosanatto e Polito[6], o padrão de queda da pressão arterial pós-exercício pode apresenta relevância prognóstica. Uma vez que, uma queda da pressão arterial sistólica pós-exercício mais arrastada está atrelada a um risco cardiovascular maior. Sendo que podemos usar a razão de PAS 3 min / PAS 1 min > 1 como parâmetro

preditor[3]. Há constatações de que a hipotensão pós-exercício ocorra de forma mais acentuada e duradoura em indivíduos hipertensos do que em normotensos[6].

O presente trabalho analisou os valores pressóricos e da frequência cardíaca nos voluntários antes e nos primeiros 5 minutos após praticarem Crossfit. Na literatura encontramos trabalhos que verificaram tais parâmetros nos primeiros 15 minutos após o termino de algum exercício e seguem o mesmo intervalo nas aferições subsequentes.

Os resultados apresentados no presente trabalho corroboram com o apresentado por Rodriguez em tese de mestrado, que observou uma queda na PAS nos primeiros 15 minutos após exercício de múltiplas séries na monta de 10,73 mmHg contra uma diminuição de 11,1 mmHg no presente trabalho[16]. No entanto, quando o tipo de exercício era no formato de circuito não houve alteração da PAS. Já Sousa e colaboradores, avaliaram adultos de meia idade em repouso e 45 minutos após exercício resistido e observaram uma diminuição média de 9 mmHg da PAS no pós-exercício[18]. Já foi verificada uma queda de 5,8 mmHg na PAS em voluntários submetidos a exercícios resistidos sob método de circuito a repetições submáximas de 70% após 10 minutos[19].

Quando analisamos o padrão de queda dos níveis da PAD, verificamos uma queda maior da PAD nos primeiros cinco minutos após uma sessão de Crossfit (-8,2 mmHg), em comparação com o que Rodriguez constatou quinze minutos pós-exercício resistido tanto de múltiplas séries quanto em circuito (-7,12 e 6,78, respectivamente)[16]. Sousa[18], nos primeiros 45 minutos pós-exercício encontrou uma queda de 3 mmHg da PAD. No trabalho de Pires[19], quando aferido a PA 10 minutos após exercício se apurou uma diminuição na PAD na ordem de 2,2 mmHg.

Ao confrontarmos os dados referentes à FC deste trabalho com os apresentados por Antelmi et. al[20], em que avaliaram recuperação da FC após teste ergométrico em esteira ergométrica, deparamo-nos com certa conformidade uma vez que em ambos os trabalhos a FC não retornou aos valores anteriores ao exercício nos 5 primeiros minutos após findarem os exercícios.

Bem como demonstrado por Rodriguez[16], em que após 15 minutos de exercício em séries múltiplas e circuito a FC permanecia em média 29,12 e 28,42 bpm mais elevadas do que em repouso. No mesmo sentido, Lovato[21] observou similarmente uma FC mais elevada em seus voluntários até 60 minutos pós-exercício.

Essa idiossincrasia pode estar relacionada a alterações do sistema nervoso autônomo, como uma diminuição ação parassimpática e aumento da atividade simpática sobre o coração. Isso como forma de contrabalancear a queda da PA pós-exercício por meio de barorreflexos[21].

6. CONCLUSÃO

Considerando a prática de exercícios físicos como um instrumento capaz de melhorar a qualidade de vida das pessoas e como parte de uma abordagem terapêutica de várias patologias como a hipertensão arterial e diabetes mellitus. O presente trabalho embora com uma amostragem pequena corroborou com os dados encontrados na literatura e demonstrou uma diminuição dos níveis pressóricos nos primeiros minutos pós-exercício em comparação aos seus níveis em repouso.

Apesar de ter demonstrado hipotensão pós-exercício, novos estudos poderão registrar o padrão da diminuição dos níveis pressóricos por um tempo maior, o que pode ajudar a elucidar os efeitos hipotensores do exercício físico no dia-a-dia.

Com relação aos valores observados na frequência cardíaca, verificamos que se manteve mais elevada pós-exercício do que antes do exercício, que supõe-se ser em reposta a diminuição da resistência vascular periférica ocasionada pela prática de atividade física para manter uma perfusão tecidual adequada.

Por fim, os autores concluem que a prática de exercício físico com acompanhamento adequado deve ser estimulada uma vez que promove melhora dos níveis pressóricos e pode também fazer parte da abordagem terapêutica de indivíduos hipertensos como forma de medidas não farmacológicas para o tratamento da hipertensão.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

2. Almeida MA, Araujo CGS. Efeitos do treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca. Revista Brasileira Medicina Esportiva. 2003 mar/abr; 9(2): 104-12.

3. Ruivo JA, Alcântara P. Hipertensão e o exercício físico. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2012; 31(2): 151-8

4. Figueiredo BB. A resposta da frequência cardíaca e pressão arterial de atletas ativos praticando o mountain bike endurance [trabalho de conclusão de curso]. Brasília: Universidade Católica de Brasília, Curso de Educação Física; 2011.

5. Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. Revista Paulista de Educação Física. 2004 ago; 18: 21-31.

6. Casonatto J, Polito MD. Hipotensão pós-exercício aeróbio: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Medicina Esportiva. 2009 mar/abr; 15(2): 151-7.

7. Souza DC, Arruda A, Gentil D. Crossfit: riscos para possíveis benefícios?. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício. 2017 jan/fev; 11(64): 138-9.

8. Glassman G. What is fitness?. The Crossfit Journal. 2002 out: 1-11.

9. Passaro LC. Resposta cardiovascular na prova de esforço: pressão arterial sistólica. Revista Brasileira Medicina Esportiva. 1997 jan/mar; 3(1): 6-10.

10. Queiroz ACC, Sousa JCS, Silva Junior ND, Costa LAR, Gagliardi JFL, Rezk CC, Ortega K, Mion Junior D, Tinucci T, Forjaz CLM. Hipotensão pós-exercício resistido entre homens jovens e de meia-idade. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo [Internet]. 2014 jan/mar; 2014 (1): 9-15.

11. Forjaz CLM, Tinucci T. A medida da pressão arterial no exercício. Revista Brasileira de Hipertensão. 2000 jan/mar; 7 (1): 79-87.

12. Forjaz CLM, Santaella DF, Rezende LO, Barreto ACP, Negrão CE. A Duração do Exercício Determina a Magnitude e a Duração da Hipotensão Pós-Exercício. Revista Brasileira de Cardiologia. 1998; 70 (2): 99-104.

13. Cunha FA, Matos-Santos L, Massaferri RO, Monteiro TPL, Farinatti PTV. Hipotensão pós-exercício induzida por treinamento aeróbio, de força e concorrente:

aspectos metodológicos e mecanismos fisiológicos. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2013 out/dez; 12 (4): 99-110.

14. Scarin LR. Mecanismos fisiológicos causadores da hipotensão pós-exercício em adultos hipertensos [trabalho de conclusão de curso]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Curso de Educação Física; 2010.

15. Marzano PC. Hipotensão pós-exercício resistido em idosos hipertensos: Uma revisão [trabalho de conclusão de curso]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, Curso de Educação Física; 2016.

16. Rodriguez D. Efeito agudo de dois métodos de exercício resistido na pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca. Dissertação [Mestrado em Educação Física]. São Paulo: Universidade São Judas Tadeu; 2013.

17. Acerbi KKCS, Gonçalves A, Sobreira V, Furlanetto Junior R. Hipotensão pós-exercício: considerações sobre intensidade, duração método do exercício aeróbico. Brasília Médica. 2012; 49 (1): 49-54.

18. Sousa JCS, Queiroz ACC, Cavalli AAP, Silva Junior NT, Ortega KC, Mion Junior D, Tinucci T, Costa LAR, Forjaz CLM. Hipotensão pós-exercício resistido em homens de meia idade. XX Congresso Brasileiro Hipertensão, 2012 agosto 2-5, São Paulo (SP, BR). São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 2012. 179-180.

19. Pires CMR, Penão LA, Lopes G. Comparação da hipotensão pós-esforço em sessões de exercício resistido com distintos volumes e intensidades. Educacion Física Y Deportes [Internet]. 2010 nov [citado em 10 jan 2017]; 15 (150). Disponível em:

http://www.efdeportes.com/efd150/hipotensao-pos-esforco-em-sessoes-de-exercicio.htm

20. Antelmi I, Chuang EY, Grupi CJ, Latorre MRDO, Mansur AJ. Recuperação da Frequência Cardíaca após Teste em Esteira Ergométrica e Variabilidade da Frequência Cardíaca em 24 Horas em Indivíduos Sadios. Arq Bras Cardiol. 2008; 90 (6): 413-18.

21. Lovato NS, Anunciação PG, Polito MD. Pressão arterial e variabilidade de frequência cardíaca após o exercício aeróbio e com pesos realizados na mesma sessão. Rev Bras Med Esporte. 2012 jan/fev; 18 (1): 22-5

Anexo – Questionário de Avaliação

Questionário Número:

Nome_____

Idade_____ **Sexo M F**

Altura_____ **Peso**_____ **IMC** _____

PA pré: **PA pós:**

FC pré: **FC** **pós:**

Sat pré: **Sat pós:**

Etapa 1 - Doenças Conhecidas

1.	Você tem asma, crises de chiado no peito ou tosse frequente?	Não	Sim
2.	Você tem pressão alta? Sim		Não
3.	Você fuma ou é ex-fumante?	Não	Sim
4.	Você fica tonto durante exercícios?	Não	Sim
5.	Você tem ou já teve crises de falta de ar após finalizar exercícios?	Não	Sim
6.	Já acordou à noite com falta de ar?	Não	Sim
7.	Você tem ou já teve a sensação frequente de que seu coração está batendo irregular quando está fazendo exercícios ou mesmo em repouso?	Não	Sim

Centro Universitário Serra dos Órgãos
UNIFESO

Edema Pulmonar Neurogênico: mais uma entidade sem critérios validados.

Neurogenic Pulmonary Edema: another entity with no validated criteria.

Rodrigo Ferreira Monteiro

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Robson Correa Santos

Teresópolis - RJ
2017

RESUMO

Introdução: O edema pulmonar neurogênico é uma síndrome clínica real, apesar da falta de critérios validados para diagnóstico, relacionada ao aumento do fluido intersticial e alveolar pulmonar precocemente, isto é, de minutos a horas, após uma injúria grave do sistema nervoso central[1]. Apesar de descrita há mais de um século, tal condição é frequentemente subdiagnosticada, o que pode culminar em insuficiência cardiorrespiratória, com hipoperfusão global e hipóxia, e agravo cerebral secundário adicional[2].

Objetivo: O objetivo do trabalho é abordar aspectos atuais do edema pulmonar neurogênico e seu diagnóstico, visando despertar a atenção do médico intensivista para essa entidade e a necessidade de se validar critérios diagnósticos, evitando assim o tratamento inadequado de patologias como broncoaspiração, pneumonia adquirida na comunidade, edema pulmonar cardiogênico, contusão pulmonar e outros diagnósticos diferenciais.

Métodos: Foi feita uma revisão bibliográfica de 25 artigos publicados em diversos países.

Conclusões: A abordagem do paciente com edema pulmonar neurogênico permanece um desafio. São necessários estudos randomizados e controlados complementares, que visam sobretudo a eficácia diagnóstica e terapêutica, a fim de reduzir a morbimortalidade da doença.

Descritores: Edema pulmonar neurogênico, Hemorragia subaracnoidea, Catecolaminas, Síndrome do miocárdio atordoado.

ABSTRAC

Introduction: *Neurogenic pulmonary edema is a real clinical syndrome, despite the lack of validated criteria for diagnosis, related to the increase of the lung interstitial and alveolar fluid early, that is, minutes to hours after severe central nervous system injury[1]. Although described more than a century ago, such a condition is often underdiagnosed, which can lead to cardiorespiratory insufficiency, with global hypoperfusion and hypoxia, and secondary brain injury[2].*

Aim: *The aim of this study is to address current aspects of neurogenic pulmonary edema and its diagnosis, aiming to awaken the attention of the intensivist physician to this entity and the need to validate diagnostic criteria, thus avoiding the inappropriate treatment of pathologies such as bronchoaspiration, community acquired pneumonia, cardiogenic pulmonary edema, pulmonary contusion and other differential diagnoses.*

Methods: *A bibliographic review of 25 articles published in several countries was carried out.*

Conclusions: *A patient`s approach with neurogenic pulmonary edema remains a challenge. Further randomized and controlled trials are considered, mainly aimed at diagnostic and therapeutic efficacy, in order to reduce the morbidity and mortality of the disease.*

Keywords: *Neurogenic pulmonary edema, Subarachnoid haemorrhage, Catecholamines, Stunted myocardial syndrome.*

1. INTRODUÇÃO

Uma das primeiras citações à algo que mais tarde seria definido como edema pulmonar neurogênico se deu em 1902. Harvey[3] descreveu, à época, uma ligação entre lesão do sistema nervoso central e disfunção hemodinâmica. Segundo Fein[4], anos mais tarde tal patologia foi melhor fundamentada, quando se relacionou o edema pulmonar neurogênico a um paciente vítima de estado de mal epiléptico.

Embora descrita há tantos anos, a maioria dos trabalhos que discorrem sobre o tema são relatos de casos ou séries de necropsias, o que não acrescenta validade estatística e faz com que a real incidência seja desconhecida.

Em suma, o edema pulmonar neurogênico constitui uma síndrome caracterizada pelo aumento de fluido intersticial e alveolar, após um insulto agudo do sistema nervoso central. Pode variar de uma forma sub-clínica até edema pulmonar fulminante. A forma fulminante, mais clássica, se relaciona à maiores danos cerebrais, resultado de liberação maciça de catecolaminas, com congestão pulmonar e rápida evolução para o óbito, mesmo que seja tratado.

O edema pulmonar neurogênico eleva consideravelmente a taxa de mortalidade das patologias neurológicas, sobretudo da hemorragia subaracnóidea[5]. Uma revisão feita por Malik AB[6] identificou, em 686 óbitos por lesão cerebral ou hemorragia espontânea do sistema nervoso central, uma incidência aproximada de 75% de edema pulmonar neurogênico.

Por ser uma patologia relativamente imprevisível e faltarem marcadores diagnósticos e métodos de tratamento mais concisos, tal afecção é constantemente subdiagnosticada, o que corrobora com a elevada mortalidade.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é abordar aspectos atuais do edema pulmonar neurogênico, com fins de ressaltar a importância de se diagnosticar precocemente e evitar a confusão diagnóstica.

3. METODOLOGIA

Para que fosse possível quaisquer conclusões sobre o tema, foram analisados artigos publicados de 1902 até 2016, abrangendo portanto, pouco mais de um século.

Os artigos revisados foram escritos em português e inglês, e as pesquisas feitas na BVS, UpToDate, PubMed e Scielo.

4. DISCUSSÃO

4.1 Etiologia

O edema pulmonar neurogênico é uma complicação de lesões do sistema nervoso central[7], mas também pode ocorrer como resultado de processos compressivos na medula espinhal[8].

Tal patologia está fortemente associada à hemorragia subaracnóidea, sendo essa a complicação mais comum, principalmente como resultado de rupturas em aneurismas de artéria comunicante anterior[9]. Pode também estar associada à lesão cerebral traumática, hemorragia intracraniana, estado de mal epiléptico, hemorragia subdural e meningite[10]. Além disso, há casos descritos na literatura de edema pulmonar neurogênico associado à esclerose múltipla[11], glioma de aqueduto[12] e infarto medular[13].

4.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia do edema pulmonar neurogênico não é completamente conhecida. Ela está relacionada à uma liberação maciça de catecolaminas e a ativação intensa do sistema nervoso simpático como resposta ao aumento abrupto da pressão intracraniana[5] ou até mesmo como resultado de hipóxia cerebral[14]. Alterações no eixo hipotálamo-hipófise também podem ser os responsáveis[10].

Acredita-se que as lesões estruturais localizadas no núcleo medular reticular dorsal do bulbo e a região A1 e os núcleos reticulares medianos na medula podem causar importante descarga simpática e se associar à edema pulmonar neurogênico grave[15,16].

O aumento sérico de catecolaminas é responsável pela hipertensão arterial sistêmica, vasoconstrição periférica e da microvasculatura pulmonar, aumento da pressão pulmonar e miocárdio atordoado[14]. Com a vasoconstrição sistêmica, ocorre deslocamento de sangue da grande circulação para a circulação pulmonar, com consequente aumento do volume de sangue no pulmão. Associado à isso, há também redução na complacência diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, o que faz com que qualquer incremento no retorno venoso ou na resistência vascular periférica leve a aumento na pressão final de enchimento do ventrículo esquerdo, com consequente aumento da pressão capilar pulmonar, lesão endotelial e extravasamento de líquidos para o interstício e interior dos alvéolos. A hipótese da participação das catecolaminas no edema pulmonar foi melhor fundamentada em 1986, quando De Leeuw[17] demonstrou edema pulmonar em pacientes com feocromocitoma. Com a evolução da doença, o paciente apresenta vasodilatação sistêmica e necessita de aminas vasopressoras[18].

O aumento da permeabilidade capilar por si só, também está implicado na gênese do edema pulmonar neurogênico. A estimulação simpática leva ao aumento dos microporos endoteliais, com aumento de fluidos nos alvéolos e interstício pulmonar[2].

O dano miocárdico também se relaciona ao aumento das catecolaminas e não à uma insuficiência cardíaca mensurável, vide a baixa resposta à dobutamina.

4.3 Quadro clínico

Existem duas apresentações clínicas descritas do edema pulmonar neurogênico. Uma forma precoce, originada de minutos a horas após o insulto orgânico e uma forma tardia, originada 12-24h após a lesão no sistema nervoso[19].

Geralmente, o paciente apresenta-se dispneico, taquipneico e hipóxico, em poucos instantes. À semelhança do edema pulmonar por outras etiologias, a saída de secreção de cor rósea pode ser notada. À ausculta, pode ser identificado crepitações e estertores bilaterais.

Graças à hiperativação simpática, o paciente pode estar febril, taquicárdico e hipertenso. Eventualmente, leucocitose pode ser notada[10].

A síndrome do miocárdio atordoado também participa do espectro de sinais clínicos resultantes do edema pulmonar neurogênico. À semelhança do vasoespasmo cerebral relacionado à pacientes com hemorragia subaracnóidea, tal afecção também tem sua incidência aumentada após o terceiro dia de sangramento. Trata-se de uma disfunção do ventrículo esquerdo, com alterações de segmento QRS, ST, onda T e prolongamento de intervalo QT. O ecocardiograma desses pacientes revela alterações de motilidade. A despeito de cursar com níveis aumentados de CKMB, esses pacientes não chegam a apresentar aumentos importantes de troponina[20], o que é importante para o diagnóstico diferencial com infarto agudo do miocárdio com repercussões na contratilidade do ventrículo esquerdo.

4.4 Diagnóstico

Para seu diagnóstico, é necessário excluir os demais diagnósticos diferenciais e documentar o edema pulmonar não-cardiogênico, no contexto de uma lesão neurológica.

Davison et al[10], propõe os seguintes critérios diagnósticos: 1) Infiltrados bilaterais; 2) relação PaO2/FiO2 < 200; 3) nenhuma evidência de hipertensão atrial esquerda; 4) presença de lesão grave do sistema nervoso central; 5) ausência de outras causas comuns de angústia respiratória aguda ou síndrome da disfunção respiratória aguda (como broncoaspiração, sepse, transfusão maciça, entre outros). Os pacientes que satisfazem tais critérios devem ter seus níveis séricos de catecolaminas avaliados e caso seja possível, um ensaio com bloqueio alfa-adrenérgico pode ser realizado. Tais critérios, no entanto, seguem sem validação científica.

A ultrassonografia “bedside” tem ganhado aceitação na avaliação do líquido intersticial pulmonar e edema alveolar, por permitir informações relevantes sobre o estado de aeração e ventilação do pulmão, por ser exame não-invasivo, ser de fácil execução e servir como guia no manejo de fluido no doente. A ultrassonografia pulmonar no contexto do edema pulmonar é capaz de demonstrar ausência de deslizamento pulmonar, múltiplas linhas-B, derrame pleural com pulmão interno consolidado e pulsação pulmonar[21]. Ela demonstrou sensibilidade de 98% e especificidade de 88% no diagnóstico de síndrome intersticial,

com desempenho superior à ausculta e à radiografia de tórax[22]. Tal prática, infelizmente, é incomum na maioria dos Centros de Terapia Intensiva do país.

4.5 Tratamento

Embora a mortalidade seja elevadíssima, nenhum estudo identificou tratamento específico para esta condição. Sendo assim, até então, o seu tratamento baseia-se em suporte à doença neurológica de base, mantendo a estabilidade hemodinâmica e fornecendo boa assistência ventilatória, de modo a propiciar condições adequadas para a recuperação do estado de hiperativação adrenérgica, com objetivo de diminuir a descarga simpática responsável pelo dano pulmonar subjacente.

Medidas para diminuir a pressão intra-craniana são empregadas, incluindo descompressão e retirada de coágulos, diuréticos osmóticos, anti-convulsivantes, ressecção de tumores e uso de corticosteroides.

O tratamento com inibidores alfa-adrenérgicos poderia interromper o ciclo de adoecimento. Há apenas um relato de caso na literatura[23], de um paciente com traumatismo crânio-encefálico, que evoluiu com sinais evidentes de edema pulmonar neurogênico, tratado com clorpromazina e com evidente melhora hemodinâmica e da oxigenação.

Estudos mais recentes tem demonstrado importante papel do Interferon-beta na redução da inflamação pulmonar após hemorragia subaracnóidea[24]. Demonstrou-se também o uso de Azul Brilhante G, um antagonista seletivo da P2X purinoceptor 7, em ratos com hemorragia subaracnóidea, com objetivo de diminuir a inflamação e prevenir a ruptura da barreira pulmonar[25]. Tais tratamentos são muito promissores, porém carecem de estudos adicionais.

5. CONCLUSÃO

A despeito de mais de um século de estudo a respeito do tema e de ser uma patologia real que constitui uma verdadeira urgência médica, o manejo do edema pulmonar neurogênico continua obscuro.

O que se tem bem acordado é que tal afecção é resultante de evento súbito do sistema nervoso central, que culmina com o desenvolvimento de insuficiência respiratória

hipoxêmica na ausência de outras causas de síndrome da disfunção respiratória aguda. Porém, ela permanece como sendo uma patologia de incidência desconhecida, fisiopatologia não elucidada por completo, sem critérios diagnósticos com validação na literatura e tratamento não baseado em evidências.

É necessário, portanto, que o médico que cuida de pacientes graves conheça a doença e tenha um baixo limiar de suspeição, na presença de história e sinais clínicos sugestivos, para que se possa investigar adequadamente, com dosagem de catecolaminas séricas, ultrassonografia pulmonar ou mesmo realizando teste terapêutico, e assim oferecer suporte adequado, visando coibir o dano neurológico secundário.

Além disso, são necessários estudos complementares, com objetivo de validar critérios diagnósticos e definir um tratamento específico para essa condição, que hoje representa elevada mortalidade.

Agradecimentos

Agradeço ao Deus Trino, pela condição de vencer mais essa etapa. À minha mãe, esteio maior. À minha família, por serem a base de tudo. À minha noiva e família, pelo amor e por todo o apoio. Ao Robson, meu grande amigo, por toda a orientação, apoio e por me aturar em mais essa! Ao Dr. Malaguti, meu exemplo.

Referências Bibliográficas:

1- Cruz AS, Menezes S, Silva M: Edema pulmonary neurogênico devido à disfunção da derivação ventrículo-atrial: relato de caso. Rev Bras Anestesiol. 2016;66(2):200-203.
2- Ridenti Flávio Antônio Siqueira. Edema pulmonar neurogênico: uma revisão atualizada da literatura. Rev. bras. ter. intensiva 2012 24(1): 91-96.
3- Cushing H. I. On the Avoidance of Shock in Major Amputations by Cocainization of Large Nerve-Trunks Preliminary to their Division. With Observations on Blood-Pressure Changes in Surgical Cases. Annals of Surgery. 1902;36(3):321-345.
4- Fein A, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. Chest 1982, 81: 318-320.
5- Fontes RB, et al. Acute neurogenic pulmonary edema: Case reports and literature review. J Neurosurg Anesthesiol 2003;15:144 50.
6- Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. Circ Res 1985;57:1 18.
7- Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T (2015). Brain-lung crosstalk: implications for neurocritical care patients. World J Crit Care Med 4:163–178.
8- Sedy J, Kunes J, Zicha J (2015). Pathogenetic mechanisms of neurogenic pulmonary edema. J Neurotrauma 15:1135–1145.
9- A. Saracen, et al. Neurogenic Pulmonary Edema in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Advs Exp. Medicine, Biology - Neuroscience and Respiration 2016.
10- Davison DL, Terek M, Chawla LS (2012). Neurogenic pulmonary edema. Crit Care 16:212.
11- Gentiloni N, et al. Neurogenic pulmonary edema: a presenting symptom in multiple sclerosis. Ital J Neurol Sci 1992, 13:435–438.
12- Wagle VG, et al. Aqueductal (pencil) glioma presenting as neurogenic pulmonary edema: a case report. Surg Neurol 1990, 34:435–438.
13- Antoncic Igor, et al. Neurogenic pulmonary edema caused by bilateral medial medullary infarction. Neurological Sciences 36.4 (Apr 2015): 645-646.
14- Khademi et al. Hypoxia mediated pulmonary edema: potential influence of oxidative stress, sympathetic activation and cerebral blood flow. BMC Physiology (2015) 15:4.
15- Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysms causes neurogenic pulmonary edema. Neurol Med Chir (Tokyo) 2001;41:534 5.
16- Matsuyama T, et al. Neurogenic pulmonary edema caused by a medulla oblongata lesion after head trauma. J Trauma 2007;63:700 2.
17- de Leeuw PW, Waltman FL, Birkenhager WH: Noncardiogenic pulmonar edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. Hypertension 1986, 8:810–812.
18- Weiss, Guenter and Frank Meyer. Neurogenic pulmonary edema induced by subarachnoid hemorrhage: case report on diagnostic and therapeutic implications. Polish Journal of Surgery, 87.4 (2015): 189-193.

19- Davison DL, et al. Neurogenic pulmonary edema: Successful treatment with IV phentolamine. Chest 2012;141:793 5.
20- Bulsara KR, et al. Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurosurg. 2003;98(3):524-8.
21- Lichtenstein D, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2004;100(1):9–15.
22- Merenkov VV1, Kovalev AN, Gorbunov VV. Bedside lung ultrasound: a case of neurogenic pulmonary edema. Neurocrit Care. 2013 Jun;18(3):391-4.
23- Wohns RN, et al. Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema. Crit Care Med 1985, 13:210–211.
24- Cobelens PM, et al. Interferon β attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage. Crit Care 2010;14:R157.
25- Chen S, et al. Role of P2X purinoceptor 7 in neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage in rats. PLoS One 2014; 9(2): e89042.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Isquemia Mesentérica aguda do diagnóstico ao tratamento:
Um relato de caso

Acute mesenteric Ischemia from diagnosis to treatment:
A case report

Rodrigo Urdan

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof Mário C Alvarez

Co-Orientadora: Profª Drª Erika C O Naliato

Teresópolis – RJ

2017

Resumo

Introdução: A mortalidade da isquemia mesentérica aguda ainda permanece elevada mesmo com todos os avanços tecnológicos na medicina moderna. Os motivos para isso envolvem diversos fatores, como por exemplo, a dificuldade no reconhecimento dos sintomas precocemente e a escassez de exames complementares específicos para essa condição. Existem quatro formas etiologias clássicas: embolia arterial (EA), trombose arterial (TA), trombose venosa (TV) e isquemia mesentérica não-oclusiva (IMNO).

Objetivo: Discutir o caso de uma paciente de 57 anos, atendida no serviço de clínica médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) e diagnosticada com infarto mesentérico 48 horas após o início dos sintomas, mediante uma revisão da literatura sobre o assunto.

Método: Este trabalho consiste de um relato de caso de uma paciente que apresentou um quadro de isquemia mesentérica aguda (IMA). Uma discussão do caso foi preparada baseada em uma revisão da literatura sobre os principais aspectos da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessa condição.

Relato do Caso: Paciente do sexo feminino, 57 anos, apresentava como comorbidade fibrilação atrial. Internada no serviço de clínica médica do HCTCO, com quadro sugestivo de abdômen agudo, foi diagnosticada com quadro de isquemia mesentérica 48 horas após o início dos sintomas. Exames laboratoriais e de imagem com achados inespecíficos. Diagnóstico realizado por videolaparoscopia, necessitando de conversão cirúrgica aberta, realizando-se enterectomia segmentar extensa por necrose de alças intestinais.

Conclusão: O caso apresentado demonstra a grande dificuldade que ainda encontramos no diagnóstico precoce da IMA. A paciente apresentou sintomas inespecíficos de abdômen agudo, alterações pouco sugestivas tanto no exame físico quanto nos exames complementares, levando ao atraso no reconhecimento da IMA, o que piorou muito seu prognóstico.

Descritores: Isquemia mesentérica, isquemia mesentérica aguda, necrose mesentérica.

Abstract

Introduction: The mortality of acute mesenteric ischemia still remains high even with all technological advances in modern medicine. The reasons for this involve several factors, such as the difficulty in recognizing symptoms early and the absence of complementary specific tests to this condition. There are four classic etiologies: arterial embolism (AE), arterial thrombosis (AT), venous thrombosis (VT) and non-occlusive mesenteric ischemia (IMNO).

Aim: To discuss the case of a 57 year-old female patient, attended at the Internal Medicine Clinics of the Hospital das Clínicas of Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), diagnosed with mesenteric infarction 48 hours after the onset of symptoms, through a review of the literature on this subject.

Methods: This work consists of a case report of a patient who presented with acute mesenteric ischemia (AMI). A case discussion was prepared based on the review of the literature on the main aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of this condition.

Case Report: A 57-year-old female patient presented atrial fibrillation as a comorbidity. She was admitted to the HCTCO medical clinic with a symptomatology compatible with acute abdomen and diagnosed with mesenteric ischemia 48 hours after the onset of symptoms. Laboratory and imaging tests did not show specific findings. Initially a videolaparoscopy was performed, with posterior conversion to an open abdominal surgery, with extensive segmental enterectomy due to intestinal transmural necrosis.

Conclusions: The presented case demonstrates the great difficulty that persists in achieving an early diagnosis of AMI. The patient presented nonspecific symptoms of acute abdomen, which were not very suggestive either in physical or complementary examination, leading to the delay in the recognition of the AMI which worsened its prognosis.

Keywords: Mesenteric ischaemia, acute mesenteric ischaemia, mesenteric necrosis.

INTRODUÇÃO

A mortalidade da isquemia mesentérica ainda permanece elevada, atingindo valores inadmissíveis mesmo com o passar das décadas e com todos os avanços médicos, tanto no que diz respeito a exames para o diagnóstico, como técnicas avançadas de abordagem e tratamento[1]. A razão para isso pode estar relacionada com a dificuldade de se suspeitar desta condição ao pensar em diagnósticos diferenciais para queixas de dor abdominal, sintomas inespecíficos apresentados no início do quadro, o envelhecimento populacional que aumenta a prevalência de comorbidades, o tempo gasto com exames complementares inúteis para o diagnóstico e, desta forma, o atraso na abordagem, que se torna crucial para o prognóstico. Neste cenário, a média de tempo gasto entre a suspeita do infarto mesentérico e o diagnóstico pode chegar a 7,9 horas e o tratamento mais 2,5 horas até que a reperfusão seja realizada[1]. É importante lembrar que após 6 horas de oclusão total, o dano ao intestino é irreversível e um atraso de 24 horas diminui a chance de sobrevida em 20%[2]. Portanto, o tempo de diagnóstico é crucial para a sobrevida do paciente.

Os principais fatores de risco para a isquemia mesentérica aguda (IMA) são: insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, coronariopatia, hipertensão arterial, e oclusão arterial periférica[1].

Existem quatro diferentes etiologias para IMA: embolia arterial (EA), trombose arterial (TA), trombose venosa (TV) e isquemia mesentérica não-oclusiva (IMNO)[3]. Todas elas se apresentam com uma tríade clássica: dor abdominal pós-prandial, perda de peso e aversão à comida[4].

O atraso no tratamento da IMA levará a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), necrose e perfuração intestinal, sendo o principal motivo pela alta mortalidade[3]. A intervenção precoce pode recuperar a área isquemiada completamente. Desta forma o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas com exames com alta sensibilidade e especificidade e não-invasivos são fundamentais[3].

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de uma paciente do sexo feminino, atendida no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), em setembro de 2016, no serviço de clínica médica, que apresentou quadro de isquemia mesentérica aguda, usando a literatura atualizada para revisar o tema e discutir as peculiaridades do caso.

2. OBJETIVOS

Discutir o caso de uma paciente de 57 anos, atendida no serviço de clínica médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) e diagnosticada com infarto mesentérico 48 horas após o início dos sintomas, mediante uma revisão da literatura sobre o assunto. Também visa estabelecer metas para melhorar o prognóstico desses pacientes através da suspeita clínica precoce, utilizando de ferramentas para o diagnóstico mais rápido.

3. MÉTODOS

Este trabalho consiste de um relato de caso de uma paciente atendida no serviço de clínica médica do HCTCO, em setembro de 2016, que apresentou um quadro de isquemia mesentérica, sendo atendida 48 horas após o inicio do quadro, evoluindo com enterectomia segmentar extensa com confecção de jejunostomia com fístula mucosa.

Foi realizada uma discussão do caso apresentado baseada numa revisão da literatura sobre os principais aspectos da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessa condição.

Foram usados como base para pesquisa das referências bibliográficas os sistemas de dados PubMed e Scielo, com as palavras-chaves ´´mesenteric ischaemia´´, ´´acute mesenteric ischaemia´´ e ´´isquemia mesentérica´´.

A paciente em questão foi devidamente esclarecida sobre os aspectos éticos do presente trabalho, o qual se encontra em consonância com os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e direcionado ao Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO, o qual aprovou a sua realização (CAAE: 64380517.0.0000.5247).

4. APRESENTAÇÃO DO CASO

Nascida em 17/11/1958, A.M.R.S, do sexo feminino, católica, solteira, doméstica, moradora de Teresópolis/RJ, teve seu desenvolvimento neuropsicomotor e fisiológico normal durante a vida.

Na vida adulta, descobriu ser portadora de hipertensão arterial sistêmica, tratada com Atenolol 25mg 12/12 horas, e um tipo de arritmia cardíaca, a qual a mesma não sabia informar, relatando ter feito uso prévio de anticoagulante. Foi tabagista com carga tabágica de 30 maços/ano.

Aos 57 anos, após um almoço com alimentação gordurosa, apresentou quadro de dor abdominal difusa de forte intensidade associada a diarréia e vômito de aspecto biliar. No dia 21/09/2016, foi levada por familiares à Unidade de Pronto Atendimento. O diagnóstico aventado naquele momento fora de pancreatite aguda.

Foram solicitados exames laboratoriais de rotina os quais evidenciaram apenas uma alteração de amilase (138 U/dl - VR: 25 a 125 U/dL). Os demais exames laboratoriais foram normais (vide **Tabela 1**).

No dia seguinte, ainda sem melhora da dor apesar da dieta zero e do uso de medicamentos analgésicos, foi encaminhada para o HCTCO, sendo internada às 16:23 h no serviço de clínica médica do hospital. Naquele momento queixava-se de dor abdominal difusa, porém de maior intensidade em epigastro com irradiação para o dorso. Foram colhidos novos exames laboratoriais de rotina para o processo de internação e solicitada tomografia computadorizada de abdômen. Os exames laboratoriais evidenciaram leucocitose (14.500/mm³ - VR: 5000 a 10.000/mm³), e novamente apenas aumento da amilase (201 U/dL - VR: 25 a 125 U/dL), com restante sem alterações (Vide **Tabela 2**).

A tomografia computadorizada de abdômen, não evidenciou nenhuma alteração sugestiva de abdômen agudo inflamatório, obstrutivo ou isquêmico como demonstrado no laudo na **Figura 1**.

Tabela 1 – Admissão na UPA

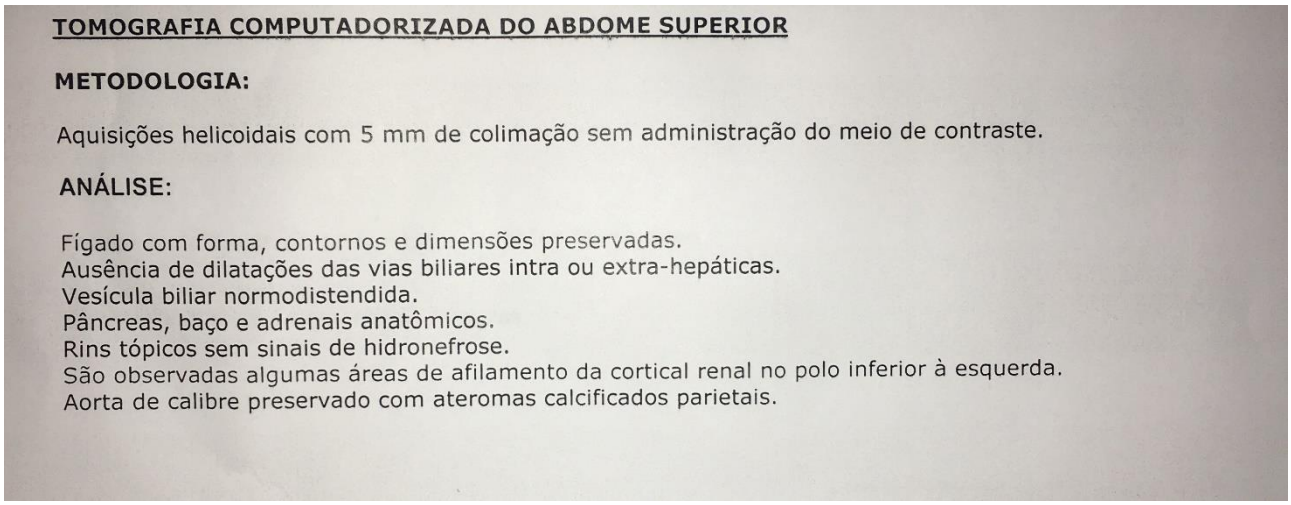
EXAME	RESULTADO	VALOR REFERÊNCIA
Leucócitos	8.500/mm³	5.000 a 10.000/mm³
Basófilos	0%	0 a 1%
Eosinófilo	0%	2 a 5%
Mielócito	0%	0%
Metamielócito	0%	0%
Bastão	**8%**	3 a 5%
Segmentado	**70%**	55 a 66%
Linfocito	**19%**	20 a 35%
Monocito	3%	4 a 8%
Hemácias	4.15 milhões/mm³	4.5 a 5.5 milhões/mm³
Hemoglobina	13.3 g%	12 a 17g%
Hematócrito	38.9%	38 a 44%
Plaquetas	117.000	100.000 a 40.000
Amilase	**138 U/dL**	25 a 125 U/dL
Lipase	30 U/dL	13 a 60 U/dL
Ureia	**67 mg/dL**	10 a 50 mg/dL
Creatinina	1.4 mg/dL	até 1.5 mg/dL
TGO	**47 U/dL**	12 a 46 U/dL
Sódio	141 meq/L	135 a 150 meq/L
Fosfatase Alcalina	85 U/L	80 a 300 U/L
GGT	**68 U/L**	5 a 39 U/L
TGP	**38 U/L**	ate 31 U/L

Tabela 2 – Exames Internação HCTCO

EXAME	RESULTADO	VALOR REFERÊNCIA
Leucograma	**14.500/mm³**	5.000 a 10.000/mm³
Basófilos	0%	0 a 1%
Eosinófilo	1%	2 a 5%
Mielócito	0%	0%
Bastão	2%	3 a 5%
Segmentado	**85%**	55 a 66%
Linfocito	11%	20 a 35%
Monocito	1%	4 a 8%
Hemácias	4.27 milhões/mm³	4.5 a 5.5 milhões/mm³
Hemoglobina	14.0 g%	12 a 17g%
Hematócrito	40.6%	38 a 44%
Plaquetas	130.000	100.000 a 40.000
Amilase	**201 U/dL**	25 a 125 U/dL

Lipase	42 U/dL	13 a 60 U/dL
Creatinina	1.4 mg/dL	até 1.5 mg/dL
TGO	44 U/dL	12 a 46 U/dL
Sódio	141 meq/L	135 a 150 meq/L
Bilirrubina Direta	0.2 mg/dL	até 0.4 mg/dL
Bilirrubina Indireta	0.4 mg/dL	até 0.8 mg/dL
GGT	**65 U/L**	5 a 39 U/L
TGP	**59 U/L**	até 31 U/L

Figura 1 – Laudo Tomografia Computadorizada de Abdômen



TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO ABDOME SUPERIOR

METODOLOGIA:

Aquisições helicoidais com 5 mm de colimação sem administração do meio de contraste.

ANÁLISE:

Fígado com forma, contornos e dimensões preservadas.
Ausência de dilatações das vias biliares intra ou extra-hepáticas.
Vesícula biliar normodistendida.
Pâncreas, baço e adrenais anatômicos.
Rins tópicos sem sinais de hidronefrose.
São observadas algumas áreas de afilamento da cortical renal no polo inferior à esquerda.
Aorta de calibre preservado com ateromas calcificados parietais.

No dia 23/09/2016, às 8:30h, a paciente encontrava-se em regular estado geral, contudo, sem evacuar e nem eliminar flatos há aproximadamente 48 horas, apresentando muito desconforto abdominal, com quadro álgico intenso. À ausculta cardíaca, apresentou um ritmo irregular, com bulhas normofonéticas sem sopros. A ausculta pulmonar não apresentava alterações. O abdômen estava globoso, distendido, flácido, extremamente doloroso à palpação superficial e profunda principalmente em hipogastro, levando inclusive a disúria e estrangúria, sem sinais de irritação peritoneal e com peristalse abolida. Os membros inferiores encontravam-se edemaciados (+/+4), com panturrilhas livres.

Foram solicitados novos exames laboratoriais, eletrocardiograma e ultrassonografia de abdômen total. Ao eletrocardiograma, foi evidenciado um ritmo cardíaco irregular, com ausência de onda P, como demonstrado na **Figura 2**, permitindo o diagnóstico de fibrilação atrial. Os exames laboratoriais permaneceram com leucocitose (10.100/mm^3), amilase aumentada (341 U/dl - VR: até 100 U/dL), e, desta vez, fora

solicitado Lactato desidrogenase (LDH), que estava elevada (839 U/L - VR: até 480 U/L) (vide **Tabela 3**). A ultrassonografia de abdômen total não detectou nenhuma alteração na arquitetura abdominal, porém evidenciou alças intestinais dilatadas e sem peristalse por todo o abdômen e pelve como mostrado na **Figura 3**.

Figura 2 – ECG demonstrando Fibrilação Atrial

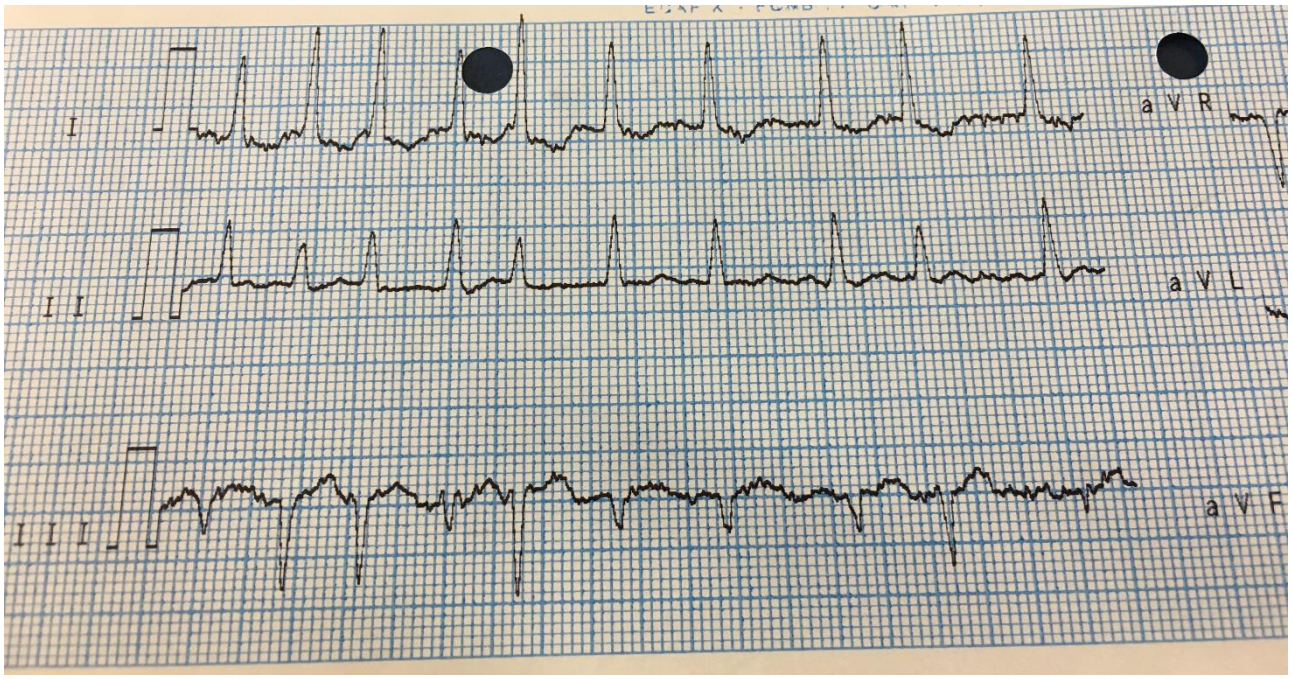
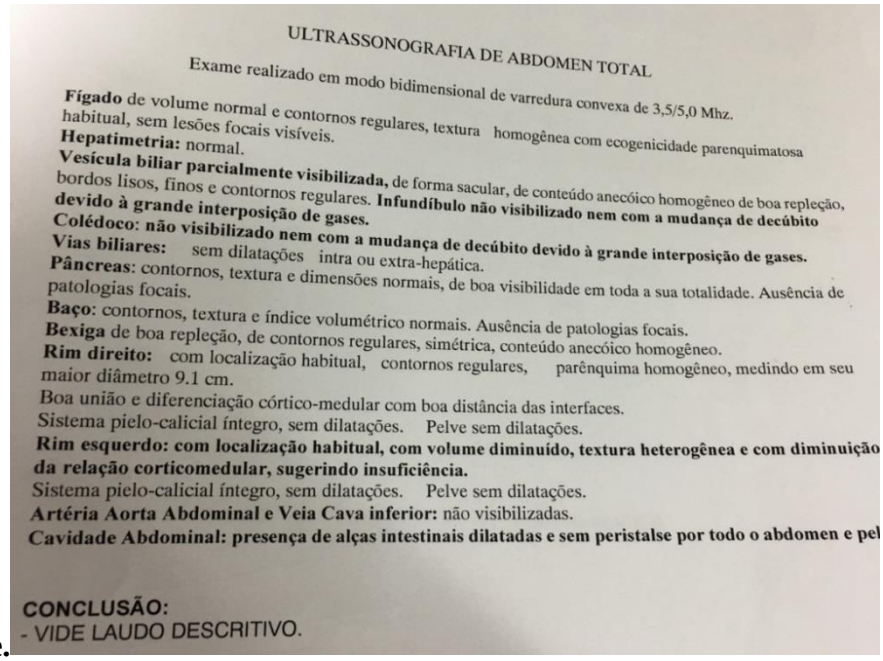


Figura 3 – Ultrassonografia de Abdômen identificando alças dilatadas e sem peristalse.



ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOMEN TOTAL

Exame realizado em modo bidimensional de varredura convexa de 3,5/5,0 Mhz.

Fígado de volume normal e contornos regulares, textura homogênea com ecogenicidade parenquimatosa habitual, sem lesões focais visíveis.
Hepatimetria: normal.
Vesícula biliar parcialmente visibilizada, de forma sacular, de conteúdo anecóico homogêneo de boa repleção, bordos lisos, finos e contornos regulares. **Infundíbulo não visibilizado nem com a mudança de decúbito devido à grande interposição de gases.**
Colédoco: não visibilizado nem com a mudança de decúbito devido à grande interposição de gases.
Vias biliares: sem dilatações intra ou extra-hepática.
Pâncreas: contornos, textura e dimensões normais, de boa visibilidade em toda a sua totalidade. Ausência de patologias focais.
Baço: contornos, textura e índice volumétrico normais. Ausência de patologias focais.
Bexiga de boa repleção, de contornos regulares, simétrica, conteúdo anecóico homogêneo.
Rim direito: com localização habitual, contornos regulares, parênquima homogêneo, medindo em seu maior diâmetro 9.1 cm.
Boa união e diferenciação córtico-medular com boa distância das interfaces.
Sistema pielo-calicial íntegro, sem dilatações. Pelve sem dilatações.
Rim esquerdo: com localização habitual, com volume diminuído, textura heterogênea e com diminuição da relação corticomedular, sugerindo insuficiência.
Sistema pielo-calicial íntegro, sem dilatações. Pelve sem dilatações.
Artéria Aorta Abdominal e Veia Cava inferior: não visibilizadas.
Cavidade Abdominal: presença de alças intestinais dilatadas e sem peristalse por todo o abdomen e pel

CONCLUSÃO:
- VIDE LAUDO DESCRITIVO.

Tabela 3 – Exames Pré-Operatórios

EXAME	RESULTADO	VALOR REFERÊNCIA
Leucograma	**10.100/mm³**	**5.000 a 10.000/mm³**
Basófilos	0%	0 a 1%
Eosinófilo	1%	2 a 5%
Bastão	4%	3 a 5%
Segmentado	**83%**	55 a 66%
Linfocito	**11%**	20 a 35%
Monocito	**1%**	4 a 8%
Hemácias	**4.23 milhões/mm³**	4.5 a 5.5 milhões/mm³
Hemoglobina	**13.6 g%**	12 a 17g%
Hematócrito	**40.6%**	38 a 44%
Plaquetas	117.000	100.000 a 40.000
Amilase	**341 U/L**	25 a 125 U/dL
Lipase	46 U/dL	13 a 60 U/dL
Ureia	**66 mg/dL**	10 a 50 mg/dL
Creatinina	1.1 mg/dL	até 1.5 mg/dL
TGO	44 U/dL	12 a 46 U/dL
Na+	141 meq/L	135 a 150 meq/L
Fosfatase Alcalina	66 U/L	80 a 300 U/L
Gama GT	**56 U/L**	5 a 39 U/L
TGP	**37 U/L**	atÉ 31 U/L
Potássio	**3.4 meql/L**	3.5 até 5.5 meq/L
LDH	**839 U/L**	225 até 450 U/L
VHS	**58 mm**	0 a 10 mm
Bilirrubina Total	0.6 mg/dL	até 1.2 mg/dL
Bilirrubina Indireta	0.4 mg/dL	até 0.8 mg/dL
Bilirrubina Direta	0.2 mg/dL	até 0.4 mg/dL

Foi solicitado parecer da equipe de cirurgia que optou por investigação de abdômen agudo, às 19:22h do dia 23/09/2016, através de videolaparoscopia. Durante o exame, foram encontradas diversas áreas de sofrimento intestinal isquêmico, sendo então convertido o procedimento para laparotomia exploradora.

A cirurgia ocorreu sem nenhuma intercorrência, sendo realizada enterectomia segmentar das alças afetadas, sendo preservado apenas 25 cm de intestino a partir do ângulo de Trietz, e cerca de 30 cm antes da válvula íleocecal. Foram realizadas jejunostomia e fístula mucosa.

A paciente permaneceu dois dias internada em unidade fechada de tratamento intensivo, obtendo boa resposta clínica, tendo sido transferida para enfermaria no dia 26/09/2016, com nutrição parenteral, jejunostomia e fístula mucosa.

Na enfermaria, a paciente permaneceu em recuperação, com todo o suporte clínico e nutricional, porém no dia 10/10/2016, apresentou quadro de Fibrilação atrial de alta resposta, com estertores bibasais, evoluindo com choque cardiogênico refratário ao tratamento, vindo à óbito no dia 11/10/2016 às 8:10h.

5. DISCUSSÃO

A paciente em questão, aos 57 anos, apresentou um quadro de IMA com evolução maior que 48 horas do início dos sintomas até o diagnóstico. A isquemia mesentérica é uma doença que apresenta diversos fatores de risco como: insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, coronariopatia, hipertensão arterial e oclusão arterial periférica[1]. Em 70 a 80% dos casos é causada pela embolia arterial ou trombose da artéria mesentérica superior (AMS)[2]. O eletrocardiograma desta paciente evidenciou um ritmo irregular com ausência de onda P, sugerindo a presença de fibrilação atrial (**Figura 2**), levando a suspeita de embolia arterial como causa do quadro apresentado.

De acordo com TILSED et al. (2016)[2], a isquemia mesentérica é um doença de baixíssima incidência, cerca de 1:1000 atendimentos nos hospitais dos EUA, mantendo-se entretanto com altos índices de morbimortalidade. A taxa de mortalidade beira 10% quando o tratamento é realizado precocemente, podendo chegar a 80 a 100% quando o tempo desde o início dos sintomas ultrapassa 24 horas. A faixa etária de maior incidência compreende a sexta década de vida [1,2].

A circulação esplâncnica é formada por três troncos viscerais: Tronco celíaco (TC), artéria mesentérica superior (AMS) e artéria mesentérica inferior (AMI). O TC e seus ramos irrigam a parte anterior do sistema digestivo, estômago, esôfago, parte proximal do duodeno, o sistema hepato-biliar e o pâncreas. A AMS irriga grande parte do intestino delgado, cólon proximal até a flexura esplênica do intestino grosso. A AMI irriga pequena parte do intestino delgado, metade do cólon transverso distal passando pela flexura esplênica até o reto[6,8]. Estes vasos se comunicam entre si através de anastomoses, com capacidade de desenvolver vias colaterais capazes de manter o fluxo sangüíneo mesmo que haja um processo obstrutivo impedindo a irrigação. Entretanto, isso não acontece nas causas agudas, onde o processo obstrutivo se deflagra de maneira muito rápida e intensa, não permitindo que essas vias alternativas se formem[6]. Desta forma, na IMA, a necrose transmural ocorre de maneira precoce. A AMS ao nível da flexura esplênica é o local mais acometido pela IMA, isso porque apresenta um ângulo de saída muito pequeno da aorta abdominal, e ser o ponto de separação para distribuição do fluxo entre a AMS e AMI[8.] O dano à parede intestinal é proporcional à diminuição do fluxo sangüíneo esplâncnico, podendo variar entre lesões mínimas e reversíveis, até danos transmurais com subsequente necrose e perfuração. Quando a isquemia acontece, o fluxo de oxigênio é interrompido e a necrose da mucosa intestinal tem início em aproximadamente 3 horas. A perda da integridade da barreira mucosa, que já ocorre em estágios iniciais da isquemia, facilita a translocação bacteriana, gerando um quadro de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). A necrose completa da parede, atingindo a camada serosa, leva a peritonite em média 6 horas depois. Em estágios iniciais, as alças intestinais apresentam-se edematosas, friáveis e com aspecto hemorrágico. Pacientes que não recebem tratamento dentro um a quatro dias podem evoluir com gangrena bacteriana, levando à sepse. [1,2,4,6,8,9].

A IMA pode ser dividida em quatro classificações etiológicas: Isquemia mesentérica por embolia arterial (IMEA), isquemia mesentérica por trombose arterial (IMTA), isquemia mesentérica não-oclusiva (IMNO) e isquemia mesentérica por trombose venosa (IMTV). Todas são indistinguíveis através do exame físico e laboratorial.[2,6]

Causas típicas de IMEA são: trombo mural após infarto agudo do miocárdio, trombo atrial associado à estenose mitral, fibrilação atrial e êmbolo séptico oriundo de endocardite valvar. A paciente em questão apresentava uma arritmia cardíaca a qual não

sabia informar, e não fazia tratamento regular. Ao realizar um eletrocardiograma, foi diagnosticada uma fibrilação atrial. A fibrilação atrial é uma doença onde há uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, dessa forma não gerando sístole atrial. Esse processo gera estase sanguínea, o que contribuiu para a formação de trombos intracavitários. A falta de tratamento, leva ao aumento das chances de embolização, culminando com processos isquêmicos à distância nos diversos sistemas, como, por exemplo, nos vasos mesentéricos. Em sua maioria, estes êmbolos são únicos e grandes e se alojam na emergência da AMS. A IMTA ocorre na origem dos vasos na grande parte das vezes, devido à presença de infecção intra-abdominal, hipertensão porta, hérnia estrangulada ou neoplasia, levando a um infarto extenso atingindo tipicamente mais de um vaso ao mesmo tempo. A IMNO tem origem no comprometimento vascular que pode levar a hipoperfusão prolongada dos vasos, por vasoconstrição. As causas mais comuns são choque circulatório por falência cardíaca, hipovolemia e tumores abdominais compressivos. A IMTV tem como causa principal a hipercoagulabilidade como, por exemplo, na deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina III [2,4,6].

O diagnóstico tardio acontece com grande freqüência. Isso se deve à natureza pouco específica dos sintomas o qual o paciente apresenta, sugerindo diversos diagnósticos diferenciais[2]. No caso em estudo, a paciente manteve-se 48 horas internada em uma unidade de pronto atendimento, com o diagnóstico presumido de pancreatite aguda.

Em um estudo conduzido por ALIOSMANOGLU et al. (2013)[7], foram revisados retrospectivamente os prontuários de 95 pacientes submetidos a cirurgia de emergência por isquemia mesentérica aguda. O estudo abrangeu 56 homens e 39 mulheres com idade média de 68.4 ± 14.4 anos. Foi observado, no momento de chegada ao serviço de atendimento, que a queixa principal era dor abdominal, vômitos e sinais de irritação peritoneal em todos os pacientes[7]. Esse estudo demonstrou a grande dificuldade em se estabelecer um diagnóstico diferencial entre as diversas causas de abdômen agudo, seja pela diversidade de doenças que compartilham os mesmos sintomas, como a própria variação de achados que podem ser encontrados na isquemia mesentérica. De acordo com TILSED et al. (2016)[2], as características que devem levar a suspeita de IMA como causa de abdômen agudo são: dor abdominal de início súbito desproporcional ao achados do exame físico, sintomas de náusea, vômitos, diarréia precoce na evolução da doença,

variação de localização da dor, tornando-se difusa conforme a isquemia progride. Na paciente em questão, as queixas apresentadas foram: vômitos, náusea, dor abdominal difusa com predominância em epigastro com irradiação para dorso. Com a evolução do quadro clínico, houve aumento da distensão abdominal, parada na eliminação de gases e fezes, ausência de peristalse ao exame físico e migração da localização da dor, transformando-se posteriormente em difusa.

Tipicamente, pacientes com isquemia mesentérica, apresentam alterações laboratoriais, que envolvem leucocitose, acidose metabólica, elevação do D-dímero e do lactato sérico. Foi realizado no pré-operatório da paciente estudada uma gasometria a qual evidenciou a presença de acidose metabólica (vide **Tabela 4**). Entretanto, ACOSTA et al. (2003) [10] demonstraram a presença mais freqüente de alcalose metabólica inicialmente nos pacientes, devido principalmente a presença de vômitos no inicio do quadro isquêmico. Estudos recentes demonstraram que a detecção do D-dímero, uma molécula liberada quando há coagulação intravascular com deposição de fibrina, não tem a capacidade de diferenciar entre IMA e outras patologias, o que tem feito seu uso como ferramenta diagnóstica ser limitado. O lactato está associado a estágios avançados da isquemia, predizendo extenso infarto transmural, metabolismo anaeróbio, hipoperfusão tecidual e morte celular, porém também não é um exame específico para isquemia mesentérica. THUIJLS et al (2011)[11] demonstraram que os níveis de lactato, excesso de base e leucocitose não podem diferenciar se o paciente é portador de isquemia mesentérica ou outra doença qualquer, como por exemplo pancreatite ou apendicite perfurada, mostrando também que achados laboratoriais não ajudam com o diagnóstico desta condição. Os únicos achados nos exames laboratoriais da paciente foram leucocitose, aumento de amilase e LDH que podem estar aumentados tardiamente[6].

Tabela 4 – Gasometria Pré-Operatória

EXAME	RESULTADO	VALOR REFERÊNCIA
pH	7.32	7.32 a 7.43
Po^2	**73.8 mmHg**	35 a 40 mmHg
Pco^2	**29.8 mmHg**	38 a 50 mmHg
Hco^3	**15.1**	22 a 29 mmol/L
Be	**-9.4 mmol/L**	-2.0 a + 2.0 mmol/L

TILSED et al (2016)[2], através da elaboração de uma diretriz, demonstraram que o método de imagem de escolha, quando se tem a suspeita clínica de isquemia mesentérica é a angio-tomografia computadorizada (Angio-TC), usando contraste venoso com avaliação bifásica e reconstrução tri-dimensional. O exame deve incluir todo o abdômen, tanto na fase arterial quanto venosa. A fase venosa do exame é fundamental para diagnosticar a IMTV. A reconstrução tri-dimensional pela angio-TC consegue avaliar inteiramente os vasos mesentéricos. A sensibilidade do exame pode chegar a 93% e a especificidade até 100%. Nos casos de IMEA, um achado muito característico é o enchimento proximal do vaso afetado, em sua maioria na AMS, seguido de falha de enchimento distal. Outros achados comuns são pneumatose intramural, edema de alças intestinais, edema mesentérico e um padrão de distribuição de gás anormal pelas alças.

Caso não seja possível diferenciar isquemia mesentérica de outras doenças abdominais agudas, a tomografia computadorizada deve ser realizada. A videolaparoscopia pode também ser utilizada como forma de diagnóstico em caso de dúvida, entretanto não há ainda estudos que comprovem o seu uso rotineiro. No passado a arteriografia mesentérica era muito utilizada, mas por ser um exame muito mais invasivo e custoso, hoje não é mais amplamente utilizada[1,2,6].

A paciente estudada realizou uma tomografia computadorizada de abdômen e pelve sem contraste e ultrassonografia de abdômen total. A tomografia não observou alterações sugestivas de abdômen agudo. A ultrassonografia evidenciou apenas dilatação de alças intestinais e ausência de peristalse. O diagnóstico foi realizado através de videolaparoscopia. Em uma série que analisou 147 pacientes submetidos a cirurgia ou exploração endoscópica para investigação de suspeita clínica de isquemia mesentérica, Bourcier et al. (2016)[12] verificaram que mais de 25% daqueles sem sinais radiológicos sugestivos tinham diagnóstico de IMA confirmado, sendo que 13% já apresentavam inclusive necrose intestinal.

As altas taxas de mortalidade da isquemia mesentérica aguda acendem o alerta para a necessidade de se tomarem medidas terapêuticas o mais rapidamente possível, para diminuir cada vez mais esses índices alarmantes. Medidas iniciais necessárias para estabilização do paciente incluem: estabilização hemodinâmica, oxigenioterapia de suporte, correção de possíveis distúrbios eletrolíticos, passagem de sonda nasogástrica para descompressão gástrica, cateterização venosa central para administração de fluidos

e correção de distúrbios ácido/básico. A administração de antibióticos de largo espectro precocemente é indicada com o intuito de previnir e tratar um possível quadro séptico, e deve cobrir bactérias colônicas. O controle da dor deve ser feito com opióides.[2,6] Nenhuma dessas condutas foi tomada com a paciente em questão devido a falta de suspeita clínica da isquemia, o que provavelmente piorou seu prognóstico.

As metas principais no manejo do paciente portador de isquemia mesentérica pode ser resumida pela regra dos três ´´Rs´´. Ressuscitação, diagnóstico rápido e revascularização precoce. Essa estratégia visa diminuir a progressão da resposta inflamatória sistêmica. A ressuscitação volêmica com cristalóides tem como meta restaurar a perfusão tecidual.[2,6]

O tratamento curativo de escolha para IMEA é a embolectomia cirúrgica aberta. Entretanto caso a equipe técnica tenha experiência e não tenha evidência de necrose de alças, as técnicas endovasculares são preferidas. Outra estratégia que pode ser adotada na IMEA é o uso de trombolítco quando o diagnóstico é feito em até 8 horas, salvaguardando as contraindicações para o seu uso. O intuito do tratamento é restaurar o mais rápido possível o aporte de oxigênio para as alças intestinais, com o objetivo de evitar a progressão para necrose, perfuração e peritonite.[2,6,13]

Pacientes que se apresentam com peritonite secundária a necrose transmural e infarto, devem ser abordados com laparotomia exploradora a fim de se obter o tratamento curativo com ressecção das alças necrosadas.[2,3]

No caso em questão, a paciente necessitou de enterectomia segmentar a qual preservou 25 cm de delgado após o angulo de Treitz e 30 cm antes da válvula íleocecal. Miura et al. (2017)[14] acabam de publicar um relato de caso de uma paciente de 90 anos com quadro de fibrilação atrial crônica e oclusão embólica aguda da artéria mesentérica superior. Esses autores a trataram através de uma combinação de procedimentos endovasculares associando trombectomia mecânica com tromboaspiração, com recanalização imediata e remoção do coágulo, prevenindo o embolismo distal. Concluíram que a combinação de procedimentos endovasculares pode ser uma terapia promissora para a oclusão embólica aguda da artéria mesentérica superior.

Por ocasião da preparação do presente trabalho, deparamo-nos com um relato de caso bastante impressionante publicado na revista N Engl J Med por Nuzzo & Corcos

(2016)[15], mostrando um quadro de reversão de uma recidiva de IMA apenas com tratamento farmacológico (fluidos, heparina, aspirina e antibióticoterapia).

6. CONCLUSÃO

O caso apresentado pôde demonstrar a grande dificuldade que ainda encontramos no diagnóstico precoce da IMA mesmo com todos os avanços tecnológicos dos exames complementares, que permanecem inespecíficos e de pouca utilidade. A suspeita clínica se mostra portanto, o fator mais importante para o reconhecimento precoce desta condição. A paciente apresentou sintomas inespecíficos de abdômen agudo, alterações pouco sugestivas tanto no exame físico quanto nos exames complementares, levando ao atraso no reconhecimento da IMA. Dessa forma, o desfecho do quadro foi uma extensa necrose transmural e a necessidade de uma grande ressecção intestinal o que piorou muito seu prognóstico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus,

aos meus orientadores, em especial à Dra. Erika Naliato,

aos meus pais e família.

REFERÊNCIAS

[1] Klar E., Rahmanian P.B., Bücker A., Hauenstein K., Jauch K.-W., Luther B. Acute Mesenteric Ischemia: a Vascular Emergency. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(14):249–56.

[2] Tilsed J.V.T., Casamassima A., Kurihara H. et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016;42:253–70.

[3] Heijkant T.C.V.D., Aerts A.C.B., Teijink A.J., Buurman A.W., Luyer D.P.M. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. World J Gastroenterol. 2013;19(9):1338-41.

[4] Virgini-Magalhães C.E., Mayall M.R. Isquemia Mesentérica. Rev Hosp Univers Pedro Ernesto. 2009;6:70-80.

[5] Serpa B.S, Tachibana A., Baroni R.H, Aun R., Funari M.B.G. Acute and chronic mesenteric ischemia: MDCT findings. J Vasc Bras. 2010;9(3):156-163.

[6] Mastoraki A., Mastoraki S., Tziava E. et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. World J Gastrointest Pathophysiol. 2016;7(1):125-30.

[7] Aliosmanoglu I., Gul M., Kapan M. et al. Risk Factors Effecting Mortality in Acute Mesenteric Ischemia and Mortality Rates: A Single Center Experience. Int Surg. 2013;98:76-81.

[8] Moore L.K., Dally Ii F.A., Agur R.M.A. et al. Abdômen. In: Moore L.K., Dally Ii F.A., Agur R.M.A. et al. Anatomia Orientada para a Clínica. Sexta Edição. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2010. p.237-53.

[9] Alemanno G., Somigli R., Prosperi P. et al. Combination of diagnostic laparoscopy and intraoperative indocyanine green fluorescence angiography for the early detection of intestinal ischemia not detectable at CT scan. Int J Surg Case Rep. 2016;26:77-80.

[10] Acosta S., Björck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well-defined population. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;26:179-83.

[11] Thuijls G., Wijck V.K., Grootjans J., et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. Ann Surg. 2011;253:303-08.

[12] Bourcier S., Oudjit A., Goudard G, Charpentier J, Leblanc S., Coriat R. Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2016;6(1):112.

[13] Cocorullo G., Mirabella A., Falco N., Fontana T., Tutino R., Licari L et al. An investigation of bedside laparoscopy in the ICU for cases of non-occlusive mesenteric ischemia. World J Emerg Surg. 2017;12:4. doi: 10.1186/s13017-017-0118-5.

[14] Miura Y., Araki T., Terashima M., Tsuboi J., Saito Y., Kanamaru K., Suzuki H. Mechanical Recanalization for Acute Embolic Occlusion at the Origin of the Superior Mesenteric Artery. Vasc Endovascular Surg. 2017;1: 1538574416689425. doi: 10.1177/1538574416689425. [Epub ahead of print]

[15] Nuzzo A, Corcos O. Reversible Acute Mesenteric Ischemia. N Engl J Med. 2016;375(15):e31.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Gravidez planejada ou falha anticoncepcional ?

Planned pregnancy or contraceptive failure?

SANDRA LUIZA MOTA GOMES

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Marcus J A Vasconcellos

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: Os métodos anticoncepcionais classificados de duas maneiras: I – reversíveis: barreira, comportamentais, DIU, hormonais e emergência; II – definitivos: esterilização feminina e masculina. Mesmo com natalidade abaixo de 2 filhos por mulher este quadro não é uniformemente distribuído.
Metodologia: forma prospectiva e descritiva, com questionário nas gestantes que foram internadas no HCT. Após assinar o TCLE, a pesquisadora perguntava a paciente qual método anticoncepcional usava antes da gestação, ou não usava nenhum.
Resultados: Entre 02/02 a 16/12 de 2016, nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Entrevistadas 587 pacientes (66,62%). As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal mostrou predominância das casadas, cor de pele igual, idade 18 - 25 anos e no 2º filho. A maioria no SUS. Quanto aos métodos o maior percentual não evitava filhos. As que usavam: anticoncepcionais orais e injetáveis, preservativo.
Conclusões: percentual que não usa nenhum método é alto. O próximo passo é determinar o percentual programado e descuidado.

Palavras chave: Anticoncepção - planejamento familiar - gestação desejada

ABSTRACT

Introduction: Contraceptive methods classified in two ways: I - reversible: barrier, behavioral, IUD, hormonal and emergency; II - definitive: female and male sterilization. Even with birth below 2 children per woman this picture is not evenly distributed.
Methods: prospective and descriptive form, with questionnaire in pregnant women who were admitted to the HCT. After signing the TCLE, the researcher asked the patient which contraceptive method she used before gestation, or did not use any.
Results: Between 02/02 and 16/12 of 2016, 881 newborns were born alive in the Maternity of the HCT. 587 patients were interviewed (66.62%). The main epidemiological information and where the prenatal was, showed a predominance of married women, equal skin color, age 18 - 25 years and the second child. Most in SUS. As for the methods, the highest percentage did not avoid children. The ones they used: oral and injectable contraceptives, preservatives.

Conclusions: percentage that does not use any method is high. The next step is to determine the percentage programmed and sloppy.
Keywords: Contraception - family planning - desired gestation

INTRODUÇÃO

A anticoncepção é o uso de métodos e técnicas com a finalidade de impedir que o relacionamento sexual resulte em gravidez fora de seu momento planejado. É recurso de planejamento familiar para a constituição de prole desejada e programada, de forma consciente e com certeza que falhas não acontecerão.[1] Desde 1972 que Grauer[2] estuda a relação dos métodos anticoncepcionais e a gestação indesejada.

Rosenfield[3] foi mais a frente neste tema, e procurou um estilo de vida peculiar de mulheres que aceitavam o método anticoncepcional com mais tranquilidade, e consequentemente só ficavam grávidas quando estavam realmente preparadas para tal. O inverso pareceu totalmente verdadeiro: modo de vida sem padrões mínimos levava ao descuido, e consequentemente à gestação não assumida.

Os métodos anticoncepcionais podem ser classificados de duas maneiras de uma forma bem genérica:[1]

I – reversíveis: barreira, comportamentais, dispositivos intrauterinos, hormonais e os de emergência;

II – definitivos: esterilização feminina e masculina

O manejo das situações que envolvem anticoncepção obriga o uso de alguns conceitos que devem ficar bem claros.[1]

- Eficácia de um método contraceptivo: é a capacidade desse método de proteger contra a gravidez não desejada e não programada. É expressa pela taxa de falhas própria do método, em um período de tempo, geralmente um ano. O índice mais utilizado para esse fim é o índice de Pearl, que é assim calculado:
  - Índice de Pearl = $\frac{\text{número de falhas X 12 meses X 100 (mulheres)}}{\text{número total de meses de exposição}}$
- Segurança: é o potencial de o método contraceptivo causar riscos à saúde de quem o utiliza. É avaliada pelos efeitos indesejáveis e complicações que pode provocar.
- Escolha do método: o critério mais importante para a escolha ou eleição de um método anticoncepcional é a opção feita pelo/a usuário/a. O médico sempre deve

privilegiar essa opção e considerá-la prioritária. Entretanto, o método escolhido nem sempre poderá ser usado, tendo em vista características clínicas evidenciadas pelo/a usuário/a, que podem contraindicar seu uso. Neste momento entra o profissional consciente desta balança de custos e benefícios.

- Do resultado desta balança, a Organização Mundial da Saúde (OMS) montou um grupo de trabalho que classificou essas condições em quatro categorias, assim dispostas:
    - categoria 1: o método pode ser utilizado sem qualquer restrição;
    - categoria 2: o uso do método em apreço pode apresentar algum risco, habitualmente menor do que os benefícios decorrentes de seu uso, e deve ter acompanhamento clínico mais rigoroso;
    - categoria 3: o uso do método pode estar associado a um risco, habitualmente considerado superior aos benefícios decorrentes de seu uso. O método não é o mais apropriado para aquela pessoa, podendo ser usado, contudo, no caso de não haver outra opção disponível, ou em que a pessoa não aceita qualquer outra alternativa, mas desde que seja bem alertada desse fato e que se submeta a uma vigilância médica muito rigorosa. Aqui estão enquadradas aquelas condições que antigamente se chamavam de contraindicações relativas para o uso do contraceptivo;
    - categoria 4: o uso do método em apreço determina um risco à saúde, inaceitável. O método está contraindicado. Compreende todas aquelas situações clínicas que antigamente se chamavam de contraindicações absolutas ou formais.

Na categoria 1 encontramos os métodos com maior possibilidade de falha, pois dependem fundamentalmente da paciente. Sua atenção e conhecimento do que está fazendo é a razão principal da segurança do método. São os métodos baseados no reconhecimento do período fértil. Compõem um conjunto de procedimentos em que o casal abstém-se do relacionamento durante o período em que pode ocorrer a fecundação.

Mas existem algumas vantagens, pois são gratuitos, não trazem malefícios, ensinam a mulher a conhecer melhor seu corpo e fertilidade. Não produzem efeitos colaterais, mas não trazem proteção contra doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), além daquele risco de falha.

Os principais métodos comportamentais são:[1]

- Tabela de Ogino-Kanuss-evitar a relação no terço médio do ciclo menstrual
- Método do muco cervical *(Billings)* - Quanto maior a estimulação estrogênica, mais o muco se torna abundante, aquoso, transparente e filante (propriedade de formar fio, quando distendido ao ar, por exemplo, entre duas polpas digitais, podendo chegar, no pico da estimulação estrogênica, a 10 cm de comprimento). As críticas a esse método são: há muitas mulheres que não conseguem manipular seus genitais para obter amostra do muco e as vaginites e cervicites alteram substancialmente o aspecto do muco.
- Método da curva da temperatura basal - Esse método é baseado na alteração térmica corpórea ocorrida com a ovulação por aumento da progesterona. As críticas a esse método são: exige muita disciplina; depende da medida correta da temperatura basal; um processo gripal, mesmo que leve, pode alterar a temperatura. Se a mulher tiver febre ou outras alterações na temperatura corporal, será difícil utilizar o método TCB; as relações só devem ser praticadas três a quatro dias após a elevação permanente da temperatura.
- Método sintotérmico (temperatura corporal basal + secreções cervicais + outros sinais de fertilidade) - Consiste na utilização de múltiplos marcadores do período fértil. Para identificar o início do período fértil: fazer cálculo do calendário e analisar o muco. Para identificar o fim do período fértil: observar variações do muco e identificar a decalagem da temperatura basal.
- **Persona -** na Inglaterra, Irlanda, Alemanha, Itália e Holanda, há um aparelho chamado Persona® (Unipath, Londres, Inglaterra), que consiste de um monitor portátil que proporciona análise continuada da vulnerabilidade da mulher a uma gravidez. A cada dia, a mulher abre o monitor e verifica a sua fertilidade, fornecendo, ao aparelho, dados sobre o dia do ciclo. O monitor possui três luzes coloridas: uma verde, que indica dia seguro; uma vermelha, que indica abstinência sexual; uma amarela, que representa incerteza. Quando a luz amarela aparece, a mulher retira do aparelho uma fita para teste e aplica nela uma amostra de sua urina, reinserindo-a no monitor que, então, processa análise rápida do espécime de urina, quanto aos níveis de hormônio luteinizante (LH) e de gliconato de estriol. Após pequeno intervalo de tempo, o aparelho acende a luz verde ou a vermelha, indicando a condição da fertilidade da usuária. Com o uso continuado, o aparelho

acumula informações sobre o ciclo da usuária, baseadas nas informações sobre as menstruações e nos registros dos testes hormonais realizados, no curso do tempo, fazendo com que diminua o número de dias em que a luz amarela aparece e, consequentemente, menor número de testes hormonais. Este aparelho está sendo submetido a testes clínicos nos Estados Unidos.

- **Relações sem que haja ejaculação na vagina - c**onsiste na utilização de práticas sexuais diversas do coito vaginal, para que a ejaculação não seja intravaginal período fértil: fazer cálculo do calendário e analisar o muco. Para identificar o fim do período fértil: observar variações do muco e identificar a decalagem da temperatura basal.

Os métodos de barreira estão representados por algumas formas que dão um pouco mais de segurança à pacientes: Consistem na utilização de aparelhos que impedem a ascensão do espermatozoide no trato genital feminino. Tais aparelhos podem ser utilizados pelo homem ou pela mulher e agem como obstáculos mecânicos:

- Condom (preservativo masculino, camisinha, camisa-de-vênus)
- Condom feminino
- Espermicidas - São substâncias químicas que comprometem a vitalidade dos espermatozoides e servem como barreira ao acesso deles ao trato genital superior. São apresentadas de diversas formas, sendo as mais usadas: cremes, geleias, comprimidos, tabletes e espuma. Recentemente, observou-se em estudos e pesquisas que o nonoxinol-9, quando usado com frequência, aumenta o risco de transmissão do HIV, pela agressão que causa ao epitélio vaginal. Além disso, podem provocar reações adversas.

Um terceiro grupo de métodos é representado pelo dispositivo intrauterino. Há vários modelos de DIU. Muitos deles, como a alça de Lippes, já foram abandonados, cedendo lugar aos modernos, pelas qualidades superiores e os menores riscos associados. Basicamente, há dois tipos de DIU: os que contêm cobre e os com hormônio – progesterona ou levonorgestrel (LNG).

Segundo vários trabalhos, o DIU TCu 380A tem uma taxa de falhas que vai de 0,4 em 12 meses a 2,1 em 120 meses (10 anos), o que lhe confere uma alta confiabilidade. O DIU com LNG tem uma eficácia maior, sendo a taxa de falhas no primeiro ano de uso igual a

zero. As taxas de falhas, nos dois primeiros anos de uso, dos DIUs, no uso difundido no começo do século 21, podem ser vistas na **TABELA** 1.

TABELA 1 – Relação entre as taxas de falha e os diferentes tipos de dispositivo intrauterino disponíveis no mercado.

Modelo	Taxa/100 mulheres - ano
Mirena	0,1
TCu 380	0,3
MLCu 375	0,6
Gynefix	0,7
MLCu 250	0,9
TCu 220	0,9

Portanto, é essencial: exame ginecológico normal; colpocitologia oncótica dentro da normalidade; ausência de vaginites, cervicites infecciosas, doença inflamatória pélvica aguda ou crônica, malformações uterinas, tumores pélvicos ou câncer genital; ausência de cardiopatias, doenças hematológicas, especialmente as hemorrágicas, deficiências imunológicas; não estar grávida.

Critérios de elegibilidade (OMS)

Contra-indicado -Iniciando por quem não pode usar DIU, isto é, pacientes que se enquadram na categoria 4 da OMS. São as que apresentam qualquer uma das seguintes condições: gravidez confirmada ou suspeita; infecção pós-parto ou pós-aborto; doença inflamatória pélvica (DIP) atual ou recente (nos últimos três meses); cervicite purulenta; sangramento genital de natureza desconhecida; tuberculose pélvica; antecedente de episódios de DIP repetidos; câncer genital ou pélvico; alterações anatômicas do útero que possam comprometer o correto posicionamento do DIU.

Riscos são maiores que os benefícios

- Sangramento menstrual aumentado (hipermenorreia e/ou menorragia).
- Puerpério imediato e até o 28o dias de pós-parto.
- Comportamento de risco para DST (parceiros múltiplos ou parceiro com múltiplas parceiras).
- Aids.
- Doença trofoblástica benigna.

Os benefícios são maiores que os riscos

- Adolescente.
- Anemia (ferropriva, falciforme, talassemia).
- Miomas uterinos e malformações anatômicas uterinas que não comprometem a cavidade do útero.
- História de episódio isolado de DIP.
- Vaginite.
- Endometriose.
- Dismenorreia.
- Doença valvular cardíaca complicada.

Uso sem qualquer restrição

- Não ser portadora de qualquer das condições acima.
- Mais de quatro semanas de puerpério normal.
- Após aborto de primeiro trimestre sem complicação.
- Idade maior de 35 anos.

• Hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, doença tromboembólica, cardiopatia isquêmica, cardiopatia valvular sem complicação, doenças hepáticas, obesidade e hiperlipidemias.

• Antecedente de gravidez ectópica.

• Antecedente de DIP com gravidez subsequente.

• Cefaleias.

• Doenças de mama.

• Epilepsia.

• Antecedente de cirurgia abdominal e/ou cesárea.

A anticoncepção hormonal oral é a utilização de drogas, classificadas como hormônios, em dose e modo adequados para impedir a ocorrência de uma gravidez não desejada ou não programada, sem qualquer restrição às relações sexuais. Com certeza é o método não natural mais usado no mundo

A anticoncepção hormonal pode ser desenvolvida de diversas formas:

1. contraceptivos orais combinados monofásicos:

• contraceptivos orais combinados (bi) fásicos;

• contraceptivos orais trifásicos;

• contraceptivos orais só com progestágenos;

• só de progestágeno, trimestral;

Os hormônios usados para anticoncepção são os esteroides sexuais sintéticos: estrógenos e progestágenos. O estrógeno que aparece nos contraceptivos hormonais orais (CHO) é o etinilestradiol. No passado, usou-se o mestranol, que é um proto-hormônio. É inativo e necessita ser metabolizado à etinilestradiol no fígado para tornar-se ativo. Os progestágenos usados nas formulações contraceptivas são vários.

Os contraceptivos orais combinados podem ser classificados em:

• monofásicos – que são apresentados em comprimidos, em número de 21, 24 ou 28, todos com a mesma composição, o etinilestradiol e um progestágeno, nas mesmas doses, em todos.

• (bi)fásicos – assim chamados aqueles que são apresentados em pílulas com a mesma composição hormonal, mas cujos componentes apresentam-se em dois blocos com doses diferentes.

• trifásicos – embora todos tenham os mesmos constituintes, são formulações em que as pílulas (21) são divididas em três blocos, cada um com doses diferenciadas dos hormônios.

Os efeitos e paraefeitos estrogênicos são:

• náusea;

• aumento do tamanho das mamas (ductos e gordura);

• retenção de líquidos;

• ganho de peso rápido e cíclico;

• leucorreia (ectrópion + cervicite);

• complicações tromboembólicas;

/• acidente vascular cerebral (AVC);

• adenoma hepatocelular;

• câncer hepatocelular;

• aumento na concentração de colesterol na bile;

• crescimento de miomas

- telangiectasias.

Os contraceptivos hormonais injetáveis possuem como qualidade principal não terem uma primeira passagem pelo fígado. Há dois tipos básicos de formulações: injetáveis combinados (mensais) e injetáveis só de progestágeno (trimestrais).

Os implantes são formados por cápsula única de silicone que contém, em seu interior, o progestágeno acetato de nomegestrol.

Pílulas vaginais

São pílulas do tipo monofásico, contendo 50 μg de etinilestradiol e 250 μg de levonorgestrel, comercializadas no Brasil com o nome de Lovelle®, para serem usadas na vagina, diariamente, ao invés de serem ingeridas pela boca. Porém, segundo o mesmo regime das orais, têm início no quinto dia do ciclo, inserção de um comprimido por dia por 21 dias, com pausa de sete dias.

Anel vaginal

É o contraceptivo comercializado com o nome de NuvaRing®. Constituído por um anel flexível, com um diâmetro externo de 54 mm e uma espessura de 4 mm, que contém etonogestrel e etinilestradiol. Colocado na vagina, libera diariamente, em média, 120 μg de etonogestrel e 15 μg de etinilestradiol

Adesivos cutâneos com hormônios

Os adesivos cutâneos contraceptivos) são pequenos selos que contêm 750 μg de etinilestradiol e 6,0 mg (6.000 μg) de norelgestromina. Cada adesivo colado à pele libera, por dia, 20 μg de etinilestradiol e 150 μg de norelgestromina que são absorvidos, indo diretamente à circulação sistêmica. A norelgestromina é um metabólito primário do norgestimato, e é metabolizada, no fígado a levonorgestrel.

Nesta parte do capítulo dedicado aos métodos hormonais, cabe o comentário publicado por Jusko[4] em 2016, deixando bem claro que a biodisponibilidade dos

hormônios que entram na composição detas drogas é de fundamental importância na segurança, efeitos colaterais e prognóstico a longo prazo. Os autores estudaram vários compostos comerciais, e trabalhando com concentração máxima no plasma, perceberam que mesmo que os hormônios e doses fossem os mesmos, esta concentração (C_{max}) era bem diferente. Conclusão imediata: não generalizem os fármacos, pois eles podem atuar diferentemente nas pacientes.

Esses adesivos devem ser substituídos a cada semana, por três semanas consecutivas, seguindo-se uma semana de pausa, sem o adesivo. Portanto, o uso é por 21 dias, seguido de pausa de sete dias, exatamente como o uso clássico das pílulas combinadas.

Um capítulo especial deve se abrir para a anticoncepção da adolescente. Em revisão bem estruturada feita por Giordano & Giordano[5], os autores defendem a utilização da injeção trimestral neste grupo de mulheres, destacando uma série de vantagens:

- Adesão mais fácil ao tratamento, e maior possibilidade de privacidade em sua utilização;
- Alta eficácia quando comparadas a outros métodos;
- Espessamento do muco cervical diminuindo o risco de doenças sexualmente transmissíveis;
- Amenorreia com consequente "tratamento" de anemias tão comuns nesta época.

Fiedler et al[6] enfocaram também este aspecto, mas sob o ponto de vista da adolescente em um município de Minas Gerais. Um questionário aplicado permitiu admitir que: a adolescente considera importante a anticoncepção, expressaram seus conhecimentos sobre métodos, admitem praticar sexo seguro, mas também inseguro, e apontaram falhas muito grande no sistema de assistência à saúde na cidade. Não podemos deixar de admitir que a maioria de nossos municípios apresentaria o mesmo resultado.

E isto é facilmente demonstrado no trabalho de Costa et al[7] em outro município brasileiro, onde entre 570 adolescentes, 65% conversaram sobre anticoncepção, e entre os 22% que

já tinham vida sexual, somente 49% usava um método de prevenção. Como temos um caminho longo pela frente.

Esta afirmativa pode ser confirmada na cidade de Crisciúma (Santa Catarina), onde mesmo com uma avaliação satisfatória sobre conhecimento dos métodos anticoncepcionais, aconteceu um decréscimo do uso do preservativo, com aumento do anovulatório. Aqui estamos diante de um problema resolvido, a gestação indesejada, mas a transmissão de doenças sexuais corre risco.[8]

Não podemos esquecer de um breve comentário sobre a anticoncepção de emergência, que não se enquadraria neste texto, mas merece ser lembrada. Não raramente, ocorrem pequenos acidentes no uso de métodos contraceptivos de barreira ou comportamentais, que expõem a mulher ao risco de uma gravidez não desejada. Outras vezes, a exposição ocorre devido a uma desatenção, que sem estar usando qualquer método contraceptivo.

Ainda, a gravidez indesejada pode ser consequência de um assalto sexual, crime tipificado como estupro, que atinge uma mulher desprotegida. Para essas circunstâncias foi idealizada a contracepção de emergência que consiste na utilização de medicamentos ou dispositivos após uma relação desprotegida.

As formas mais difundidas para a realização de anticoncepção de emergência são as mencionadas a seguir.

Método de Yuzpe

Consiste na combinação de 100 μg de etinilestradiol e 500 μg de LNG tomados em duas vezes, sendo que a segunda tomada é feita 12 horas após a primeira. O uso desse esquema deve ocorrer antes de decorridas 72 horas do coito desprotegido, sendo recomendado pela OMS que seja feito o mais cedo possível após essa relação.

Os principais paraefeitos desse regime são a náusea e o vômito, que ocorrem em até 20% das vezes. Por isso, é recomendável o uso de um antiemético 30 minutos antes de cada tomada dos hormônios.

Progestágenos

A utilização de levogonestrel em duas doses de 750 μg, com intervalo de 12 horas, ou 1.500 μg, em dose única, antes de decorridas 72 horas do coito desprotegido, tem sido largamente recomenda para fins de anticoncepção de emergência.

Mas mesmo com as posições oficiais, e a maioria dos artigos desaconselharem a gestação na adolescência, em alguns momentos aparecem autores que se contrapõem a estas opiniões. Santos[9] em uma favela de Belo Horizonte, ao entrevistarem as puérperas adolescentes, atribuíram a um grande grupo de jovens, uma satisfação da gestação, e não era somente pela presença de uma criança, mas como uma forma de crescer socialmente dentro daquela comunidade. Algumas com a seguinte expressão: " agora eu sou mulher de fulano ....."

OBJETIVOS

Estudar anticoncepção em nosso país sempre será importante para uma saúde pública decente. Mesmo que nossa natalidade esteja abaixo de 2 filhos por mulher neste momento, este quadro não é uniformemente distribuído. A estratificação social perversa da qual somos vítimas, ainda notifica que mais de 20% de nossas adolescentes engravidam todo o ano. Dorvalino[10] em sua monografia de especialização no estado do Minas Gerais, conclui que tudo deve começar nos bancos escolares, quando a ainda " menina " deve receber informações sobre métodos anticoncepcionais.

Ao passar pelos momentos que estudamos a saúde da mulher, concluímos que ainda estamos muito longe de ser uma país com esta questão resolvida. Com esta sensação procuramos contribuir com algumas informações realizando nosso trabalho de conclusão de curso de Medicina, remexendo neste problema: como programar uma gestação para um momento onde tudo está o melhor possível para receber esta criança.

Um exemplo desta dificuldade, e sua relação com informação, vem do trabalho de Dias & Spindola[11] que entrevistaram 50 mulheres em um hospital universitário do Rio de Janeiro, e foram claras em mostrar que quanto maior o nível educacional, maior o conhecimento sobre estes métodos. Não há saída: a solução está na escola.

METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado de forma prospectiva, com caráter descritivo, aplicando-se um questionário em todas as gestantes que foram internadas na Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis (HCT) para seu parto.

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, a pesquisadora perguntava a paciente qual foi o método anticoncepcional que a paciente usava antes da gestação, e se não usava nenhum método, quer seja propositalmente ou por outra razão.

Estas respostas foram tabuladas no capítulo resultados, e discutidos no capítulo inerente. Cabe ressaltar que o questionário da pesquisa (em anexo) foi utilizado por outros alunos em outros temas. Esta estratégia permite que um universo muito maior possa ser abrangido, fazendo assim uma amostra mais significativa.

DESENVOLVIMENTO

Análise de alguns parâmetros obstétricos na enfermaria de Obstetrícia do HCT

Identificação e Hábitos de vida

Estado civil □ solteira □ união estável □ casada

Idade □ < 18 □ 18 – 25 □ 26 – 40 □ > 40

Número de gestações □ 1 □ 2 □ 3 □ > 3

Cor □ branca □ não branca

Dados do Pré-natal SUS □ UNIFESO □ privado □

Nº de consultas até o parto □ até 3 □ entre 3 e 5 □ entre 6 e 8 □ > 8

Toxoplasmose resultado do exame IgG _____ IgM _____

Recomendações preventivas ? □ sim □ não

Explicação dos resultados □ sim □ não

Tratamento se necessário □ sim □ não

Questionário sobre depressão puerperal

C- Avaliação do estado emocional:

1- Você possui vontade de chorar, sem saber explicar o motivo? (avaliar labilidade emocional) [ ]sim [ ]não

2- Você notou alguma alteração em seu humor nas últimas 48h? (avaliar alteração de humor) [ ]sim [ ]não

3- Ultimamente você tem se irritado facilmente? (avaliar irritabilidade)

[ ]sim [ ]não

4- Você tem se achado agressiva com algum familiar? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

5- Você tem se achado agressiva com algum acompanhante? (avaliar agressividade) [ ]sim [ ]não

6- Você tem se achado agressiva com algum profissional de saúde? (avaliar agressividade) [ ]sim [ ]não

7- Você tem se achado agressiva com o seu bebê? (avaliar agressividade)

[ ]sim [ ]não

8- Você está se sentindo arrogante? (avaliar relação) [ ]sim [ ]não

D- Avaliação dos fatores de risco:

1- Sua gravidez foi planejada? [ ]sim [ ]não

2- O pai de seu filho aceitou sua gravidez? [ ]sim [ ]não

3- Você e o pai de seu filho moram juntos? [ ]sim [ ]não

4- Sua família lhe deu suporte emocional durante a gravidez? [ ]sim [ ]não

5- Existiram brigas, durante a gravidez, em sua residência? [ ]sim [ ]não

6- Você possui emprego? [ ]sim [ ]não

7- O pai de seu filho possui emprego? [ ]sim [ ]não

8- Você terminou o ensino fundamental? [ ]sim [ ]não

9- Você terminou o ensino médio? [ ]sim [ ]não

10- Você possui ensino superior? [ ]sim [ ]não

11- Seu filho nasceu de parto prematuro? [ ]sim [ ]não

1ª Testagem do HIV _____semanas de gestação

Sua gravidez foi planejada Sim ( ) Não ( )

Se não, foi bem aceita Sim ( ) Não ( )

Se não, aconteceram manobras abortivas Sim ( ) Não ( )

Diabetes

Pré-eclampsia

Prolongamento da gestação

Prematuridade

Abortamento

Anticoncepção antes de gestação não desejada

Pílula _____

Preservativo _____

Tabela _____

DIU _____

Nada _____

Data da aplicação do questionário _____

RESULTADOS

Entre 02/02 a 16/12 de 2016, nasceram 881 recém-natos vivos na Maternidade do HCT. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistadas 587 pacientes (66,62% do total dos partos, qualquer que fosse a via).

As principais informações epidemiológicas e onde foi o pré-natal estão descritas na **TABELA 2**, com predominância das casadas, sem distinção de cor de pele, com idade entre 18 e 25 anos e em seu 2º filho. A maioria do pré-natal no Sistema Único de Saúde.

TABELA 2 – Informações epidemiológicas e local do pré-natal das 587 pacientes

Características	**Número absoluto**	**percentual**
Estado civil		
Solteira	142	24,19
Casada	185	31,51
União estável	260	44,46
Idade materna		
< 18 anos	54	9,19
18 – 25	281	47,87
26 – 40	238	40,71
➢ 40 anos	14	2,38

Cor		
Branca	288	49,06
Não branca	299	50,93
Paridade		
Primigesta	197	33,56
Secundigesta	189	32,19
Tercigesta	106	18,05
➢ 3 gestações	95	16,18
Local do pré-natal		
Sistema Único de Saúde	315	53,66
Privado	97	16,52
UNIFESO	153	26,06

A TABELA 3 mostra as características do pré-natal das pacientes entrevistadas neste período.

TABELA 3 – Características de 587 pacientes entrevistadas em relação a qualidade de seu pré-natal.

Características do pré-natal	Número absoluto	Percentual
Não realizaram pré-natal	22	3,7
Pacientes sem cartão de pré-natal	27	4,5
Cartão sem informações no cartão	18	3,0

TOTAL	**67**	**11,4**

E finalmente uma demonstração dos métodos anticoncepcionais que as pacientes usavam antes da gestação índice que acabou nesta internação. Fica claro que o maior percentual não evitava filhos. O que não sabemos é se propositalmente ou por descaso. O segundo posto foi dos anticoncepcionais orais, seguidos pelo preservativo e anovulatórios injetáveis. A **TABELA 4** apresenta estes resultados.

TABELA 4 – Relação de métodos anticoncepcionais utilizadas pelas pacientes entrevistadas antes da gestação índice que terminou (587 pacientes).

Anticoncepção	**Número absoluto**	**Percentual**
Anovulatório oral	167	28,44
Anovulatório injetável	32	5,45
Preservativo	42	7,15
Tabela	1	0,17
Dispositivo intrauterino	1	0,17
Nenhum método	344	58,06

DISCUSSÃO

Trabalho de Rosires et al[12] atribui um crescimento de 50 milhões de pessoas na população rural na América Latina e Caribe, onde já vivem 518 milhões de habitantes. A urbanização varia de 37% (Guatemala) a 91% no Uruguai. Os números mostram que se pratica de 2 a 6 abortamentos em cada 10 nascidos vivos. São números assustadores. A pílula já chegou a estas regiões mas, a falta de cultura e informação são notórias.

Como nós estamos incluídos nestas taxas, mesmo que não de forma extrema, é nosso dever falar, discutir, mostrar, escrever, falar de métodos anticoncepcionais em qualquer que seja o ambiente que estejamos. Principalmente em uma escola de Medicina. Aqui nasce uma obrigação de uma estudante, preste a se formar, e que pretende continuar a ajudar nesta " batalha ".[13]

Uma boa comparação com nossos resultados pode ser feita com o trabalho de Trussell ([14]), que sob a forma da **TABELA 5**, avalia o percentual de gestações não desejadas, comparando uma série de métodos anticoncepcionais com uso típico e com uso perfeito, sendo considerada a primeira forma como um método onde a mulher não está totalmente habituada ao seu uso. Na análise final os autores mostram o que acontece com cada uma destas opções, após um ano de uso contínuo.

Podemos observar que o coito interrompido é falho, que os métodos hormonais são os mais efetivos e ganham a confiança das pacientes. O implante hormonal e o DIU, principalmente hormonal, vem ganhando mercado entre elas, e que somente a esterilização tem suas taxas absolutas.

TABELA 5 – Resumo sumário da eficácia dos métodos. (Trussell, 2009.)

Método	Uso típico % de gestações	Uso perfeito % gestações	% que continuou sem gestação após 1 ano
Nenhum método	85	85	---
Espermicidas	29	18	42

Coito interrompido	27	4	42
Métodos ovulação	25	12	51
Esponja espermicida	32	20	46
Condom feminino	21	5	49
Condom masculino	15	2	53
Anovulatório	8	0,3	68
Adesivo cutâneo	8	0,3	68
Anel vaginal	8	0,3	68
DIU	0,8	0,6	78
Implanon	0,05	0,05	84
Laqueadura tubárea	0,5	0,5	100
Vasectomia	0,15	0,1	100

Uma discussão, que apesar de não ter sido objeto de nosso trabalho, não pode ficar de fora é a anticoncepção de emergência, que hoje tem protocolos bem determinados, inclusive nas Delegacias Especializadas de Atendimento à Mulher para os casos de estupro e violência contra a mulher. Um exemplo é a possibilidade da transmissão do vírus HIV.

Figueiredo[15] no município de Santo André (São Paulo), entrevistaram um grupo de mulheres que sabiam da sua soro-positividade, mas mesmo assim somente 68% usava o preservativo, sendo que mesmo assim 10% alternava com coito interrompido. A pior informação é que somente 51% conhecia a anticoncepção de emergência, o que gerou uma taxa de 22% de abortamentos provocados. Estamos muito longe do ideal, conclui o autor.

Este desconhecimento vem de fora do nosso país também. Payakachat et al[16] publicou inquérito feito com 272 mulheres grávidas, e a metade não sabia da existência do método de emergência em cidade americana. O mais impressionante é que 61% destas afirmou que teria utilizado se conhecesse.

Higgins et al[17] abordaram um tema que bastante comum entre as mulheres brasileiras: *"a pílula não me faz bem"*. Esta dualidade é muito ruim, pois a falta de esclarecimentos se sobrepõe a eficácia, praticidade e custo do anovulatório oral. As informações leigas são muito mais comuns quando um fato inesperado ou desagradável acontecesse, esquecendo-se a paciente que um número muito maior usa o fármaco sem qualquer problema.

Uma outra discussão que o artigo de Kimport et al[18] propõe é a ligadura de trompa como um método efetivo de aconselhamento familiar. O que não significa impor à paciente o método, mas se houver indicação e possibilidade, por que não expor todas as vantagens e desvantagens. Como este artigo é de 2016, entendemos que mesmo em país com problemas de saúde resolvidos como os Estados Unidos da América, a laqueadura/vasectomia deve ser colocada na mesa de discussão sempre que possível e indicada.

CONCLUSÃO

Este trabalho permitiu que tivéssemos uma noção do percentual de pacientes que não estava usando nenhum método anticoncepcional antes da gestação estudada.

Com esta resposta, o próximo passo é determinar, neste grupo, qual o percentual que programou sua gestação, e por isso não evitava, e o grupo que era descuidada com o planejamento familiar.

As demais pacientes (41,94%) usavam algum método. Também em próxima pesquisa, uma porta se abre para saber o índice de falha de cada um deles em nossa população.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1 – Poli MEH, Mello CR, Machado RB et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. FEMINA.2009;37(9):461-91.

2 – Grauer H. A study of contracpcion as related to unwantered pregnancy.Can Med Assoc J.1972;107(8):739-41.

3 – Rosenfield JA. Lifetime patterns of contraception and their relationship to uninteded pregnancies. J Fam Pract.2000;49(9):823-8.

4 – Jusko WJ. Perspectives on variability in pharmacokinetics of na oral contraceptive product. Contraception.2016.IN PRESS.

5 – Giordano MV, Giordano LA. Contracepção na adolescência. Adolescência e saúde, 2009;6(4):11-16.

6 – Fiedler MW, Araujo A, Souza MCC. A prevenção da gravidez na adolescência na visão do adolescente. Texto & contexto enferm.2015;24(1):30-37.

7 – Costa GPO, Guerra AQS, Araujo ACP et al. Conhecimentos, práticas e atitudes sobre contracepção para adolescentes. Rev pesq. Cuid. Fundam.2016;8(1):3597-3608.

8 – Rasmussen VS, Cardoso S, Rosa MI et al. Conhecimento e uso prévio de métodos anticoncepcionais em gestantes adolescentes. ACM arq. Catarin. Med.2011;40(4).

9 – Santos KA. Gravidez na adolescência em contexto: entendendo intenções reprodutivas em uma favela brasileira. Cad Saude Publica.2012;28(4):655-664.

10 – Dorvalino JS. Gravidez na adolescência e métodos anticoncepcionais: um retrato da produção científica no Brasil. 2010, Universidade Federal de Minas Gerais. 98 p.

11 – Dias CN, Spindola T. Conhecimento e prática das gestantes acerca dos métodos contraceptivos. Ver. Enferm. UERJ.2007;15(1):59-63.

12 – Andrede RP, Andrade CP, Armendaris MP et al. Anticoncepção na América latina. FEMINA.2005;33(8):595-601.

13 – Soares VMN, Schor N, Morell MGG et al. Intenções reprodutivas de mulheres que vivenciam regime de alta fecundidade em um grande centro urbano. Saude Soc.2013;22(3):ISSN0104-1290.

14 – Trussell J. Contraceptive efficacy. IN: Hatcher RA, Trussell J, Nelson Al et al. Contraceptive tecnology.19th ed. New York.Ardent Media,2007.

15 – Figueiredo R. Uso de preservativos, risco e ocorrência de gravidez não planejada e conhecimento e acesso à contracepção de emergência entre mulheres com HIV/AIDS. Cienc, saúde coletiva.2010;15(Supl).

16 – Payakachat N, Ragland D, Houston C. Impacto f emergency contracepcion status on unitended pregnancy: observational data from a women's health pratice. Pharm prect.2010;8(3):173-8.

17 – Higgins JÁ, Popkin RA, Santelli \JS. Pregnancy ambivalence and contraceptive use among yuong adults in the United States. Persp Sex Reprod Health.2012;44(4):236-43

18 – Kimport K, Dehlendorf C, Borrero S. Patient-provider conversations about sterilization: a qualitative analysis. Contraception.2016. IN PRESS.

ANEXO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidada para participar da pesquisa Aspectos da gestação que podem interferir no seu bem estar ou na saúde de seu filho . Esta pesquisa está sendo realizada pelo Professor Marcus Vasconcellos (responsável pela pesquisa) e um grupo de 6 alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Teresópolis, sendo desenvolvido no Hospital de Clínicas.

A gestação tem vários acontecimentos que podem atrapalhar o parto ou interferir na saúde de seu filho. Por isso importante saber várias coisas que aconteceram não no seu passado, como também nesta gestação que agora terminou. Algumas informações poderão ser úteis para os pediatras neste filho, ou para os obstetras em futuras gestações.

Portanto seria melhor que todas as crianças nascessem bem. Podemos tomar como exemplo a depressão após o parto, a toxoplasmose, repetição de problemas em novas gestações, o HIV, e a anticoncepção. O interesse desta pesquisa é tentar saber se você teve algum destes fatores, e relacionar com o seu filho e o seu futuro.

Você foi selecionada porque seu parto ocorreu na maternidade do Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano, mas sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua saída não trará nenhum prejuízo no seu tratamento e no de seu filho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário que foi feito, e não existe risco para você e seu filho, pois nada será realizado além do questionário. Os benefícios relacionados com a sua participação farão com que atitudes sejam feitas durante o pré-natal das gestantes de Teresópolis, permitindo que elas cada vez mais tenham seus filhos com saúde. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e nunca divulgaremos suas respostas ao questionário relacionadas ao seu nome. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois cada questionário receberá um número e não o seu nome. Ou seja: tudo que você responder só chegará ao conhecimento dos médicos e estudantes envolvidos na pesquisa. Os resultados desta pesquisa deverão ser divulgados em revistas médicas ou congressos de Medicina, mas sempre respeitando escondendo seu nome.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço ido pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, que é o setor do Hospital que toma conta das pesquisas, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Assinatura do pesquisador

Endereço e telefone institucional do

Pesquisador Principal e do CEP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Sujeito da pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA SERRA DOS ÓRGÃOS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

CARDIOPATIA CHAGÁSICA: UMA REVISÃO

CHAGAS CARDIOMYOPATHY: A REVIEW

Saulo L. O. Pedrosa

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017.

Orientador: Prof. Dr. Mário Castro Alvarez Perez

Teresópolis
2017

RESUMO

Introdução: A Doença de Chagas é uma doença tropical que atinge populações carentes em toda a América Latina. Causada por um parasita, o protozoário *T. cruzi*, e dependente de um vetor conhecido no Brasil como "barbeiro", a doença foi descoberta, em 1909, pelo médico brasileiro Carlos Chagas, durante uma expedição ao interior de Minas Gerais para auxiliar no combate à malária. Atualmente, se sabe que a doença descrita por Chagas causa diversas manifestações em vários órgãos e sistemas do organismo, tendo como seu principal acometimento a cardiopatia chagásica. **Objetivo:** Este trabalho tem por objetivo revisar as principais manifestações clínicas da doença de Chagas, concentrando-se principalmente na elucidação do acometimento cardíaco observado na doença, desde sua patogenia, manifestações clínicas e ferramentas diagnósticas, até o tratamento e prognóstico da doença. **Metodologia:** Para tanto, foi procedida uma extensa busca de artigos na base de dados SciELO, incluindo publicações de consenso e diretrizes, bem como foi conduzida revisão nos livros-texto dedicadas à matéria.

Palavras-chave: Doença de Chagas; cardiopatia chagásica; cardiomiopatia; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Chagas' disease is a tropical illness affecting poor communities all around Latin America. Caused by a parasite, the protozoan T. cruzi, and transmited by a bug know in Brazil as "barbeiro", the disease was first reported (1909) by a Brazilian physician named Carlos Chagas during his expedition to the state of Minas Gerais, to where he had moved to fight against malaria. Nowadays, medical community knows that the disease described by Chagas is associated with lesions in several body organs and systems, the most important one being its related cardiopathy. **Objective:** This work is intended to present a review on the main clinical manifestations of Chagas' disease, focusing on heart affection. The associated pathogeny, clinical presentations, diagnostic work-up, treatment, and prognosis are discussed in detail.**Metodology:** To do so, an extensive search on SciELO databasis, including consensus and guidelines, as well as classic textbooks was performed.

Keywords: Chagas' disease; heart disease; cardiomyopathy; diagnosis; treatment.

1. INTRODUÇÃO

No início do século XX, o médico brasileiro Carlos Chagas (Figura 1) descobre o agente etiológico – bem como seu mecanismo de transmissão e patogenia implícita – responsável por uma entidade mórbida que acabou por imortalizá-lo como epônimo, a doença de Chagas[1,2].

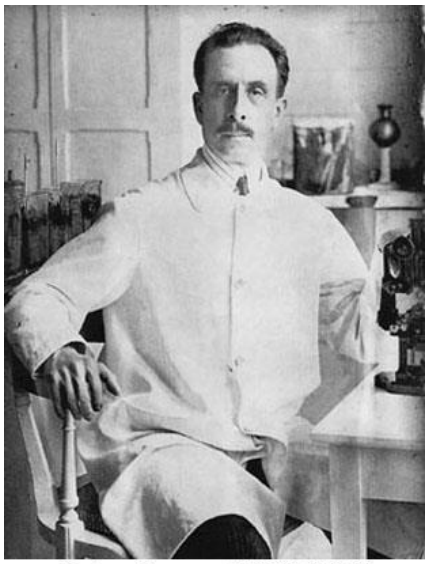


Figura 1. Fotografia histórica de Carlos Chagas. (*Ética Revista 5 história da medicina, Carlos Chagas a centelha do gênio:26-27,2007***.**)

A doença de Chagas é incluída pela Organização Mundial de Saúde (OMS) entre as patologias mais negligenciadas do mundo, acometendo em grande parte países da América Latina, onde afeta, em geral, populações vivendo em condições socioeconômicas mais precárias. Com o desenvolvimento mais recente de novas formas de transmissão e o processo de globalização e ampla migração de seres humanos para diversas partes do mundo, zonas previamente não endêmicas passaram a reportar relatos da doença[2].

A condição se constitui numa doença tropical causada por um parasita, o *Trypanossoma cruzi,* protozoário que possui a capacidade de contaminar insetos da família *Reduviidae (*subfamília *Triatominae),* podendo ser transmitido ao ser humano através da picada desses vetores, que, popularmente, são conhecidos como barbeiros, por atingirem na maioria das vezes a face dos pacientes acometidos. Após a picada, durante

o repasto do vetor, o *T. cruzi* é eliminado junto às fezes do mesmo, penetrando pelo orifício produzido na pele do paciente e atingindo a sua circulação sanguínea. Além dessa forma clássica de transmissão, outros modos de contágio foram posteriormente descritos, como as vias de transmissão parenteral (hematogênica, durante transfusão sanguínea), vertical (congênita), por via oral, à amamentação, em acidentes laboratoriais e em razão do transplante de órgãos[2].

Uma vez presente no organismo, o *T. cruzi* pode atingir virtualmente qualquer órgão, podendo estar presentes, por exemplo, formas digestivas, secundárias a lesões do plexo mioentérico – o que pode levar a incoordenação motora do sistema digestório que, em casos mais graves, resulta na dilatação dos órgãos acometidos, ocasionando os chamados megas –, e a forma cardíaca, que representa geralmente o acometimento mais frequente da doença em nosso meio. No entanto, é bastante conhecida uma forma prolongada precedente, pré-clínica, a chamada fase indeterminada, em que não estão presentes sinais e sintomas significativos de acometimentos orgânicos[8].

Especificamente em termos do acometimento cardíaco na doença de Chagas, podem ser observados diferentes graus de comprometimento em termos de extensão ou intensidade, sendo necessário diferenciar as formas miopática (em que estão presentes sinais e sintomas de insuficiência cardíaca), dromopática (em que se configuram distúrbios na condução do impulso elétrico cardíaco), batmopática (presença de distúrbios do automatismo cardíaco) e a forma mista, quando se apresentam simultaneamente duas ou mais dessas formas clínicas. Em termos práticos, as manifestações cardíacas da doença de Chagas podem ser classificadas como congestivas, arrítmicas e/ou embólicas[13].

O diagnóstico da doença pode ser confirmado através de diversos exames complementares, em especial testes sorológicos, podendo também ser úteis diversos exames de imagem[21].

O tratamento da doença de Chagas inclui o uso de drogas que atuam contra o protozoário responsável e fármacos habitualmente aplicados no tratamento de cardiopatias estruturais de outras etiologias e naturezas, especialmente no contexto da insuficiência cardíaca e de taquiarritmias, além da possível indicação do implante de marcapasso e cardioversores-desfibriladores[6].

O prognóstico da cardiopatia chagásica depende da gravidade do acometimento presente, do estabelecimento de um diagnóstico precoce e da eficácia do tratamento (resposta)[2].

HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS E DE SEU DESCOBRIDOR

.

Apesar de algumas precedentes alusões à doença, a condição em apreço só foi efetivamente compreendida por Carlos Chagas, jovem médico mineiro formado em 1903 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e que, em 1906, havia ingressado no Instituto Oswaldo Cruz, onde trabalhou junto ao grande médico que lhe empresta o nome. Ao fim de 1907, Carlos Chagas e Belisário Penna foram encarregados de auxiliar no controle do surto de malária em Lassance, um arraial de Minas Gerais próximo ao rio São Francisco. Nesta região, ocorriam obras para a passagem da estrada de ferro Central do Brasil. Ao chegarem lá, os supracitados médicos foram informados da existência de insetos hematófagos que habitavam as frestas das casas de pau-a-pique e tinham hábitos noturnos de "picar" a face das pessoas, sendo por isso conhecidos como "barbeiros"[6].

Carlos Chagas inicia, então, uma série de estudos, descobrindo que o intestino desses insetos era infestado de protozoários. Como em Lassance, ele contava apenas com um vagão e uma varanda como domicílio, ambulatório e laboratório, adveio a necessidade de enviar esses protozoários ao instituto Oswaldo Cruz, a fim de infectar animais e buscar identificar os microrganismos responsáveis. Foram obtidos testes positivos em *Callitrixx* (Saguis), permitindo, então, a identificação de uma nova espécie de parasito, chamando-o de *Trypanossoma cruzi*, em homenagem a Oswaldo Cruz. Faltava apenas a caracterização da moléstia em seres humanos, o que foi conseguido em 23 de abril de 1909; numa garota de 2 anos de idade, de nome Berenice (Figura 2), que apresentava febre, foi detectada a presença do *Tripanossoma sp* em sangue humano, caracterizando a fase aguda da doença[13].

Figura 2. Matéria de "O Estado de São Paulo" (07 de maio de 1979) contando a histórico da doença de Chagas. Em destaque, a fotografia da primeira paciente relatada por Carlos Chagas.

Carlos Chagas desenvolveu um grande estudo descrevendo os aspectos essenciais dessa nova tripanossomíase. Nele, estavam especificados a identificação das formas mais prevalentes da doença, a separação da condição em suas formas aguda e crônica, a descrição de aspectos relativos à transmissão do protozoário, a epidemiologia da doença e os reservatórios naturais (primitivos ou não)[13].

As descobertas de Carlos Chagas repercutiram rapidamente na América Latina; casos de barbeiros infectados com *T. cruzi* foram verificados na América Central e na Venezuela.

A academia nacional de Medicina criou uma comissão,para pesquisar e estudar *in loco* a nova doença. Foi durante a realização destes estudos que Miguel Couto propôs que a tripanossomíase americana, como era conhecida, passasse a se chamar Doença de Chagas[13].

Carlos Chagas continuou seus estudos sobre a doença até 1934, contribuindo ainda de várias formas

O feito de Carlos Chagas é grandioso. Ele descobriu o vetor e o agente etiológico, além de também descrever a epidemiologia, etiopatogenia, a patologia e as manifestações clínicas da doença.

Epidemiologia

A OMS acredita que, no mundo inteiro, entre 6 e 7 milhões de pessoas estão infectadas com o *Trypanossoma cruzi*. Desse quantitativo, aproximadamente 5 milhões e 700 mil vivem na América Latina, destacando-se as taxas de prevalência na Argentina (1.505.235 casos), Brasil (1.156.821), México (876.458) e Bolívia (607.186). Esses números mostram que mesmo com as políticas de controle para a doença, intensificadas a partir da década de 90 – como combate ao vetor e controle em transfusões de sangue – , a doença de chagas continua sendo um sério problema de Saúde Pública nessa parte do continente americano[6,8].

No Brasil, na década de 70, existiam 2,2 mil municípios e 18 estados sob risco de transmissão da doença de Chagas. Com a implementação de ações públicas desde 1975, ocorreu uma grande redução do risco, principalmente em razão da redução da população de *T. infestans*, que é o principal vetor estritamente domiciliar da doença. Como consequência, em 2006, o Brasil recebeu um certificado de interrupção da transmissão da doença de Chagas pelo *T. infestans*, concedido conjuntamente pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pela OMS[8].

Em termos atuais, o perfil epidemiológico da doença de Chagas no Brasil é da existência de surtos de transmissão por via oral (caldo de cana, açaí, bacaba, etc.) na Amazônia, havendo registros de casos isolados de transmissão vetorial extradomiciliar. No período compreendido entre os anos de 2000 e 2011, foram identificados mais de 1.200 casos novos, sendo 70% devidos a transmissão por via oral e 7% por transmissão vetorial; em outros 22% dos casos, não houve identificação do modo de transmissão[10].

CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA (CCC)

I. Patogenia da CCC

A cardiopatia crônica causada pela doença de Chagas é essencialmente uma miocardite, na qual uma inflamação crônica, mesmo que de baixa intensidade, com resposta ineficaz do sistema imune, provoca destruição tissular progressiva e fibrose. Essa é a forma clínica sintomática mais prevalente da doença de Chagas, além de ser a responsável pela maior parte da mortalidade relacionada à condição[8].

Durante a fase aguda da doença de Chagas, onde ocorre uma intensa miocardite. Após essa fase, ocorre um equilíbrio entre a resposta imune e a infecção pelo patógeno (tanto em termos de parasitemia, como de parasitose tissular). Persistindo esse controle imunológico, dá-se a evolução para a fase crônica indeterminada, situação em que a inflamação regride. A magnitude e duração desse equilíbrio sofre influência de diversos fatores, como a carga parasitária, cepa do parasita, tropismo tecidual, tempo de infecção e alguns fatores genéticos do hospedeiro. Com o encerramento do equilíbrio imune, perde-se tal efeito protetor, ocorrendo novo aumento da inflamação local, passando a advir necrose e fibrose cardíacas, que tornam-se cada vez mais intensas, difusas e progressivas[3,6].

Citocinas produzidas por pacientes e animais infectados pelo *T. cruzi* são capazes de modular a expressão gênica e proteômica das células miocárdicas e de outros componentes tissulares cardíacos. O polimorfismo de genes da resposta inata e a produção de certas citocinas são fatores determinantes da evolução da CCC[18].

Se verificou, ainda, em pacientes chagásicos, a presença de alterações na microcirculação, como formação de microtrombos, espasmos vasculares, disfunção endotelial e aumento de atividade plaquetária. Estes distúrbios são relacionados à inflamação causada diretamente pelo *T. cruzi* ou ligada a agressão imune em resposta à presença local do parasita, que irá contribuir como evento amplificador da resposta inflamatória, podendo produzir, inclusive, efeitos isquêmicos no miocárdio. Nesse sentido, pacientes com CCC manifestam com relativa frequência sintomas anginoides, alterações no ECG compatíveis com isquemia coronariana e defeitos variados de perfusão miocárdica[13].

Acredita-se que as alterações anteriormente descritas causem hipoperfusão em áreas miocárdicas relativamente desprovidas de ramificações coronárias – zonas de perfusão marginal ou "divisoras de águas" –, o que se associaria com o desenvolvimento de aneurismas na parede apical e na parede póstero-basal do VE[4].

Considera-se, ainda, que as alterações microcirculatórias mencionadas podem potencializar a inflamação existente no miocárdio acometido pela doença de Chagas[3,6].

Foi evidenciado, também, através de necropsias, que o paciente chagásico contém, em graus variados, uma perda neuronal marcante, que predomina no sistema nervoso parassimpático cardíaco. Essas alterações podem gerar disautonomia cardíaca, podendo já estar presentes na forma crônica indeterminada, bem como nas formas digestivas da doença[3].

Essa alteração pode se refletir na perda do controle inibitório vagal que normalmente é exercido sobre o nodo sinusal e outras estruturas cardíacas. Também pode haver perda da capacidade do sistema vagal de realizar ajustes cronotrópicos de maneira rápida em resposta a estímulos como alterações de postura e exercícios físicos, entre outros. Relata-se também que a perda do controle parassimpático pode estar relacionada à ocorrência de morte súbita nos pacientes com acometimento cardíaco da doença de Chagas[6].

Em menor intensidade, ocorrem também alterações estruturais no sistema nervoso simpático, incluindo transtornos ventriculares. Essas alterações associam-se com o desenvolvimento de distúrbios contráteis e perfusionais do miocárdio[6].

A fisiopatologia básica desses transtornos autonômicos envolve o desenvolvimento de anticorpos circulantes capazes de interagir com receptores de ambos os sistemas (simpático e parassimpático/vagal), desregulando o comportamento autonômico cardíaco e modulando as propriedades eletrofisiológicas do coração, distúrbios esses associados à instalação de arritmias malignas[6].

De qualquer forma, a patogenia básica da CCC é inequivocamente relacionada ao grau de inflamação presente no coração, que por sua vez é diretamente proporcional à carga parasitária e à sua persistência local. Por isso, mesmo em sua fase crônica, a cardiopatia chagásica deve ser compreendida como um processo inflamatório de etiologia infecciosa[18].

II. Fisiopatologia das Manifestações Clínicas da CCC

O comprometimento do tecido cardíaco de condução, isto é, do nó sinusal, nó atrioventricular, feixe de HIS-Purkinje e seus ramos, pelas alterações inflamatórias, degenerativas e fibróticas, pode levar à instalação de disfunção do nó sinusal, bloqueios atrioventriculares e intraventriculares, sendo que o ramo direito do feixe de His e o hemifascículo anterossuperior esquerdo são as estruturas mais susceptíveis a sofrerem transtornos de condução elétrica. Focos de inflamação e fibrose ventricular localizados nas regiões póstero-lateral e ínfero-basal podem levar a alterações eletrofisiológicas e possível aparecimento de focos de reentrada, que se constitui no principal mecanismo eletrofisiológico responsável pelo desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares, inclusive de formas malignas, potencialmente letais. Essas alterações arrítmicas colocam os pacientes portadores de CCC sob risco aumentado de morte súbita (mesmo aqueles sem insuficiência cardíaca associada) e/ou grave disfunção de VE[18,6].

Outra alteração oriunda diretamente da lesão miocárdica da CCC é a disfunção sistólica biventricular. Nas fases iniciais, ocorre um comprometimento contrátil apenas regional, aos poucos se verificando o desenvolvimento de hipocinesia generalizada e hipertrofia excêntrica (dilatação global), o que confere o padrão hemodinâmico e morfológico de cardiomiopatia dilatada à CCC[15].

Desde o início da CCC, a existência de regiões discinésicas (aneurismas ventriculares) predispõe à ocorrência de eventos tromboembólicos. Nos estágios avançados, a dilatação global, estase venosa e instalação de fibrilação atrial persistente são fatores adicionais que propiciam a formação de trombos intracardíacos e sua subsequente embolização, seja pulmonar e/ou sistêmica (incluindo o sistema nervoso central)[8].

O conjunto de dados fisiopatológicos descritos deixa claro que os pacientes portadores de CCC apresentam manifestações clínicas relacionadas à presença de arritmias (bradi e/ou taquiarritmias), insuficiência cardíaca refratária (biventricular) e eventos tromboembólicos (pulmonares e/ou sistêmicos)[8].

III. Classificação Clínica da Cardiopatia Chagásica

A doença de Chagas é clínica e evolutivamente dividida nas formas aguda e crônica, podendo o acometimento cardíaco crônico ocorrer de diferentes formas, com ou sem disfunção sistólica ventricular global (a chamada cardiopatia chagásica arritmogênica)[13,18].

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) pode ser classificada seguindo modelo similar à classificação da insuficiência cardíaca recomendada pela *American Heart Association*/*American College of Cardiology* (AHA/ACC). Dessa forma, a CCC é subdividida nos estágios A, B, C e D (Tabela 1)[22].

A	Forma crônica indeterminada (ausência de sintomas e/ou alterações radiográficas ou no ECG)
B	Presença de cardiopatia estrutural, mas sem sintomas de IC Estágio B1 – presença de alterações no ECG (distúrbios de condução e/ou arritmias), na ausência de disfunção ventricular Estágio B2 – presença de disfunção sistólica ventricular global, com fração de ejeção do VE reduzida
C	Presença de sintomas de IC (classes funcionais I a IV da NYHA), acompanhados de disfunção sistólica ventricular
D	Pacientes com IC classe IV da NYHA (sintomas em repouso) refratários à terapia otimizada, necessitando de tratamento intensivo especializado

Tabela 1. Classificação da Cardiopatia Chagásica Crônica seguindo o modelo da AHA/ACC. Adaptado de Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Aplicação da Nova Classificação da Insuficiência Cardíaca (ACC/AHA) na Cardiopatia Chagásica Crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. Rev SOCERJ. 2005 maio/jun; 18(3): 227-32.

Embora também possam ser encontradas na fase aguda da doença, as manifestações clínicas associadas ao acometimento cardíaco da doença de Chagas são mais comumente vistas na fase crônica da condição. A seguir, serão discutidas as apresentações clínicas mais comumente associadas a cada uma dessas fases e estágios da doença.

1. Forma Aguda

O quadro da forma aguda da doença de Chagas é caracterizado por um panorama febril prolongado, com cefaleia, artralgia, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, *rash* cutâneo e edemas. O envolvimento cardíaco que pode ocorrer nesta fase é devido a uma miocardite aguda, em geral se apresentando com taquicardia sinusal em repouso, sinais de insuficiência cardíaca (IC), alterações eletrocardiográficas (distúrbios de repolarização ventricular e baixa voltagem) e alterações ecocardiográficas (dilatação de cavidades ventriculares, disfunção sistólica ventricular e derrame pericárdico). O quadro de IC pode se instalar de forma rápida, com dispneia, taquipneia, ritmo de galope (3ª bulha), sinais de baixo débito, hepatomegalia e edemas periféricos. Em alguns casos, pode-se verificar a presença de cardiomegalia à telerradiografia de tórax, o que pode sugerir a existência de derrame pericárdico. Podem também ocorrer quadros de pneumonite e encefalite, complicações frequentes em quadros fatais[4].

2. Forma Crônica

2.1. Forma Indeterminada

Nesta fase, não se evidenciam alterações no ECG, radiografia de tórax ou outros exames complementares, como estudos radiológicos do esôfago e cólon, apenas estando presente sorologia positiva para o *T. cruzi*. Essa forma pode persistir por cerca de 30 a 40 anos, após a qual cerca de 30-40% dos pacientes desenvolverão a forma crônica cardíaca[8].

2.2. Forma Cardíaca sem Disfunção Ventricular

O mais comum é que manifestações arrítmicas ocorram junto a um quadro congestivo de IC. Porém, alguns pacientes podem ter distúrbios de condução intraventriculares e/ou atrioventriculares e taquiarritmias no contexto de uma função ventricular normal. Embora a ocorrência de arritmias ventriculares malignas seja comum em ventrículos com disfunção sistólica concomitante, esses graves transtornos do ritmo podem ocorrer em ventrículos com função preservada, se revelando importante marcador prognóstico[13].

Os sintomas associados a estas arritmias são palpitações, tonturas, lipotimias e sincope. Os episódios sincopais podem ser associados à corrência de taquiarritmias ventriculares ou bradiarritmias, como disfunção sinusal (com pausas sinusais prolongadas) e bloqueios atrioventriculares (BAV) de alto grau. Morte súbita é a principal causa de óbito, tendo múltiplas causas elétricas (taquicardia ou fibrilação ventricular e assistolia); nesses casos, se evidenciam inúmeras áreas cicatriciais no miocárdio[18].

Está descrita ainda a chamada incompetência cronotrópica, condição secundária à presença de degenerações no sistema de condução e disfunções autonômicas. Essas alterações podem tornar o paciente intolerante ao exercício físico, mesmo mantendo uma função ventricular normal[18].

2.3. Forma Cardíaca com Disfunção Ventricular

Quadro de IC geralmente se desenvolve 20 anos ou mais após a infecção. O quadro clinico resultante dependerá basicamente de 3 alterações que são frequentes e podem coexistir entre si: déficit sistólico, arritmias e fenômenos embólicos[4].

A apresentação clínica mais frequente se dá na forma de uma IC biventricular, com predomínio de sintomas comprometendo o ventrículo direito; dessa forma, tipicamente estão presentes turgência jugular, hepatomegalia (dolorosa à palpação), ascite e edema em membros inferiores. Comumente, estão presentes também arritmias ventriculares e atriais e distúrbios de condução interventriculares e atrioventriculares[5].

Uma das maiores queixas dos pacientes acometidos por essa forma de cardiopatia chagásica é a fraqueza, que parece ser devida em grande parte à existência de disfunção

ventricular direita e queda dos níveis tensionais. Outros sintomas descritos incluem dispneia e dor torácica, que pode ser anginosa atípica. Ao exame físico, podemos nos deparar com a presença de cardiomegalia significativa e palpação de um *ictus cordis* difuso e impulsivo, além de poderem ser auscultados sopros (mais comumente de insuficiência mitral e/ou tricúspide) e desdobramento amplo da 2ª bulha[6].

Os ventrículos comumente se encontram dilatados e com aneurismas em pontas, o que junto da frequente presença de fibrilação atrial tornam estes ventrículos, em estágios avançados, grande fonte de trombos murais e, subsequentemente, de fenômenos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares. Por essa razão, conforme anteriormente assinalado, os pacientes com doença de Chagas, quando comparados com outros pacientes portadores de IC, têm chance aumentada de desenvolverem acidentes vasculares encefálicos[8].

O prognóstico do paciente portador de cardiopatia chagásica se agrava à medida que o quadro congestivo piora e as arritmias tornam-se de difícil controle[6].

IV. Diagnóstico da CCC

Para garantirmos um diagnóstico eficaz, devemos nos basear na história epidemiológica, no quadro clinico, exame físico, testes sorológicos e alterações eletrocardiográficas e radiológicas[21].

A sintomatologia é variável, dependendo a expressão clínica da forma de acometimento e do estágio em que a moléstia se encontra. Em geral, as queixas são predominantemente relacionadas à presença de IC, com dispneia, fadiga e astenia; edemas, aumento de volume abdominal, desconforto epigástrico e intolerância ao exercício, embora possam ocorrer em fases precoces, são mais comumente manifestações tardias. Sincope, pré-síncope e palpitações são sugestivas de quadros arrítmicos, enquanto AVE's e outros eventos tromboembólicos também podem ocorrer. Pode estar presente ainda um dor anginosa atípica, não estando presentes quaisquer obstruções coronarianas angiograficamente detectáveis. Como visto acima, o exame físico pode evidenciar a existência de cardiomegalia, sopros de regurgitação mitral e/ou tricúspide e 3ª bulha. Outras alterações como pulso arterial filiforme e hipotensão arterial podem ser evidenciadas principalmente em pacientes com acometimento de VD[13].

Testes sorológicos são de caráter importante para confirmar a etiologia chagásica do acometimento cardíaco. Como tais pacientes se encontram em fase crônica de sua doença os testes preferidos são os baseados na detecção de anticorpos contra o parasito, principalmente o ensaio imunoenzimático (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI). Juntos, esses 3 exames sorológicos têm uma acurácia diagnóstica de 98%[12].

A seguir, são apresentados e discutidos os exames complementares voltados especificamente à detecção do acometimento cardíaco na doença de Chagas.

1. Eletrocardiograma (ECG)

O ECG convencional (12 derivações) é de uso rotineiro, podendo detectar a presença de BRD, associado ou não a hemibloqueio anterior esquerdo, alterações difusas de repolarização ventricular, batimentos ventriculares ectópicos, ondas Q patológicas e variáveis graus de BAV. Nos estágios mais avançados, pode se verificar a presença de fibrilação atrial e baixa voltagem generalizada[4,5].

2. Telerradiografia de Tórax

Achado bastante comum na CCC é a cardiomegalia global, que é tipicamente desproporcional ao grau de congestão pulmonar. Esse achado pode vir acompanhado de derrame pleural ou pericárdico[21].

3. Monitorização Eletrocardiográfica Dinâmica (Holter)

Pode detectar praticamente todos os tipos de arritmia ventricular e atrial, incluindo disfunção de nó sinusal, BAV intermitente e ectopias ventriculares complexas[4,5,20].

4. Ecocardiograma

Esse exame constitui-se num dos exames mais importantes da avaliação do doente chagásico. Nas fases iniciais, pode-se verificar a existência de áreas discinésicas, inclusive o aneurisma apical, lesão que é virtualmente patognomônica da CCC. Já em estágios mais avançados, pode-se verificar hipocinesia e dilatação global, que normalmente estão associadas com a presença de regurgitação mitral e tricúspide[6].

5. Teste Ergométrico

Pode ser uma alternativa ao Holter para a detecção de arritmias ventriculares precipitadas pelo exercício, podendo também constatar uma resposta cronotrópica deficiente ao esforço, decorrente do comprometimento do controle parassimpático sobre o nó sinusal[6,20].

6. Angiocardiografia Nuclear

Representa uma boa alternativa para avaliar a função biventricular nas fases iniciais da doença, sendo particularmente útil em pacientes com as formas crônica cardíaca ou indeterminada em que se evidencia a presença de disfunção ventricular direita sem acometimento de VE[4].

7. Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Distúrbios transitórios (reversível ou paradoxal) e irreversíveis em chagásicos anginóides são detectáveis por este exame[18].

8. Cateterismo Cardíaco

O estudo hemodinâmico intravascular com angiografia de contraste é útil em pacientes com sintomas isquêmicos e resultados inconclusivos no ECG e cintilografia miocárdica, a fim de afastar ou confirmar a existência de envolvimento obstrutivo coronário. Esse método também possibilita a visualização acurada de discinesias segmentares ventriculares, que podem se complicar com a formação local de trombos[18].

9. Estudo Eletrofisiológico Cardíaco

Exame útil na avaliação da função sinusal e condução AV, quando os sintomas estão pouco explicados através de métodos não invasivos. Em sobreviventes de morte

súbita (abortada) e portadores de taquicardia ventricular sustentada, este exame parece ajudar a avaliar o prognóstico, dessa forma auxiliando na conduta terapêutica a ser tomada[4,6].

10. Ressonância Magnética

Permite a identificação precoce do envolvimento cardíaco, através da detecção de áreas de realce tardio que indicam a presença de fibrose miocárdica. Deste modo, permite a estratificação mais precisa da gravidade do caso, de forma que esse achado acaba por contribuir para a avaliação do prognóstico da CCC[4].

V. Tratamento da CCC

O tratamento da CCC inclui a terapia antiparasitária e a abordagem das diversas manifestações cardiológicas da doença, incluindo a abordagem da disfunção ventricular (da IC), dos fenômenos tromboembólicos e dos distúrbios do ritmo[13].

1. Terapia Antiparasitária

Indicada nos pacientes com acometimento cardíaco na fase aguda da doença e também na maioria dos pacientes em fase crônica, desde que a cardiopatia não esteja muito avançada – nos pacientes que se encontram em fases cardíacas avançadas da doença de Chagas, não se evidenciaram benefícios do tratamento antiparasitário. Ao se analisar as opções de tratamento antiparasitário disponíveis para a doença de Chagas, nos deparamos com o desinteresse da indústria farmacêutica que cerca esta moléstia. Apenas duas opções terapêuticas se fazem presentes com eficácia comprovada para o tratamento especifico: benznidazol (derivado nitroimidazólico) e nifurtimox (composto nitrofurânico)[8].

O medicamento de primeira escolha é o benznidazol, fármaco que geralmente é bem tolerado. As crianças apresentam menos efeitos colaterais, suportando doses proporcionalmente maiores do que os adultos. Esse fármaco é veiculado em apresentações de 100mg (adultos), 50mg (adultos e crianças) e 12,5mg (apenas crianças). No Brasil, apenas as apresentações de 100mg e 12,5mg são disponíveis no SUS. É importante assinalar, porém, que o benznidazol não deve ser usado em mulheres grávidas,

nem naquelas em idade fértil que não estejam em uso regular de método contraceptivo comprovadamente eficaz.

A dose de benznidazol recomendada é a seguinte:

- Adultos: 5mg/kg/dia por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias;
- Crianças:10mg/kg/dia por via oral, em duas ou três tomadas diárias, durante 60 dias.

A dose diária máxima recomendada é 300mg, tanto para adultos como crianças. Caso o cálculo da dose recomendada pelo peso do paciente ultrapasse os 300mg/dia, deve-se estender o tempo de tratamento até que se alcance a dose total inicialmente calculada para 60 dias[8].

Os possíveis efeitos colaterais da medicação e que normalmente levam a interrupção do tratamento são: dermatite, polineurite, leucopenia, intolerância gastrointestinal[18].

Antes de se começar o tratamento com benznidazol, deve-se solicitar uma avaliação laboratorial inicial, composta por hemograma completo, dosagem de enzimas hepáticas e testes de função renal, devendo essa avaliação ser repetida no 30º e 60º dias de tratamento[6].

Em casos com intolerância ao benznidazol, o uso de nifurtimox deve ser considerado, apesar de existirem evidências apontando a ocorrência de resistência cruzada entre os dois medicamentos. O nifurtimox é apresentado em comprimidos contendo 120mg (adultos) e 30mg (crianças), sendo recomendada sua utilização na seguinte posologia:

- Adultos: 10mg/kg/dia via oral, em três tomadas diárias, por 60 dias;
- Crianças: 15mg/kg/dia via oral, em três tomadas diárias, por 60 dias.

Os efeitos adversos e contraindicações ao uso do nifurtimox são semelhantes aos do benznidazol, exceto por sua menor tolerância digestiva, o que se reflete em perda de peso, anorexia e distúrbios psíquicos[8].

Outros medicamentos como alopurinol e antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol) são reconhecidos como agentes supressores da parasitemia por *T. cruzi*, podendo ser úteis na eventual ocorrência de reativação da doença em pacientes imunodeprimidos ou caso os 2 principais agentes antiparasitários para a doença de Chagas (benznidazol ou nifurtimox) não estejam disponíveis[8,13].

A definição de cura da doença de Chagas é conquistada com a conversão negativa da sorologia específica, variando a velocidade de soroconversão de acordo com a forma da doença. Nesse sentido, o tempo decorrido até a negativação (após um tratamento exitoso) varia entre um ano para as infecções adquiridas de forma congênita, 3-5 anos para a fase aguda, 5-10 anos para a fase crônica recente e acima de 10 anos para a crônica de longa duração. A redução dos títulos é gradual, sendo o declínio persistente e progressivo acima de três diluições (dos títulos dos exames sorológicos) sugestivo de que ocorrerá a negativação[8.]

2. Terapia para Insuficiência Cardíaca e Disfunção Ventricular

Como ocorre em diferentes cardiopatias, o tratamento da IC relacionada à doença de Chagas tem como base alguns medicamentos, como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e beta-bloqueadores adrenérgicos.[3,5]

2.1. Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

De forma análoga ao que ocorre em outras cardiopatias associadas com IC sistólica, o bloqueio desse sistema tem papel fundamental ao impedir e/ou retardar o remodelamento cardíaco e também ao impedir a progressão da disfunção ventricular. A utilização de fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) é recomendada em todos os pacientes com disfunção ventricular sistólica, desde os pacientes em classe funcional NYHA I até aqueles em NYHA IV. Caso haja intolerância ao IECA (por tosse intratável, p.ex.), deve-se utilizar um bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), classe farmacológica que também bloqueia o SRAA[5].

O bloqueio mineralocorticoide (antagonista de aldosterona) também apresenta função protetora nas cardiopatias estruturais, ao inibir a progressão de fibrose miocárdica. Dessa forma, essa classe farmacológica reduz a morbimortalidade relacionada à doença, estando indicada em todos os pacientes com disfunção sistólica de VE, com fração de ejeção de VE (FEVE) menor que 35% e classe funcional NYHA III ou IV[5].

2.2. Bloqueio Beta-Adrenérgico

Sabe-se que a fisiopatologia da CCC inclui o envolvimento do sistema nervoso autônomo, produzindo um padrão de cardioneuropatia pela constante denervação parassimpática experimentada pelos pacientes afetados pela doença. Esse processo patológico inclusive antecede a instalação de disfunção sistólica do VE. O uso de beta-bloqueadores em conjunto com bloqueadores do SRAA melhora a qualidade de vida dos pacientes portadores de CCC, diminuindo o número de hospitalizações e aumentando a sua sobrevida[18].

Assim, um beta-bloqueador, seja o carvedilol, bisoprolol ou metoprolol, é frequentemente associado ao esquema terapêutico para tratar os pacientes com sintomas de IC e FEVE menor que 45%. É importante assinalar que a dose do medicamento deve ser titulada para evitarem-se frequências cardíacas inferiores (FC) a 50bpm em repouso. Pode-se, ainda, indicar o uso destes fármacos na ausência de sintomas de IC quando ocorre disfunção ou remodelamento de VE. Há que se ressaltar, porém, que os betabloqueadores estão contraindicados em pacientes com bradicardia acentuada (FC < 50bpm) ou graves distúrbios de condução AV (intervalo PR > 280ms).[3,5]

2.3. Associação de Hidralazina e Nitrato

Esta combinação de medicamentos vasodilatadores pode ser utilizada no tratamento de pacientes com IC em classe funcional NYHA II ou III que tenham contraindicação ao uso de IECA e BRA ou que não estejam compensados a despeito do tratamento farmacológico otimizado. Há também indicação para seu uso em pacientes afrodescendentes em classe funcional NYHA III ou IV, mesmo estando tais pacientes em uso de doses otimizadas de IECA ou BRA[4,5].

2.4. Digitálicos

É o fármaco de ação inotrópico-positiva há mais tempo incorporado à terapêutica da IC. A digoxina, o mais utilizado agente dessa classe farmacológica, pode ser usada em pacientes chagásicos sintomáticos em classe funcional NYHA II a IV e FEVE inferior a 45%, principalmente naqueles com fibrilação atrial persistente com resposta ventricular (FC) elevada[5,6].

2.5. Diuréticos

Os diuréticos (especialmente os diuréticos de alça) podem ser usados para tratar os sintomas congestivos da CCC com IC. Esses fármacos são úteis para modular a resposta benéfica ao uso de outros fármacos, como antagonistas neuro-hormonais, que tem efeitos dependentes do balanço de sódio. Em casos avançados, a associação de um diurético tiazídico com um diurético de alça é mais eficaz do que o uso isolado de um agente de cada uma das duas classes farmacológicas[6,18].

2.6. Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC)

A TRC baseia-se no conceito de que o alargamento do QRS (tempo de despolarização ventricular) pode levar ao dissincronismo intra e interventricular, o que pode comprometer a função sistólica ventricular. Os resultados acumulados nos estudos realizados até o momento demonstram que a TRC pode melhorar significativamente a classe funcional NYHA dos pacientes tratados, melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade relacionada. Na prática, a TRC é normalmente indicada em pacientes com cardiopatia isquêmica ou com cardiomiopatia dilatada idiopática, embora deva ser considerada nos pacientes com CCC com IC (classes funcionais NYHA III ou IV) e prolongamento do intervalo QRS[6,8].

3. Prevenção de Eventos Tromboembólicos

Como assinalado anteriormente, forma mais grave de acidente tromboembólico observado na CCC é o AVE, condição que contribui para elevar a morbimortalidade relacionada à doença de Chagas. Visando à prevenção destes eventos, um estudo elaborado especificamente com pacientes portadores de CCC propõe a estratificação de risco com base em um escore de pontos. Neste modelo, a presença de disfunção sistólica de VE ao ecocardiograma leva à atribuição de 2 pontos, enquanto a existência de aneurisma apical, alterações primárias de repolarização ventricular no ECG e/ou idade superior a 48 anos geram a atribuição de 1 ponto para cada critério presente. O somatório de pontos obtidos no escore permite definir a indicação de terapia antitrombótica

preventiva. Nesses termos, indica-se o uso crônico de warfarina nos pacientes que somam 4 ou 5 pontos, enquanto o grupo de pacientes que obtém 3 pontos pode ser tratado indistintamente com AAS ou warfarina. Para os pacientes com 2 pontos no escore, o uso de AAS ou o simples acompanhamento clínico sem intervenções farmacológicas antitrombóticas são opções aceitáveis. Por fim, para os pacientes com 0 ou 1 ponto, nenhuma forma de prevenção antitrombótica é indicada[8].

4. Tratamento das Arritmias Cardíacas

Objetiva-se o controle dos sintomas associados, havendo poucas evidências de redução na incidência de morte súbita.

As arritmias ventriculares mais comuns no paciente com CCC são as ectopias ventriculares, isoladas ou repetitivas. Quando tais arritmias são assintomáticas, dispensa-se a instituição de tratamento arrítmico. Por outro lado, em pacientes sintomáticos, pode-se lançar mão da amiodarona, que é o antiarrítmico mais eficaz nesse contexto, apesar do alto índice de efeitos colaterais. Outros fármacos antiarrítmicos como beta-bloqueadores e solatol são alternativas terapêuticas para tais pacientes. Caso estejam presentes ectopias ventriculares e/ou taquicardia ventricular não sustentada em pacientes com CCC com disfunção ventricular esquerda, o fármaco a ser utilizado deve ser sempre a amiodarona, que leva à redução da densidade da arritmia e à melhora dos sintomas. É interessante assinalar que a amiodarona pode ser associada a beta-bloqueadores, para diminuir a intensidade dos sintomas arrítmicos[20].

A taquicardia ventricular sustentada (TVS) deve ser avaliada com bastante cautela, pois sua primeira manifestação clínica já pode ser a morte súbita. Sua abordagem na sala de emergência pode incluir a realização de cardioversão elétrica, caso ocorra instabilidade hemodinâmica; caso o paciente esteja hemodinamicamente estável, pode-se administrar amiodarona injetável[6,18].

O uso de fármacos antiarrítmicos em pacientes com TVS e disfunção sistólica importante de VE (classe funcional NYHA II ou III) deve ser procedido como tratamento coadjuvante ao implante de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Mesmo nesse contexto, o fármaco de escolha continua sendo a amiodarona[18].

5. Bradiarritmias e Marcapasso

O tratamento em geral é semelhante ao aplicado em bradiarritmias sintomáticas causadas por outras cardiopatias, consistindo no implante de marcapasso. As indicações preferenciais desse tratamento são o BAV 3º grau e a disfunção sintomática do nó sinusal[18].

6. Transplante Cardíaco

No nosso meio, a cardiopatia chagásica é a 3ª causa mais comum de transplante cardíaco. Normalmente, o transplante é indicado nos casos com IC refratária ou com graves arritmias refratárias, sendo o tratamento de primeira escolha em face de comprometimento cardíaco avançado. Ainda há, porém, intenso debate e discordância entre especialistas acerca da temática, pelo fato do coração transplantado encontrar-se sob risco de reativação local da infecção parasitária, o que pode levar a danos cardíacos irreversíveis ao coração transplantado. Isto é verdade mesmo tendo havido boa resposta a um tratamento antiparasitário previamente instituído. Inúmeras divergências de caráter ético e social ainda são obstáculos à realização deste procedimento[6,8].

VI. Prognóstico da CCC

A cardiopatia chagásica quase sempre é progressiva, sendo o prognóstico dependente da fase evolutiva e da forma clínica na qual o paciente se encontra. Durante a fase aguda da doença de Chagas, embora em quase 90% dos casos ocorra comprometimento cardíaco, este tende a ser benigno na maioria das vezes. O prognostico é em geral inversamente proporcional a idade do paciente e mais grave em crianças com encefalite ou miocardite grave[18].

Não existem grandes estudos acerca do prognóstico dos pacientes que possuem a forma indeterminada da doença. Embora alguns casos possam exibir alterações eletrocardiográficas, estas em geral são benignas, de forma que os pacientes diagnosticados nessa fase da doença são encarados como tendo sobrevida equiparável àquela dos indivíduos sem doença de Chagas[2,19].

Diversos estudos comparativos demonstram que o paciente com CCC tem pior prognóstico do que aqueles com outras cardiomiopatias, fato este que pode ser explicado,

pelo menos em parte, pelas várias alterações fisiopatológicas presentes. Nesse sentido, a disfunção contrátil de VE aparece como preditor prognóstico independente[15,14].

Em 2006, um escore de risco foi criado por Rassi para a estratificação de gravidade da CCC (Quadro 1 e Figura 4). O escore se baseia em 6 fatores prognósticos, sendo atribuídos pontos para cada critério presente, o que permite classificar os pacientes como baixo risco (0 a 6 pontos), risco intermediário (7 a 11 pontos) e alto risco (12 a 20 pontos). No estudo que originou o desenvolvimento do escore, num seguimento de 10 anos, os pacientes com baixo risco tiveram mortalidade de 10%, enquanto os pacientes com riscos intermediário e alto apresentaram, respectivamente, mortalidades de 44% e 84% de mortalidade[8].

Classe Funcional NYHA III ou IV	5
Cardiomegalia à telerradiografia de tórax	5
Disfunção ventricular ao ecocardiograma	3
Taquicardia ventricular não-sustentada no Holter	3
Baixa voltagem do QRS ao ECG	2
Sexo masculino	2

Quadro 1. Escore de Rassi para a estratificação de risco na CCC. Adaptado de Andrade JA, et al. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(Supl 3): 1-48.

Outras variáveis clínicas e laboratoriais, como classe funcional, presença de disfunção ventricular direita, diâmetro ventricular, fração de ejeção do VE, consumo de oxigênio, tempo de exercício e nível sérico do BNP (peptídio natriurético cerebral), podem afetar o prognóstico dos pacientes com CCC[8].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão feita em questão, evidenciamos todo acometimento da Doença de Chagas em especial a forma de acometimento cardíaco. Constatamos que embora seja uma patologia que atingiu grande quantidade de pessoas, desde seu descobrimento pelo brasileiro Carlos Chagas, até os dias de hoje, tem sido negligenciada pelos principais órgãos de saúde do mundo. Daí a importância de produzir trabalhos como este que servem como uma orientação aqueles que desconhecem tal patologia.

O acometimento cardíaco é altamente incapacitante e oneroso quando não tratado a tempo, além de ser grande causador de morte seja por diferentes meios como a morte súbita, grandes arritmias, fenômenos tromboembólicos e pela insuficiência cardíaca. Seu diagnóstico é amplo e envolve quadro clinico, critérios sorológicos, exames específicos e cada vez mais modernos.

O tratamento por sua vez também engloba desde combate ao parasito, até tratamento para sintomas específicos da ICC (congestão, dispneia) e condutas mais invasivas e de alta tecnologia como implantes de marcapasso, terapias de ressincronização cardíaca até o transplante que embora ainda seja motivo de muita divergência, é em nosso meio a 3ª maior causa de transplante cardíaco.

Portanto a Doença de Chagas se mostra uma patologia bem ampla com uma necessidade grandiosa de estudo em especial o conhecimento de propostas terapêuticas para pacientes com cardiopatia chagásica. Também tem grande importância a área da elaboração de medicamentos para o combate especifico do *T.cruzi*, já que existem apenas 2 fármacos no mercado atualmente.

Referências Bibliográficas

1. Meyer IF, Kaneshima EN, Kaneshima AMS. Alterações no Sistema Digestivo Desencadeadas pelo Quadro Infeccioso do *Trypanosoma Cruzi*. Iniciação Científica CESUMAR. 2006 Jan/Jun; 08(01): 11-23.

2. Rodrigues RPS, et al. Características epidemiológicas, zoonóticas, clínicas, patológicas e diagnósticas da doença de Chagas. PUBVET. 2016 Mar; 10 (3): 200-6.

3. Antunes AF, et al. Cardiopatia Crônica após Tratamento de Doença de Chagas Aguda Oral. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(2): 184-6.

4. Guimarães AC. Cardiopatia crônica: insuficiência cardíaca. In: Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997. p. 223-36.

5. Ferreira JMBB, et al. Cardiopatia Chagásica Crônica na Amazônia: uma Etiologia a ser lembrada. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(6): 107-9.

6. Andrade JA, et al. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(Supl 3): 1-48.

7. Forjaz SV. Aspectos Neurológicos da Doença de Chagas: Sistema Nervoso Central. Arq Neuropsiquiatria. 1967 Set; 25 (3): 175-90.

8. Dias JCP, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Epidemiol. Serv. Saúde. 2016; 25: 7-86.

9. Pinto AS et al. Disfunção miocárdica em pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente. Arq Bras Cardiol. 2007; 89(6): 385-90.

10. Veronesi R. Doenças infecciosas e parasitárias. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Doença de Chagas: Textos de apoio. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Sucam,1989.

12. Tania Araujo-Jorge- Doença de chagas- do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz)- 2012

13. Arruda IC. Doença de Chagas [Monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília, Licenciatura em Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências da Saúde; 2003.

14. Santos MAA, Sousa ACS. Variabilidade de Frequência Cardíaca e Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2015; 104(1): 90-1.

15. Gurgel CBFM, Almeida EA. Freqüência da Hipertensão Arterial em Chagásicos Crônicos e sua Repercussão no Coração: Estudo Clínico e Anatomopatológico. Arq Bras Cardiol. 2007; 89(3): 191-200.

16. Malafaia G, Rodrigues ASL. Centenário do descobrimento da doença de Chagas: desafios e perspectivas. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Set/Out; 43(5): 483-5.

17. Almeida DR. Insuficiência Cardíaca na Doença de Chagas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004 Set/Dez; 03: 1-5.

18. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 1999; 72(3): 247-63

19. Nunes MCP, Rocha MOC. Fatores determinantes da morbimortalidade na cardiopatia chagásica crônica. Rev Méd Minas Gerais. 2009 Out/Dez; 19(4): 336-42.

20. Abello M, et al. Padrão circadiano dos episódios de taquicardia ventricular em portadores de cardiopatia chagásica. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(2): 240-2.
21. Furtado ACM, Nogueira MPP, LIMA TF. A Doença de Chagas e Importância do Raio-x de Tórax como o Diagnóstico por Imagem de Cardiomegalia Chagásica [Trabalho de Conclusão de Curso]. Belém: Faculdades Integradas Ipiranga, Curso de Tecnólogo em Radiologia; 2014.
22. Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Aplicação da Nova Classificação da Insuficiência Cardíaca (ACC/AHA) na Cardiopatia Chagásica Crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. Rev SOCERJ. 2005 maio/jun; 18(3): 227-32.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Avaliação Funcional dos Pacientes com Insuficiência Cardíaca através do Teste Ergométrico.

Functional Evaluation of Patients with Heart Failure through the Ergometric Test.

Stefanie V.B. Francisco

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Mario Castro Alvarez Perez

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa, de caráter sistêmico, para a qual tende a evoluir a maioria das cardiopatias. A condição costuma cursar com exacerbação aguda dos sintomas durante o esforço físico, o que faz com que a determinação da tolerância ao exercício seja um importante fator evolutivo e prognóstico dos pacientes afetados pela mesma. Para tal avaliação funcional da IC, diversos são os métodos descritos na literatura, entre os quais o teste ergométrico (TE). Todavia, muitas questões relativas às funções cardiovascular e respiratória ficam sem resposta quando os pacientes são avaliados através desse exame.

Objetivos: O presente trabalho visa a proceder uma revisão da literatura sobre o uso do TE na avaliação funcional de pacientes com IC, avaliando a segurança e utilidade do método nessa população.

Métodos: Este Trabalho de Conclusão de Curso é uma revisão da literatura sobre a avaliação funcional dos pacientes portadores de IC através do TE. Para tanto, foram consultados mecanismos de busca de artigos indexados em revistas eletrônicas e plataformas de pesquisa, como Lilacs, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, incluindo diretrizes de sociedades brasileiras e internacionais dedicadas à temática. Foram levantados um total de 31 artigos, sendo a partir deles estruturado o conteúdo do trabalho, levando em consideração definições, epidemiologia e classificações.

Conclusões: A realização deste trabalho ajudou a identificar que, em pacientes com IC, o TE é um método seguro, de fácil execução e baixo custo, fornecendo parâmetros satisfatórios para uma adequada avaliação dos pacientes portadores da condição. Respeitadas as recomendações consensuais de segurança, o TE traz informações úteis que auxiliam o médico assistente em sua prática clínica.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Teste de esforço; Teste ergométrico; Avaliação funcional.

ABSTRACT

Introduction: *Heart failure (HF) is a complex systemic syndrome, to which most of the heart diseases evolve. Affected patients usually exhibit exacerbation of symptoms during physical exertion, something that makes the determination of exercise tolerance an important evolutionary and prognostic factor of the condition. Several methods are used for the functional evaluation of HF, including the ergometric test (ET). However, many questions regarding cardiovascular and respiratory functions remain unanswered when people are evaluated through this test.*

Objectives: *This study aims to review the literature on the use of ET in the functional evaluation of patients with HF, evaluating the safety and usefulness of its realization on patients suffering from such illness.*

Methods: *A literature review on the functional evaluation of patients with HF through ET was performed, using search engines to find out articles indexed in electronic journals and research platforms, such as Lilacs, Pubmed, Virtual Health Library, and SciELO, as well as Brazilian and international societies guidelines. Thirty one articles were collected and composed the structured of content work, taking into account definitions, epidemiology, and classifications.*

Conclusions: *This study shows that ET is a safe, easily done, and low cost test in patients suffering from HF. Through analysis of some useful parameters, ET allows an adequate evaluation of the functional status of such patients. Indeed, following consensual safety recommendations, ET brings useful information to the physician taking care of that population.*

Keywords: *Heart failure; Stress test; Exercise test; Functional evaluation.*

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa, de caráter sistêmico, para a qual tendem a evoluir a maior parte dos pacientes cardiopatas. Trata-se de um relevante problema de saúde pública, com taxas de prevalência crescentes, elevados índices de hospitalização e alta morbimortalidade (1) (2).

A condição costuma cursar com exacerbação aguda dos sintomas durante o esforço físico, o que faz com que a determinação da tolerância ao exercício seja um importante fator evolutivo e prognóstico dos pacientes afetados pela mesma, estando estreitamente relacionada à sua capacidade funcional (3) (4).

Diversos são os métodos descritos na literatura para a avaliação funcional da IC, entre os quais se situa o teste ergométrico (TE), um método pouco oneroso, de fácil interpretação e larga aplicabilidade clínica, sendo universalmente aceito para o diagnóstico, prognóstico e avaliação terapêutica das doenças cardiovasculares (5). Esse teste evidencia-se como um método complementar importante, revelando transtornos na relação oferta/consumo miocárdico de oxigênio – isto é, entre a disponibilidade e a necessidade de oxigênio pelo miocárdio – bem como avaliando a presença de arritmias e o comportamento da pressão arterial sistêmica. Todavia, muitas questões relativas às funções cardiovascular e respiratória ficam sem resposta quando os pacientes são avaliados através do teste ergométrico (6).

2. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho visa a proceder uma revisão da literatura médica pertinente acercado uso do TE na avaliação funcional de pacientes com IC, analisando a segurança e utilidade do método nessa população.

3. MÉTODOS

Este Trabalho de Conclusão de Curso é uma revisão da literatura médica pertinente sobre a avaliação funcional dos pacientes portadores de IC através do teste ergométrico. Para tanto, foram consultados mecanismos de busca de artigos indexados em revistas eletrônicas e plataformas de pesquisa, como Lilacs, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, incluindo diretrizes de sociedades brasileiras e internacionais dedicadas à temática. Foram levantados um total de 31 artigos, sendo a partir deles estruturado o conteúdo do trabalho, levando em consideração definições, epidemiologia e classificações.

4. REVISÃO DA LITERATURA

Atualmente, a insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como um grande problema de saúde pública. Além de ser uma patologia altamente limitante, pode apresentar elevada mortalidade (1) (2). Dentre as principais patologias responsáveis pela instalação de IC estão a doença arterial coronária (DAC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença de Chagas, doenças orovalvares, cardiomiopatia alcoólica, cardiomiopatia por cardiotoxicidade e as cardiomiopatias idiopáticas (1) (2) (7).

Segundo estimativa da *American Heart Association* (AHA), a prevalência de indivíduos com IC nos Estados Unidos, no período compreendido entre 2007 e 2012, foi de 5,1 milhões de indivíduos. Ainda segundo estimativas da AHA, a prevalência da condição aumentará 46% de 2012 a 2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos de idade com IC (8).

De acordo com o estudo BREATHE, em 2015 a IC representou a principal causa de internação hospitalar no Brasil, retrato esse que pode ser obtido através das análises dos registros do DATASUS. Apenas no ano de 2012, houve 26.694 óbitos por IC no Brasil, ao passo que, das 1.137.572 internações por doenças do aparelho circulatório, em torno de 21% foram devidas à IC (9).

Pela III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, a IC é definida como uma síndrome clínica que leva à disfunção cardíaca, causando um inadequado suprimento sanguíneo para as demandas metabólicas dos tecidos, associando-se a distúrbios metabólicos, inflamatórios e ativação neuro-hormonal. Ainda, a III Diretriz destaca que a IC se constitui numa situação clínica grave, para qual tende a evoluir a maioria das doenças cardiovasculares, e que, com o envelhecimento da população e o melhor controle e tratamento das doenças cardíacas, tem se tornado cada vez mais prevalente no Brasil e no mundo (1) (2).

A IC pode se apresentar com a fração de ejeção – parâmetro que avalia a função sistólica ventricular, representando a porcentagem do volume diastólico final ventricular que é ejetada durante a sístole – normal (ICFEN) ou com a fração de ejeção reduzida (ICFER), nesse último caso representando um déficit na contração ventricular. A prevalência da ICFEN é levemente menor do que a ICFER, sendo o seu diagnóstico um pouco mais complexo, já que na última condição a presença de sintomas típicos associados a uma FE< 50% permite o estabelecimento do diagnóstico. Na ICFEN, são necessárias as seguintes condições obrigatórias para o diagnóstico (10):

a) Sinais e/ou sintomas de IC;

b) FE do ventrículo esquerdo (VE) ≥ 50%, tendo a cavidade de VE volume e diâmetros normais;

c) Presença de alterações estruturais ou de disfunção diastólica do VE.

A IC está associada ao comprometimento do desempenho funcional, gerando limitações nas atividades habituais do dia-a-dia, incapacidade para o trabalho e para o estabelecimento de relações sociais e perda da independência (11).

A condição é comumente exacerbada com o aumento da demanda periférica de oxigênio (O_2) que ocorre durante o esforço físico, sendo a medida da tolerância ao exercício utilizada para avaliar a capacidade funcional do paciente (4) (12). Esta tem grande relação com a gravidade da disfunção cardíaca dos portadores da síndrome, tendo se mostrado um bom preditor do risco de morte, com razoável correlação com a

intensidade dos sintomas e grande impacto na qualidade de vida dos pacientes portadores de IC (12).

Com base no desenvolvimento de sintomas desencadeados por graus variados de esforço, têm-se a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) (13).

1) Classe I - Ausência de sintomas (dispneia, fadiga) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada para indivíduos normais;

2) Classe II - Sintomas desencadeados por atividades cotidianas;

3) Classe III - Sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços;

4) Classe IV - Sintomas em repouso.

Assim, a utilização do teste ergométrico (TE) para mensuração objetiva da capacidade funcional é de suma importância para a estratificação do prognóstico dos portadores de IC (14).

Além disso, embora o TE não seja útil para diagnosticar IC, um teste normal em paciente sem tratamento para a condição praticamente exclui o diagnóstico da síndrome (15).

Segundo as III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, o teste ergométrico (TE) é um exame não invasivo e de fácil obtenção, sendo um método universalmente aceito para o diagnóstico e um importante preditor do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, de prognóstico e da função do sistema cardiovascular, assim como é útil para a avaliação da resposta terapêutica (5).

O teste ergométrico é amplamente utilizado na Cardiologia. Seu desenvolvimento baseia-se no fato de certas limitações funcionais do sistema cardiovascular não demonstráveis em repouso serem expostas pelo esforço. O exercício isotônico é o preferido para a avaliação ergométrica, visto que determina aumento do débito cardíaco proporcional ao consumo de oxigênio corporal (5) (16).

Uma das principais indicações para a realização do teste ergométrico é a investigação da doença arterial coronariana (DAC); a segunda indicação mais importante é para avaliação da capacidade funcional. Dentre as contraindicações à avaliação ergométrica estão: IC descompensada; bloqueios atrioventriculares avançados; arritmias cardíacas potencialmente malignas; angina instável com dor torácica recente; miocardite ou pericardite agudas; estenose aórtica grave;

cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva grave; hipertensão arterial sistêmica grave; e doença sistêmica aguda (1) (2) (16).

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, os pontos essenciais para a realização do TE na IC são (15):

1. Teste de esforço somente deve ser realizado na IC estável;
2. Medida direta do consumo de oxigênio é preferível aos valores estimados;
3. Os protocolos devem ser individualizados;
4. Estágios com incremento de 1 MET são recomendados;
5. Duração ótima do teste de 8 a 12 minutos;
6. Teste de caminhada para testes submáximos.

Dentre os protocolos utilizados no TE estão os de Bruce, amplamente utilizado, os de Balke, Ellestad, Naughton e Astrand. Esses protocolos diferem entre si basicamente pela duração de suas etapas e intensidade dos incrementos de velocidade e inclinação (17).

Segundo a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, os pacientes são submetidos a um esforço físico programado e personalizado, no qual avaliam-se parâmetros como resposta clínica, hemodinâmica, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica e ventilatória ao exercício (5).

Entre os parâmetros clínicos de resposta ao TE, encontram-se o aparecimento de dispneia e fadiga. Já entre as variáveis hemodinâmicas analisadas em resposta ao esforço físico desenvolvido, estão (18):

a) Resposta cronotrópica (frequência cardíaca, FC) – classificada em normal, exacerbada ou deprimida;

b) Resposta tensional – o normal é haver um aumento progressivo da pressão arterial sistólica (PAS), que tende a se estabilizar no esforço máximo, enquanto que a pressão diastólica exibe pequenas variações;

c) Duplo produto (FC x PAS) – serve como índice aproximado do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico (MVO_2).

A resposta tensional é indicadora da reserva inotrópica cardíaca, representada pela interação do débito cardíaco, que é aumentado durante o esforço, com a resistência vascular periférica, que é reduzida para permitir o aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética.

As variáveis metabólicas analisadas no TE são as seguintes:

a) Consumo periférico de oxigênio (VO_2), que é a quantidade de oxigênio utilizada pelo corpo em metabolismo aeróbico, sendo medida em litros/minuto ou ml/min/kg. Essa variável é definida pela fórmula: VO_2 = volume ejetado (sistólico) x frequência cardíaca x diferença arteriovenosa periférica de oxigênio;

b) Capacidade funcional aeróbica (CFA) – é classificada de acordo com o VO_2 máximo em muito fraca, fraca, razoável, boa ou excelente;

c) Déficit funcional aeróbico (DFA) – reflete a variação do VO_2 máximo esperado (previsto) para o paciente em relação àquele efetivamente estimado, sendo expresso em valores percentuais segundo a fórmula: DFA = (VO_2 máximo previsto – VO_2 máximo estimado) x 100 / VO_2 máximo previsto;

d) Consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO_2) – definido pelo produto "débito coronário x diferença A-V coronária de oxigênio", representa outra forma de expressão do trabalho cardíaco. Em termos práticos, MVO_2 = (duplo produto x 0,0014) - 6,3 ml O_2/100g de VE/min.

O VO_2 máximo define o limite da capacidade funcional do sistema aeróbico, sendo caracterizado pelo valor do consumo que não sofre elevações adicionais apesar de novos incrementos da carga de trabalho. Já o VO_2 mínimo é alcançado com o indivíduo sentado, em repouso, sendo estimado em 3,5 mL/min/kg e equivalendo a 1 MET (1 "equivalente metabólico"), unidade utilizada para definir o gasto calórico das atividades físicas (19) (20).

O MET é definido como um múltiplo da taxa metabólica basal, correspondendo à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso – isto é, representa o consumo de oxigênio em repouso (19) (20).

O VO_2 é medido no teste ergométrico de forma indireta, através das formulas descritas anteriormente. A medida direta, portanto, mais fidedigna, é obtida através do teste de esforço cardiopulmonar (ergoespirometria).

A avaliação pelo TE permite detectar a existência de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e/ou distúrbios hemodinâmicos induzidos pelo esforço, avaliar a capacidade funcional e a condição aeróbica do paciente, além de estabelecer diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares (5).

Como visto anteriormente, sua utilidade em pacientes com IC está na avaliação objetiva da capacidade funcional do paciente, na análise de sua reserva cardíaca e na avaliação do aparecimento de sintomas relacionados, como dispneia e fadiga,

consolidando-se como exame de grande valia na abordagem de pacientes com IC, particularmente quando realizado em associação com a análise dos gases expirados, no teste cardiopulmonar de exercício (TECP ou ergoespirometria) (5). O TE permite, ainda, o diagnóstico de cardiopatia isquêmica como etiologia da IC, a realização do diagnóstico diferencial de pacientes com dispneia de esforço – naqueles casos em que o diagnóstico de IC não é inicialmente claro –, a avaliação clínica para inserção em programas de reabilitação e a avaliação prognóstica com vistas à indicação de transplante cardíaco (1) (2). Em termos preventivos, a estratificação dos indivíduos por sua capacidade funcional permite ao médico orientá-los adequadamente para a prática de hábitos mais saudáveis, com o objetivo de aumentar sua expectativa de vida (16).

O teste ergométrico é útil ainda para inferir dados sobre o sistema nervoso autonômico do indivíduo, através da avaliação da resposta cronotrópica ao esforço físico e do decréscimo da frequência cardíaca na fase de recuperação, variáveis que se constituem em bons preditores de eventos cardiovasculares futuros (21) – isto é o que dizem estudos analisando parâmetros simples obtidos no teste ergométrico (21) (22) (23) (24) (25).

Entretanto, diversas questões sobre a função cardiovascular e respiratória ficam sem resposta diante de uma avaliação pelo TE (6). Estudos encontrados durante o levantamento bibliográfico revelaram que a ergoespirometria possui maior acurácia para acompanhamento e avaliação de pacientes portadores de IC, sendo o padrão de referência para uma minuciosa avaliação funcional do paciente. (1) (2) (5) (6) (13) (14) (28).

Em diversos estudos, foram analisados comparativamente o teste ergométrico, o teste de esforço cardiopulmonar e o teste de caminhada de 6 minutos, sendo concluído que todos esses exames possuem valor no contexto da IC (14) (26) (27) (28) (29) (30).

5. DISCUSSÃO

Em sua forma clínica crônica, a IC cursa com diversos sinais e sintomas, mas a tolerância cada vez mais reduzida aos esforços físicos é a característica clínica mais evidente, o que leva o paciente a possuir uma limitação física, social e psicológica, tornando ruim a sua qualidade de vida (21).

A avaliação funcional cardíaca no repouso não estima o grau de limitação do paciente durante o esforço físico; dessa forma, necessita-se de uma avaliação objetiva do que ocorre durante o exercício físico através do teste ergométrico (4).

Durante o levantamento bibliográfico realizado, pode ser percebido que o TE é um método barato e de fácil aplicabilidade, sendo um importante preditor do prognóstico na IC, apesar de não ser o método mais preciso e, portanto, o padrão-ouro.

Em um estudo realizado em nosso município, por Pereira e cols., foram avaliados em protocolo de rampa 62 pacientes da Clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital das Clínicas de Teresópolis (CLIC) que atingiram, durante a evolução da IC, as classes funcionais II a IV da NYHA, em todos havendo disfunção sistólica e dilatação cardíaca. Houve queda na pressão arterial em 30,6% dos pacientes, tendo os demais apresentado resposta pressórica normal ou elevações dos níveis tensionais. Não ocorreram complicações fatais ou eventos cardiovasculares maiores durante o TE.A conclusão dos autores foi que o TE é seguro e de fácil execução em pacientes com IC (21).

Jeng e cols. avaliaram a influência da tolerância ao exercício sobre a qualidade de vida de pacientes com IC. Os pacientes que obtiveram uma capacidade funcional maior ou igual a 5 MET's, ou um tempo de TE maior ou igual 180 segundos apresentaram uma melhor qualidade de vida. Os autores do estudo reforçaram que o TE é seguro e efetivo para avaliar a tolerância ao exercício nesta população (25).

Willians e cols. publicaram uma avaliação do TE em pacientes com IC em diferentes classes funcionais, demonstrando, através de análise multivariada, que simples parâmetros obtidos no teste, como a duração e o nível da pressão arterial sistólica no pico do esforço, são fortes preditores de prognóstico (23).

Diversas referências bibliográficas existentes demonstraram a superioridade do teste de esforço cardiopulmonar – realizado através da análise do TE combinado com a análise dos gases expirados – sobre o teste ergométrico, transformando-o (ergoespirometria) no padrão-ouro para a avaliação da capacidade funcional dos pacientes com IC. Entretanto, é importante destacar que alguns pacientes podem apresentar certas dificuldades para realizar o teste ergoespirométrico máximo; de forma análoga, os sintomas de limitação ao esforço físico máximo não necessariamente refletem aqueles associados à realização das atividades físicas habituais.

Estudos como o realizado por Willens e cols., que analisou 40 pacientes portadores de IC com classes funcionais II e III da NYHA, demonstraram que o VO_2

máximo, obtido tanto por medida indireta, pelo tempo de exercício e, consequentemente, o número de MET's atingido no TE, quanto por medida direta, através do Teste Cardiopulmonar do Exercício (ergoespirometria), se constitui um importante preditor da sobrevida dos pacientes com IC, trazendo importantes informações para o seu acompanhamento médico (30).

Outros métodos, como o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), também foram citados e analisados nas referências consultadas. Em um estudo de Myers e cols., foram avaliados escores de qualidade de vida, resultados do teste da caminhada dos 6 minutos e número de MET's atingido no TE em pacientes com IC. Correlacionando essas variáveis com o VO_2 máximo obtido através do Teste Cardiopulmonar do Exercício, os autores do estudo concluíram que todos os métodos refletem, com suas particularidades, o estado clínico do paciente e têm importante papel no contexto da IC, não sendo necessário um substituir o outro; isto é, não são mutuamente excludentes (27). Entretanto, a capacidade funcional determinada pelo número de MET's alcançado no TE correlacionou-se significativamente melhor com o VO_2máximo obtido por medida direta do que quando comparado à distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (27).

Em um outro estudo publicado na revista da SOCERJ, foi realizada análise de 21 pacientes que se encontravam em tratamento ambulatorial através do teste de caminhada de 6 minutos e do teste ergométrico, comparando as distâncias médias percorridas em ambos testes e analisando o VO_2 máximo e o equivalente metabólico máximo (MET) alcançados no teste ergométrico. A tolerância ao esforço, medida pelo número de MET's atingido, aproximou-se significativamente da observada no teste de caminhada de 6 minutos (26).

Martins e cols. também publicaram um estudo centrado nesse tipo de análise. Realizado com 179 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, de ambos os sexos, o desenho do estudo incluía a realização do teste de caminhada de seis minutos e, depois de 4 horas, teste ergométrico convencional. Tanto a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos quanto o número de MET's alcançado no teste ergométrico correlacionaram-se significativamente com a mortalidade, mostrando mais uma vez que ambos exames são bons métodos de avaliação prognóstica dos pacientes com IC (28).

Ainda, uma coorte composta por 1.474 pacientes portadores de IC comparou os poderes preditivos do TE e da ergoespirometria, concluindo que o primeiro tem sensibilidade e especificidade adequadas para detectar pacientes com IC (29).

Mesmo em nossa realidade local, um estudo deste ano, ainda não publicado – comunicação pessoal –, conduzido pela CLIC, revelou que a probabilidade de morte por causas cardiovasculares é maior nos pacientes portadores de IC que não alcançam 5 MET's no TE, em comparação àqueles com desempenhos melhores no teste. Embora esse estudo ainda não esteja devidamente disponibilizado na literatura médica pertinente, ele reforça as impressões decorrentes dos demais estudos realizados acerca da temática, permitindo ainda assegurar que a validade externa dos resultados de tais estudos se aplica à população residente em nosso domicílio.

Sendo assim, apesar da existência de vários métodos complementares capazes de avaliar funcionalmente os pacientes portadores de IC, não sendo o TE o exame mais fidedigno para esse fim, ainda assim deve ser compreendido que ele representa um método muito utilizado e que oferece bons resultados.

6. CONCLUSÃO

A realização desta revisão da literatura ajuda-nos a reforçar que o TE é um exame complementar valioso para a avaliação dos pacientes portadores de IC, apesar da existência de algumas limitações quando se refere à avaliação das funções cardiovascular e respiratória. Mesmo não sendo o exame padrão-ouro para ser aplicado em pacientes com IC, existindo diversos métodos complementares adequados para tal fim, esse teste continua sendo um método bastante utilizado, seguro, de fácil execução e baixo custo, fornecendo parâmetros satisfatórios para uma boa avaliação do paciente com IC, trazendo informações que auxiliam o médico assistente em sua prática clínica, desde que respeitadas as recomendações consensuais de segurança.

Em decorrência da análise dos artigos coletados, foi possível perceber que a combinação do TE com a análise de gases, o chamado teste cardiopulmonar (ergoespirometria), constitui-se na forma mais apropriada para a avaliação da capacidade funcional dos pacientes portadores de IC, sendo esta combinação considerada o método padrão-ouro quando se tem tal objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir chegar até esse momento de realização de um sonho.

Aos meus pais e irmã, Rônel, Cláudia e Natalie, minhas maiores fontes de inspiração, por estarem sempre presentes me apoiando e incentivando durante toda minha caminhada.

Ao meu querido Bruno pelo companheirismo, incentivo e por todo seu amor e carinho.

Ao Professor Mário Castro meu total agradecimento e admiração pela competência, carinho e paciência. Obrigada por aceitar esse desafio e acreditar no meu potencial.

Aos meus amigos de Terê pela convivência e amizade conquistada nesses seis anos de trajetória.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol 2009;93(1supl.1):1-71.

2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol 2012;98(1 supl1):1-33.
3. Nogueira IDB, Servantes DM, Nogueira PAMS, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles FA et al. Correlação entre qualidade de vida e capacidade funcional na insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2010;95(2):238-43.
4. Serra S. Papel da atividade física na avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca crônica. Rev Bras Med Esporte 2001;7(1):24-7.
5. Meneghelo RS, Araujo CGS, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PS, Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. Arq Bras Cardiol 2010;95(5 supl1):1-26.
6. Yazbek Jr P, Carvalho RT, Sabbag LMS, Battistella LR. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação. Arq Bras Cardiol 1998;71(5):719-24.
7. Roscani MG. Insuficiência cardíaca. RBM 2013 dez [acesso em 10 dez 2016];70(12):118-129. Disponível em http://www.moreirajr.com.br/ revistas.asp?fase=r003&id_materia=5592
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129(3):e28-e292.
9. Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, Pereira SB, Berwanger O et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Arq Bras Cardiol 2015;104(6):433-42.
10. Mesquita ET, Jorge AJL. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal – Novas Expectativas no Diagnóstico e Terapêutica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2015;25(2):62-8.
11. Scattolin FAA, Diogo MJD, Colombo RCR. Correlação entre instrumentos de qualidade de vida relacionada à saúde e independência funcional em idosos com insuficiência cardíaca. Cad. Saúde Pública 2007;23(11):2705-15.
12. Lainchbury JG, Richards AM. Exercise Testing in the Assessment of chronic congestive heart failure. Heart 2002;88(5):538-43.

13. Pereira DAG; RodriguesRS; SamoraGAR; LageSM; Alencar MCN; Parreira VF et al.Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. Fisioter Pesqui 2012;19(1):52-6.
14. Carvalho EEV, Costa DC, Crescêncio JC, Santi GL, Papa V, Marques F et al. Heart Failure: Comparison between Six-Minute Walk Test and Cardiopulmonary Test. Arq Bras Cardiol 2011;97(1):59-4.
15. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10(10):933-89.
16. Rocha GR, Santos I, Silva R. Teste Ergométrico: indicações e contraindicações. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul 2009;(16):1-4.
17. Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997.
18. Mastrocolla LE, Brito AX, Brito FS, Castro I, Godoy M, Alfieri RG. (1995). Consenso nacional de ergometria. Arq Bras Cardiol 1995;65(2):189-211.
19. Ravagnani CCF, Melo FCL, RavagnaniFCP, BuriniFHP, Burini RC. Estimativa do equivalente metabólico (MET) de um protocolo de exercícios físicos baseada na calorimetria indireta. Rev Bras Med Esporte 2013;19(2):134-8.
20. Farinatti PTV. Apresentação de uma versão em português do compêndio de atividades físicas: uma contribuição aos pesquisadores e profissionais em fisiologia do exercício. Rev Bras Fisiol Exerc 2003;2:177-208.
21. Pereira GAMC, Oliveira MB, Manhães MA, Barros LSN, Pereira TMCB, Martins WA et al. Segurança e exequibilidade do teste ergométrico em pacientes com insuficiência cardíaca. Insuf card 2012;7(2):51-5.

22. Messias LR, Carreira MAMQ, Miranda SMR, Azevedo JC, Gava IA, Rodrigues RC et al. Relação entre imagem adrenérgica cardíaca e teste ergométrico na insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2011;96(5):370-6.
23. Williams SG, Jackson M, Ng LL, Barker D, Patwala A, Tan LB. Exercise duration and peak systolic blood pressure are predictive of mortality in ambulatory patients with mild-moderate chronic heart failure. Cardiology 2005;104(4): 221-6.
24. Nishiyama Y, Morita H, Harada H, Katoh A, Adachi H, Koga Y et al. Systolic blood pressure response to exercise as a predictor of mortality in patients with chronic heart failure. Int Heart J 2010;51(2):111-5.
25. Jeng C, Yang MH, Chen PL, Ho CH. The influence of exercise tolerance on quality of life among patients with heart failure. Qual Life Res 2004;13(5):925-32.
26. Rocha RM, Santo EPE, Gouveia EP, Bittencourt MI, Dowsley R, Meirelles LR et al. Correlação entre o teste de caminhada de 6 minutos e as variáveis do teste ergométrico em pacientes com insuficiência cardíaca: estudo piloto. Rev Socerj 2006;19(6):482-6.
27. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. J Card Fail 2006;12(6):439-45.
28. Rubim VSM, Drumond Neto C, Romeo JLM, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2006;86(2):120-5.
29. Vargas JL, Ilarraza-Lomelí H, Saldivia MG, Ayala LB. Utilidad pronóstica de la prueba de esfuerzo en la estratificación de riesgo de pacientes con insuficiencia cardiaca. Arch Cardiol Méx 2015;85(3):201-6.
30. Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure. Am Heart J 1987;114(2):377-82.

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Porfiria Intermitente Aguda: um relato de caso

Acute Intermittent Porphyria:a case report

Vanessa O. Gomes

Trabalho apresentado como requisito
para obtenção de grau em Medicina no
Centro Universitário Serra dos Órgãos
– UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Mário C. A. Peres

Co-orientadora: Prof (a).Erika C. O.Naliato

Teresópolis - RJ

Março 2017

RESUMO

Objetivo: Discutir o quadro de crise porfírica e sua dificuldade diagnóstica, através do relato de caso de uma paciente de 22 anos com porfiria intermitente aguda (PAI).

Métodos: Relato de caso e discussão do mesmo baseada em revisão da literatura sobre a PAI.

Apresentação do caso: Paciente do sexo feminino, 22 anos, apresentando dor abdominal inespecífica difusa, foi submetida à apendicectomia, evoluindo nos dias subsequentes com perda progressiva de força muscular, desorientação e hiponatremia severa. Os fatores desencadeantes possivelmente envolvidos na exacerbação da crise porfírica no caso relatado são o uso de álcool e o estresse físico ao qual foi submetida em decorrência do procedimento cirúrgico. Após confirmação do diagnóstico de PAI com os marcadores da doença - ácido delta aminolevulínico, coproporfirina e porfobilinogênio, cujo resultados foram positivos - a paciente recebeu tratamento com Hematina, evoluindo com melhora clínica gradativa, recebendo alta do CTI após 4 meses de internação.

Conclusão: É importante considerar a Porfiria, apesar da sua rara apresentação, como diagnóstico diferencial de várias doenças, pois o atraso em seu tratamento pode levar a consequências graves, com elevado índice de morbimortalidade.

Palavras-chave: porfiria, porfiria intermitente aguda, porfiria hepática, diagnóstico de PAI

ABSTRACT

Aim: To discuss the event of a porphyric crisis and the difficulty to establish its diagnosis through a case report of a 22-year-old female patient with acute intermittent porphyria (AIP).

Methods: A case report and discussion based on a literature review on AIP.

Case report: A 22-year-old female patient presenting unspecific diffuse abdominal pain was submitted to an appendicectomy, evolving with progressive loss of muscle strength, disorientation, and severe hyponatremia, on the subsequent days. The triggering factors possibly involved with the exacerbation of the porphyric crisis in the reported case are chronic alcohol ingestion and physical stress to which she was submitted due to the surgical procedure. After the confirmation of the diagnosis of AIP with positive levels of disease markers - aminolevulinic acid, *coproporphyrin, and porphobilinogen - the patient received hematin treatment, evolving with gradual clinical improvement, being discharged from the ICU after four months.*

Conclusion: It is important to consider porphyria, despite its rare presentation, as a differential diagnosis for a variety of diseases, because the delay to initiate its treatment may lead to severe consequences, with elevated morbidity and mortality rates.

Keywords: Porphyria, Acute Intermittent Porphyria, Hepatic Porphyria, Diagnosis of acute intermittent porphyria

1. INTRODUÇÃO

As porfirias são distúrbios decorrentes da deficiência parcial na atividade de enzimas da biossíntese do heme e do acúmulo de precursores (porfirinas) em diferentes tecidos. Seu diagnóstico se realiza quase sempre durante os episódios de crise porfírica. Na maioria dos casos, é hereditária, embora existam formas adquiridas, podendo ser influenciada por fatores ambientais[1].

A biossíntese do grupo heme ocorre em todas as células que possuem mitocôndrias com predomínio na linhagem eritropoiética, em que há produção de hemoglobina, e em hepatócitos, em que há síntese de enzimas como a citocromo p450, catalase, triptofan-pirrolase e citocromo oxidase1. Todos os intermediários dessa síntese são potencialmente tóxicos. Existem oito porfirias, que são divididas nos tipos eritropoiéticos e hepáticos, dependendo de o acúmulo dos intermediários da via do heme ocorrer primariamente na medula óssea ou no fígado. São também classificadas em agudas ou cutâneas, de acordo com as manifestações clínicas características. As porfirias eritropoiéticas se manifestam frequentemente na forma de fotossensibilidade cutânea, em consequência do acúmulo de porfirinas nas camadas mais superficiais da pele, podendo ocorrer após o nascimento ou início da infância ou, no caso da porfiria congênita, ocorrendo *in útero*, como hidropsia fetal não imune. As porfirias hepáticas podem ser agudas ou crônicas. As agudas englobam a porfiria por deficiência da ácido aminolevulínico (ALA) desidratase, a intermitente aguda, a coproporfiria hereditária e a *variegata. As* crônicas *são* a cutânea tarda e a hepatoeritropoiética, e englobam tanto as eritropoiéticas quanto as hepáticas crônicas. As principais manifestações das porfirias hepáticas agudas são os sintomas neuroviscerais, relacionados ao acúmulo de ALA e porfobilinogênio (PBG), e em casos específicos também se observam manifestações cutâneas, sendo a porfiria aguda intermitente (PAI) a forma mais encontrada[2, 3, 4, 5].

A PAI tem herança autossômica dominante e decorre de uma redução de ao menos 50% na atividade da enzima PBG deaminase ou hidroximetilbilano (HMB) sintase. Tem prevalência de aproximadamente um a dois casos para cada 100 mil habitantes. Cerca de 80% dos portadores da desordem permanecem assintomáticos. A doença raramente se manifesta antes da puberdade, sendo mais comum em mulheres com mais de trinta anos, em situações ou fatores que predisponham à queda da atividade enzimática ou ativem a via da ALA sintase (ALA-S) no fígado, tais como fármacos, ciclos menstruais, restrição dietética, tabagismo e álcool[1,2,6].

Os sintomas ocorrem de forma intermitente em muitos heterozigotos, com ataques agudos durando dias, geralmente seguidos de recuperação completa. O início dos sintomas após a puberdade e expressões clínicas mais frequentes em mulheres sugerem a participação de hormônios esteróides endógenos. A redução da ingestão calórica e de carboidratos pode aumentar a excreção de precursores das porfirinas, e induzir episódios de crise porfírica. Medicamentos como barbitúricos e sulfonamidas são importantes causas de episódios de PAI. O tabagismo se destaca pela indução da síntese hepática do heme pelos seus produtos químicos, predispondo as crises[3,7].

O excesso de porfirinas é neurotóxico, levando a alterações do sistema nervoso central e a inibição na liberação do ácido gama amino butírico (GABA). As manifestações da crise porfírica na PAI envolvem um grande número de sintomas neuroviscerais, distúrbios hidroeletrolíticos e psiquiátricos. A dor abdominal é o sintoma mais comum, sendo geralmente mal localizada e constante, mas pode apresentar-se como cólica. Pacientes podem apresentar uma variedade de sinais e sintomas como: náuseas/vômitos, constipação, distensão abdominal, íleo adinâmico, taquicardia, hipertensão, dores no corpo, ansiedade, depressão, alucinações e paranoias, alteração do nível de consciência, astenia e paresia/parestesia em membros. Raramente observam-se hipersensibilidade dolorosa à palpação do abdome, febre ou leucocitose, porque os sintomas abdominais têm origem neurológica[2,8].

A neuropatia periférica é principalmente motora, por degeneração axonal, e quase sempre acompanhada de sintomas abdominais. A astenia se desenvolve mais frequentemente em músculos proximais, de forma assimétrica focal e é mais comum em membros superiores, algumas vezes acometendo nervos cranianos. O tratamento interrompe a progressão para paralisia respiratória e morte[2,3,7].

A secreção inapropriada do hormônio antidiuretico, perda urinária excessiva de sódio ou as alterações gastrointestinais podem provocar hiponatremia. As convulsões podem ser decorrentes da hiponatremia ou de causas não relacionadas a porfiria[1,2,4, 9].

O acúmulo de porfobilina, produto do PBG, pode provocar o sinal de urina cor de “vinho do porto”. A alteração na coloração urinária ocorre por exposição ao ar e à luz, não sendo um achado constante da doença[4].

Com a resolução do episódio, a dor abdominal pode desparecer em poucas horas, e as paresias começam a melhorar no decorrer de dias a anos[2, 3].

Como muitos sintomas da porfiria são inespecíficos, o estabelecimento do diagnóstico é frequentemente tardio. Em vista disso, é importante considerar a PAI no diagnóstico diferencial de quadros psiquiátricos, neurológicos e gastroenterológicos em crises, nas quais todos os demais exames estejam normais. Outros dados importantes para o diagnóstico são história de episódios anteriores de crise porfírica, história familiar sugestiva e a presença de fatores precipitantes para a crise como o uso de medicamentos, álcool, dieta restritiva e menstruação[5,7,10].

A presença de níveis elevados de ALA e PBG (precursores das porfirinas) na urina permite o diagnóstico. O teste mais importante para o diagnóstico das crises porfíricas é a dosagem de PBG na urina – que usualmente se encontra elevado. Seus níveis estão substancialmente aumentados (50-200mg/24h) durante uma crise de porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária e porfiria *Variegata*. Os níveis de PBG geralmente se tornam normais após administração do heme. A normalidade dos níveis de PBG antes da aplicação do heme exclui a PAI como diagnóstico. As porfirinas fecais estão normais ou minimamente elevadas, o que distingue a PAI das porfirias *Variegata* e Coproporfiria[3,11].

A diminuição da enzima PBG deaminase (ou HMB sintase) nos eritrócitos em 50% do valor normal é suficiente para confirmar o diagnóstico de PAI em 95% dos casos. Em pacientes com sintomas característicos ou seus parentes de primeiro grau, o diagnóstico definitivo é feito pela pesquisa do teste genético molecular, cuja capacidade de detecção da mutação é superior a 98%[3,4].

O tratamento dos episódios agudos normalmente necessita de hospitalização e consiste em reduzir a dor, as náuseas e os vômitos com drogas seguras, identificação e retirada de fatores precipitantes e observação quanto ao surgimento e adequada resolução de complicações neurológicas, insuficiência respiratória e distúrbios eletrolíticos. A Hematina inibe a ação da ALA sintase, evitando a produção e o acúmulo das porfirinas. Deve ser iniciada assim que o diagnóstico de crise porfírica for confirmado[1,3,12].

2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo estudar aspectos como fatores desencadeantes, quadro clínico e diagnóstico da Porfiria Intermitente Aguda, enfatizando sua dificuldade diagnóstica tomando por base o relato do caso de uma paciente de 22 anos.

3. MÉTODOS

Esse trabalho de conclusão de curso é um relato de caso associado a uma revisão de literatura sobre Porfiria Intermitente Aguda.

Para a preparação da revisão de literatura, foram utilizadas diversas publicações da literatura nacional e internacional, abrangendo relatos de caso, artigos de revisão e uma dissertação de mestrado, publicados entre 1979 e 2017, escritos em língua portuguesa, espanhola e inglesa, através de pesquisa realizada nos sites dos bancos de dados Scielo, Lilacs, Pubmed e Bireme. Os termos utilizados para o levantamento bibliográfico foram "porfiria intermitente aguda", "manifestação clínica de PAI", "diagnostico de PAI". Além disso, também foram consultados alguns tratados da área de Clínica Médica.

A paciente em questão foi devidamente esclarecida sobre os aspectos éticos do presente trabalho, o qual se encontra em consonância com os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e direcionado ao Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO, o qual aprovou a sua realização (CAAE: 64380417.3.0000.5247).

4. RELATO DE CASO

LPR, do sexo feminino, 22 anos, natural de Caculé-BA, havia sido submetida a apendicectomia com anestesia epidural lombar, após apresentar quadro de dor abdominal de características mal definidas e vômitos frequentes que persistiram por 10 dias. Evoluiu, nos dias subsequentes à alta hospitalar, com perda progressiva de força em membros inferiores, deterioração do estado geral e alucinações, com posterior instalação de quadro de tetraparesia, desconforto respiratório e distensão abdominal importante.

Foi encaminhada, no dia 06/ 06/ 2014, ao Hospital Regional de Guanambi (HRG), requerendo cuidados em terapia intensiva. Quando admitida, encontrava-se consciente, porém com episódios de desorientação, em ventilação espontânea, taquipneica e taquicárdica. Evoluiu durante período de internação com necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica

(VM), sendo posteriormente traqueostomizada para desmame da VM. Apresentou ainda, como complicações durante esse período, pneumonia associada à ventilação (PAV), por Pseudomonas sp, identificado após cultura de aspirado traqueal, além de parada cardiorrespiratória, prontamente assistida e com rápido retorno ao ritmo sinusal, e trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo.

A paciente era etilista, mas negava tabagismo. Alegava não fazer uso de medicações porfirinogênicas documentadas relacionadas às crises porfíricas. Negava comorbidades e história familiar de porfiria.

Os exames complementares admissionais evidenciaram hiponatremia severa (121 mEq/L), hipocloremia (94 mEq/L), hipoalbuminemia (2,7 g/dl), bicarbonato e lactato dentro dos valores normais de referência, conforme exibido na **Tabela 1**. Foi dosado porfobilinogênio na urina, com resultado positivo. O nível de ácido delta aminolevulínico urinário era de 12 mg/g (valor de referência:1 a 7 mg/24h). Os níveis de coproporfirinas, colhidas dia 01/07/2014 e 09/09/2014, foram, respectivamente, 454,55 e 1445,55mcg/g (valor de referência: até 100mcg/g de creatinina), conforme observado em **Tabela 2**. Não foi realizado o exame do líquor devido à hiponatremia grave.

Tabela 1: Exames laboratoriais complementares

	Admissão 06/06/2014	**07/06/2014**	**08/06/2014**	**09/06/2014**
Hemoglobina	10,8g/dL	-	-	-
Leucócitos	9.400/mm^3	-	-	-
Plaquetas	268.000/mm^3	-	-	-
Glicose	87 mg/dL	-	-	-
Ureia	37 mg/dL	-	-	-
Creatinina	0,9 mg/dL	-	-	-
Sódio	**121 mEq/L**	**125mEq/L**	**126mEq/L**	-

Potássio	**3,8mEq/L**	4,3mEq/L	4,7mEq/L	5,4mEq/L
Cloro	**94mEq/L**	-	-	-
Magnésio	2,10 mg/dL	-	-	-
Cálcio total	9,20mg/dL	-	-	-
Proteínas totais e frações	5,7 g/dL Albumina: **2,7g/dL** Globulina: 2,47g/dL	-	-	-

Quanto aos exames de imagem, à tomografia computadorizada (TC) de coluna cervical, não havia herniações discais ou compressões radiculares. Na TC de abdome, observavam-se coleção na parede abdominal direita e líquido livre em cavidade pélvica. A ultrassonografia abdominal não revelava anormalidades. O ecocardiograma transtorácico tampouco exibia alterações.

Tabela 2: Análise urinária dos precursores das porfirinas

	06/06/2014	**01/07/2014**	**11/08/2014**	**09/09/2014**	**Referência**
Porfobilinogênio urinário	**Positivo**	-	Negativo	-	Negativo
Ácido delta aminolevulínico urinário	**12mg/g**	**12mg/g**	**69,3mg/g**	**94,7 mg/g**	1 a 7 mg/g creatinina
Coproporfirina	-	**454,55 mg/g**	**-**	**1445,55 mg/g**	Até 100mcg/g creatinina

A paciente recebeu tratamento com Hematina (Normosang®) na dose de 3 mg/kg, evoluindo com melhora clínica gradativa e recebeu alta da UTI após 4 meses de internação. Segue em acompanhamento clínico, evoluindo de forma satisfatória, com recuperação parcial da força muscular nos quatro membros. Apresenta, ocasionalmente, queixas de dor abdominal leve a moderada, com melhora com uso de paracetamol, além de discreta fraqueza e parestesia nos membros inferiores. Seus exames mais recentes foram obtidos em 24/10/2016, através de análise urinária e estão exibidos na **Tabela 3**.

Tabela 3: Seguimento evolutivo - análise urinária dos precursores das porfirinas

	Resultado	**Valor de referência**
Ácido delta aminolevulínico	**Superior a 12 mg/L**	Até 4,5 mg/g creatinina
Coproporfirina	**Positiva**	Negativo
Porfobilinogênio	**Positivo**	Negativo

5. DISCUSSÃO

A paciente citada nesse relato de caso é do sexo feminino, tendo iniciado as manifestações da crise porfírica aos 22 anos de idade. Essa informação confirma o que a literatura relata sobre a doença, que ocorre principalmente após a puberdade, sendo mais frequente no sexo feminino, sugerindo participação de hormônios esteróides endógenos, como estrogênio e principalmente a progesterona, em sua expressão[2,3].

O quadro da paciente se iniciou com dor abdominal mal definida persistindo por 10 dias até o diagnóstico, no hospital de sua cidade de origem, de apendicite, onde foi submetida a uma apendicectomia, evoluindo nos dias subsequentes com agravamento dos sintomas. Não foi realizado um estudo histopatológico do apêndice, além de não terem sido disponibilizadas maiores informações acerca da condição da paciente diante de sua primeira internação. Estes fatos limitam uma análise mais detalhada da situação clínica da paciente, impedindo-nos de concluir (1) se realmente houve apendicite, (2) se o quadro clínico inicial já era manifestação da PAI ou (3) se a crise porfírica foi precipitada pelo estresse ou medicações utilizadas durante o ato cirúrgico e/ou o pós-operatório, haja vista que o stress metabólico e/ou psicológico induzido por infecções ou cirurgias, pode levar a exacerbações da crise porfírica. Uma situação

que corrobora esta suspeita é o fato de a paciente ter apresentado um agravamento de seus sintomas após a apendicectomia[1,3,13]. Syal et al. (2015)[14] relataram o caso de uma paciente de 19 anos cujo quadro de crise porfírica também se iniciou com dor abdominal difusa e, à semelhança de nossa paciente, também evoluiu com piora após laparotomia, com hiponatriemia importante (117 mEq/L); a principal diferença entre os dois casos é que a paciente de Syal et al. ainda apresentou Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível.

LPR era etilista. Alegou, no decorrer da crise, que não estava em uso de medicações contínuas, em especial as porfirinogênicas documentadas. Negou ainda ter reduzido a ingestão de calorias/carboidratos e desconhecia história familiar de porfiria. O etanol é uma substância sabidamente associada ao desencadeamento das crises de porfiria. Ele altera a atividade de uma série de enzimas participantes da síntese do heme, inibindo a síntese ALA-D e aumentando a atividade de ALA-S no fígado[6]. Diante do exposto, o etanol pode ser considerado um fator desencadeante da crise na paciente em questão, apesar de não ser incomum, no diagnóstico de porfiria, não serem identificados fatores precipitantes.

A paciente apresentou os típicos sintomas gastrointestinais, neurológicos, psiquiátricos e alterações metabólicas frequentemente encontrados nos ataques da PAI, como dores abdominais mal localizadas e vômitos frequentes, paresia de membros inferiores e superiores, alucinações e hiponatremia grave, que compunham seu quadro durante admissão no HRG[1,4,15]. Conforme anteriormente citado, sabe-se que a neuropatia periférica observada na PAI se deve à degeneração axonal, afetando, na maioria das vezes, neurônios motores com distribuição variável. Pode comprometer qualquer nervo periférico, na forma de mononeurite isolada ou polineuropatia[6].

A literatura ainda sugere que o sistema nervoso central e periférico seja afetado pela porfiria devido às semelhanças estruturais entre o ALA e o GABA. Acredita-se que o acúmulo do ALA possa prejudicar a função normal do GABA no sistema nervoso, levando às manifestações neurológicas da PAI. Outro mecanismo citado é a toxicidade direta dos metabólitos do heme ao tecido nervoso[15.] Além destes mecanismos, a formação de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio pelo excesso de ALA pode contribuir para explicar a patogênese dos ataques agudos [16,17].

A paciente cujo caso foi descrito nesse trabalho de conclusão de curso evoluiu já na unidade de terapia intensiva com piora do quadro clínico, com rebaixamento do nível de consciência, tetraplegia, manifestações de hiperatividade simpática, como taquicardia,

taquipnéia e inquietação, além de parada cardiorrespiratória possivelmente decorrente de disfunção do sistema nervoso autônomo [2,8,9].

Conforme sugerido por Pischik e Kauppinen (2015)[17] e, mais recentemente, por Takata et al (2017)[18], a maioria das crises porfiricas é caracterizada por uma combinação de dor abdominal, disfunção autonômica e manifestações neurológicas leves. No entanto, a encefalopatia grave e a neuropatia periférica aguda podem se desenvolver, caso a crise persista. Uma causa importante do agravamento dos sintomas é a iatrogenia, devido a administração de drogas porfobilinogênicas, quando do diagnóstico tardio de PAI. A progressão dos sintomas durante um episódio de PAI proposta por Pischik e Kauppinen (2015)[17] é demonstrada na **Figura 1**.

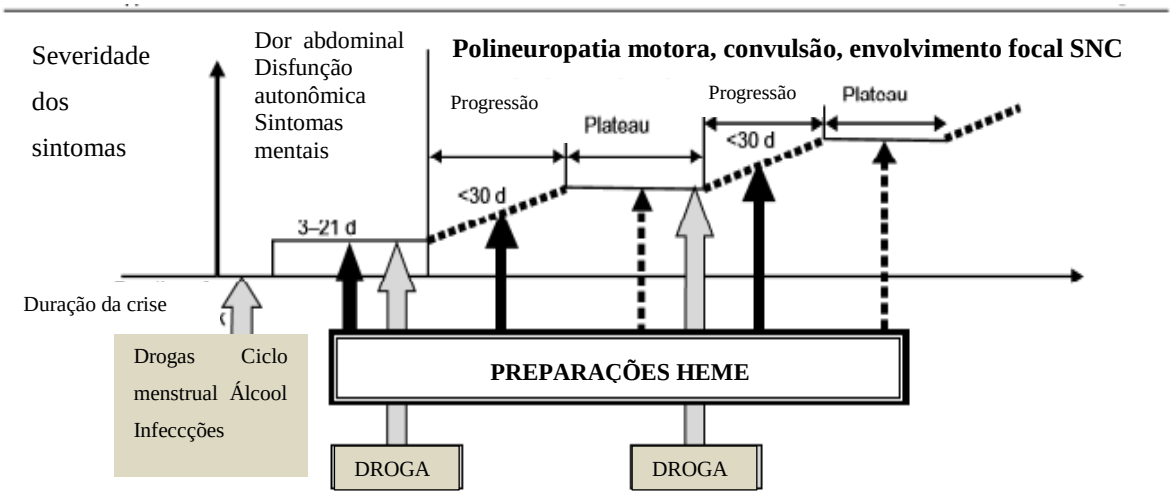


Figura 1: Progressão dos Sintomas na Crise Porfírica

* Versão para o Português de figura apresentada em Pischik e Kauppinen (2015)[17]

Além dos sintomas típicos e dados epidemiológicos sugestivos de PAI, a ausência de achados laboratoriais e radiológicos que direcionassem o diagnóstico para outras doenças reforçara sua suspeita. Seguindo protocolo sugerido na década passada por Prauchner e Emanuelli (2002)[11] e mais recentemente por Ramanujam e Anderson (2016)[19], a paciente foi adicionalmente investigada através de exames específicos como o Ácido delta aminolevulínico

(resultado superior a 12mg/L), coproporfirina (resultado positivo) e PBG (resultado positivo), confirmando o diagnóstico de PAI.

Durante avaliação de rotina realizada após a alta, em 2016, foi possível observar que os níveis urinários de PBG da paciente em questão ainda se encontravam elevados. Esses achados confirmam dados de literatura, pois alguns pacientes com PAI, mesmo em fases de remissão da doença, continuam excretando um excesso de PBG muito tempo após resolução dos sintomas[20.]

A urina cor de vinho do porto, um achado característico, porém, conforme mencionado anteriormente, não-obrigatório da PAI, não foi observada na paciente relatada no caso, fato que pode ter dificultado ou retardado o diagnóstico de porfiria[4,6].

Após a confirmação laboratorial, foi iniciado o tratamento com Hematina (Normosang®), conforme orientação da Associação Brasileira de Porfiria[12]. A rápida intervenção com administração do heme resultou em melhora gradual no quadro clínico da paciente. A importância da precocidade no diagnóstico da porfiria aguda decorre da necessidade do estabelecimento rápido do tratamento, haja vista os riscos de as crises agudas poderem ser fatais ou causarem lesões neurológicas prolongadas ou irreversíveis[10,16,20,21,22].

Cabe ainda ressaltar a necessidade de se estar atento para utilização de medicações sintomáticas seguras nos ataques de PAI, evitando-se a administração de drogas porfobilinogênicas. Segundo Pischik e Kauppinen (2015)[17] e Whatley e Badminton (2013)[20]**,** além da indicação da hematina para tratamento de crises moderadas e graves, o uso de sintomáticos está indicado no manejo das disfunções autonômicas, neuropatia sensório-motora e encefalopatia, com destaque para 1) opióides ou anti-inflamatórios não esteroidais, dependendo da intensidade da dor, 2) betabloqueadores para manifestações autonômicas como taquicardia ou hipertensão, e 3) diazepam para o tratamento de crises convulsivas. A infusão de glicose 300 mg/dia pode ser feita em casos leves de crises porfíricas. Medidas essenciais no tratamento são a exclusão de fatores predisponentes, a conscientização do paciente sobres os mesmos e instituição de uma nutrição adequada, com a finalidade de se evitarem futuras crises.

Na paciente relatada, a persistência de fraqueza muscular discreta e parestesia de membros inferiores, após anos decorridos da crise, pode ser devida a danos aos nervos periféricos durante o ataque agudo grave associado a uma nutrição hipocalórica prolongada durante o período de internação prolongado, levando ao catabolismo e atrofia muscular[17].

Nas últimas décadas, apesar de se observar uma redução drástica na mortalidade durante as crises agudas, a PAI ainda é uma doença considerada potencialmente fatal[17]. Aliando-se a isso o fato de que a presença de sinais e sintomas comuns a muitas doenças clínicas e neuropsiquiátricas dificulta o seu diagnóstico, retardando seu tratamento específico, podemos concluir que a PAI pode levar a consequências graves, com elevado índice de morbimortalidade. Sendo assim, a sua inclusão como diagnóstico diferencial destas doenças contribuirá para sua detecção precoce e tratamento adequado.

6. CONCLUSÃO

O caso apresentado corrobora vários trabalhos publicados na literatura que enfatizam a importância de se lembrar do diagnóstico de Porfiria Intermitente Aguda em condições cuja apresentação envolva sintomas gastrointestinais, neurológicos e psiquiátricos, e que apresentem exames complementares dentro da normalidade. Apesar de a porfiria ser uma doença rara, a sua inclusão como diagnóstico diferencial destas condições é fundamental, pois a falha em diagnosticá-la pode custar a vida do paciente.

7. Referências bibliográficas

1- Ferreira FRL et al. Porfiria Aguda Intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Ter Intensiva, 2011;23(4):510-4.

2 - Anderson K. As porfirias: AUSIELLO, D.; GOLDMAN L. Cecil: Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1820-30.

3 - Desnick R, BALWANI M. Porfirias: HARRISON T.; et al. Harrison: Medicina Interna. 18. ed. Rio de Janeiro: AMGH, 2013. p. 3167-78.

4 – Dinardo C. et al. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Rev Med. São Paulo, 2010;89(2):106-14.

5 - Arandia MC. et al. Porfiria aguda intermitente: la importancia de ampliar la perspectiva del diagnóstico diferencial. Rev Cient Cienc Med., 2012;15(2):45-8.

6 – Puglia PMK. Porfiria Intermitente Aguda: estudo de 37 casos. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Neurologia] - Departamento de Neurologia, Universidade de São Paulo; 2001.

7 - Lopes D. et al. Porfiria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Ter Intensiva, 2008;20(4):429-34.

8 - Tilbery CP, Sanvito WL, Espíndola ES. Aspectos Disautonômicos da Porfiria Intermitente Aguda: o propósito de seis casos. Arq Neuropsiquiatr. São Paulo, 1979;37(2):151-7.

9 - Rowland L. Merritt - Tratado de Neurologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 85, Porfiria Aguda Intermitente; p.464-6.

10 – Jones Bet al. A 22-Year-Old Woman with Abdominal Pain. J Gen Intern Med., 2014;29(7):1074-8.

11 - Prauchner CA, Emanuelli T. Porfirias Agudas: Aspectos Laboratoriais. Rev Bras Cienc Farm., 2002;38(3):249-57.

12 - Anderson KE. et al. Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Porfirias Agudas. 2005. Disponível em: <www.annals.org>. Acesso em: 12.02. 2017.

13 – Gonzaga ADG et al. Hydroxymethylbilane Synthase Gene Mutations and Polymorphisms in Brazilian Families with Acute Intermittent Porphyria. Ann Hum Genet., 2015;79(3):162-72.

14- Syal K et al. Acute intermittent porphyria. J Anaesthesiol Clin Pharmacol., 2015**;**31(2):261-3.

15 – Valle-Feijóo ML et al. Dolor abdominal y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, forma de presentación de porfiria aguda intermitente. Rev Clin Esp., 2015;215(6):349-51.

16- Tracy JA, Dyck PJ. Porphyria and its neurologic manifestations. Handb Clin Neurol., 2014;120:839-49.

17- Pischik E, Kauppinen R. *An update of clinical management of acute intermittent porphyria***.** Appl Clin Genet., 2015;8:201-214.

18- Takata T et al. Acute Intermittent Porphyria Presenting with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Accompanied by Prolonged Vasoconstriction. Intern Med., 2017;56(6):713-7.

19- Ramanujam, VMS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics—Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. Curr Protoc Hum Genet., 2015; 86:17-20.

20- Whatley SD, Badminton M N. Acute Intermittent Porphyria. Gene Reviews [Internet] Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193 Data de acesso: 11/04/2017.

21- Yuan T et al. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge for endocrinologist. Chin Med J., 2015;128(14):1980.

22- Jones SR et al. Treatment of Acute Intermittent Porphyria in the Emergency Department. J Emerg Nurs., 2014;40(3):257-9.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Análise sobre a efetividade do Canabidiol como anticonvulsivante

Analysis of the effectiveness of Cannabidiol as an anticonvulsant

VINICIUS MATTOS TAVARES

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO - no ano de 2017.

Orientador: Dr. Thiago Bretz Carvalho

TERESÓPOLIS - RJ
2017

RESUMO

Introdução: Há cerca de 3 mil anos a *cannabis sativa* é utilizada no tratamento de desordens de saúde. Na farmacopeia chinesa a mais antiga que se tem notícia era utilizada no tratamento de dores reumáticas, distúrbios intestinais e problemas do sistema reprodutor feminino .
Na década de 60 foram isolados o delta9 tetrahidro canabinol e o canabidiol, principais constituintes da C. Sativa. Destaca-se no âmbito farmacológico o canabidiol por não ter propriedades psicoativas e grande aplicabilidade medicamentosa. Dentre suas aplicabilidades medicamentosas destaca-se seu uso como anticonvulsivante já que quando não controladas as crises epilética levam a severa deterioração da qualidade de vida e estão ligadas a diversas comorbidades cognitivas e psicossociais.
Objetivo: Este trabalho tem como objetivo trazer em pauta a efetividade dos canabidiol como medicação anticonvulsivante.
Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica, enfocando o uso do canabidiol como fármaco.
Conclusões: É notória a aplicabilidade do canabidiol no tratamento da epilepsia que se sustenta por um forte aporte histórico porem de pouca segurança no quesito cientifico necessitando de estudos prospectivos.
Descritores: Canabidiol; Epilepsia; Cannabis.

ABSTRACT

Introduction: About 3,000 years ago cannabis sativa is used in the treatment of health disorders. In the earliest Chinese pharmacopoeia known to be used in the treatment of rheumatic pains, intestinal disorders and problems of the female reproductive system.
In the 1960s, delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol, the main constituents of C. sativa, were isolated. It stands out in the pharmacological scope the cannabidiol for not having psychoactive properties and great medicinal applicability. Among its medicinal applications, its use as an anticonvulsant is highlighted, since when uncontrolled the epileptic seizures lead to severe deterioration of the quality of life and are linked to several cognitive and psychosocial comorbidities.
Aims: This article aims to bring into question the effectiveness of cannabidiol as an anticonvulsant drug.
Methods: A bibliographic review was conducted, focusing on the use of cannabidiol as a drug.
Conclusions: The applicability of cannabidiol in the treatment of epilepsy is well known, which is supported by a strong historical contribution but of little safety in the scientific field, requiring prospective studies.
Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Cannabis.

56 INTRODUÇÃO

A Cannabis sativa, que tem como nome popular maconha, é originada das montanhas da Sibéria e tem seu plantio realizado desde 5000 a.C. Altamente adaptável aos climas temperados e tropicais, a *Cannabis sativa* é a espécie mais abundante, porém, da mesma família, existem também *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*. Mais conhecida por seu uso recreativo, da maconha são consumidas suas flores e seu pólen, conhecido como hashish.[1] Na década de 1960, dentre seus cerca de 60 compostos, o canabidiol foi identificado. Este possui como característica não ser psicoativo, ser pouco toxico e bem tolerável em seres humanos. [2]

Por volta dos anos 1850, o cirurgião britânico William O'Shaughnessy apresentou uma terapia à base de cannabis voltada ao tratamento da epilepsia, relatando melhora da dor e aumento do apetite, *aphrodisia* incontestável e euforia nos pacientes. Os neurologistas ingleses, J.R. Reynolds e W. Gowers, também obtiveram resultados similares no tratamento de pacientes epiléticos.[3]

57 JUSTIFICATIVA

Este trabalho foi realizado com o intuito de trazer conhecimentos básicos e alguns relatos históricos sobre o uso do canabidiol como fármaco anticonvulsivante.

58 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo trazer em pauta a efetividade dos canabidiol como medicação anticonvulsivante.

59 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de vários artigos nacionais e internacionais, além de informes da Sociedade Brasileira de Epilepsia e ANVISA.

A bibliografia reunida contou com 13 fontes, com enfoque no uso do canabidiol como terapia para epilepsia. Os artigos utilizados foram escritos em português e inglês. Foram feitas pesquisas no Pubmed, Scielo, e nos sites da Sociedade Brasileira de Epilepsia e da ANVISA, através dos descritores: Canabidiol; Epilepsia; Cannabis.

60 DESENVOLVIMENTO

60.1 Cannabis sativa

A *cannabis sativa* faz parte da família *Moraceae*, popularmente conhecida como "cânhamo da Índia" a qual pertence à ordem das urticales e da família das *canabináceas.*[4]

A *Cannabis* é oriunda das montanhas da Ásia e tem seu plantio conhecido desde 5000 a.C. É bem adaptada aos climas temperados e tropicais e, por isso, é a espécie de *cannabis* mais abundante.[1]

Partindo da Ásia seu uso se disseminou para o oriente médio, África e Europa, chegando ao brasil por volta do século XVI.[1]

A erva, tanto masculina como feminina, sintetiza mais de 400 componentes diferentes. Sendo que a planta fêmea produz maior quantidade de canabinóides que a planta macha, sendo que esta última apresenta um tempo de vida mais curto morrendo logo a seguir à libertação do pólen, enquanto que a planta fêmea só morre após o amadurecimento das sementes.[4] Dentre esses, 80 são conhecidos como canabinoides e possuem relevância médica, sendo os dois principais o Δ^9 tetrahidro canabinol (THC), responsável pelos efeitos psicoativos da maconha, e o canabidiol, com potencial ansiolítico.[5]

O THC e o CBD são considerados antagônicos, isômeros e altamente concorrentes. Portanto quando o THC age propiciando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e rebaixando o senso de humor. Este último também é um importante fármaco alopático, sendo usado em variadas patologias, com poucos efeitos colaterais.[6]

Tais compostos começaram a ser decifrados por Thomas Wood e colaboradores em 1899 e o primeiro canabinoide descoberto foi o canabinol, que possui pouca importância farmacológica. Baseando-se neste estudo Lord Alan Todd e Roger completaram a síntese química deste composto, em seguida foi decifrado a estrutura do canabidiol e somente em 1964 a estrutura molecular do Δ9-tetrahidrocanabinol foi desvendada.[1]

Sobre o canabidiol (CBD): substância (nome químico: 2- (1R,6R) -3-metil-6- (1-metiletenil) -2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol[7], o qual é o foco principal deste trabalho tem sua metabolização feita pelo fígado, mais precisamente pelas enzimas do citocromo P450(CYP), aonde se destacam CYP3A (2/4) e CYP2C (8/9/19).[5]

Em relação a sua distribuição, o CBD se distribui rapidamente para lugares ricos em tecido lipídico por se tratar de uma molécula apolar de caráter lipofílico, chegando rapidamente a tecidos como cérebro e tecido adiposo. Porém, o CBD também se liga fortemente a proteínas, cerca de 10% do ingerido é depositado nestas.[5]

60.2 Sistema Endocanabinoide Cerebral

O sistema endocanabinoide é composto pelos receptores e seus canabinoides endógenos. A União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR) nomeou os receptores canabinoides de acordo com sua ordem de descoberta, como CB1 e CB2. Tais receptores funcionam acoplados a proteína G. Nos terminais pré-sinápticos do sistema nervoso central encontram-se os receptores CB1 o qual é responsável pelos efeitos pscocomportamentais.[1]

Os receptores CB1 se distribuem em todo sistema nervoso central se concentrando primordialmente nas regiões como núcleos da base e cerebelo (controle da motricidade), região corticolímbica que compreende córtex frontal, córtex cingulado, amigdala e hipocampo (processos cognitivos e emocionais) e locais aonde ocorre o processamento de nocicepçao como o gânglio espinha da raiz dorsal, medula espinhal e substancia cinzenta periquedutal. Também se observa uma grande densidade de receptores no hipotálamo que possui função neuroendócrina.[1]

Nas regiões de função vegetativa já se observa o contrário, uma densidade pequena de receptores CB1 é encontrada.[1]

Em contraposição, o CB2 encontra-se principalmente ligado ao sistema imunológico podendo também ser expresso em neurônios do sistema nervoso periférico.[8] Temos como agonistas endógenos de CB1 e CB2 alguns dos derivados do ácido araquidônico. O primeiro canabinoide endógeno descoberto foi etalonamina araquidonoil, foi o primeiro endocanabinoide chamado também anandamida. Logo após identificou-se o glicerol 2-araquidonoil (2-AG), dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etalonamina O-araquidonoil, chamado também de virodamina. Tais substancias também se acoplam a outros receptores além do CB1 e do CB2, como podemos ver no receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), também conhecido como "receptor de capsaicina" ou "receptor de vaniloide" (VR1). Este por sua vez, também ativado por calor, baixo pH e capsaicina[9]. Já no SNC, o TRPV1 pode ser ativado pela anandamina, porém encontra-se na membrana de neurônios pós-sinápticos sendo intracelular. Outro receptor canabinoide acoplado a proteína G é o receptor 55 e os receptores ativados pelo proliferador peroxissoma (PPAR). Há de ressaltar também um sitio alosterico encontrado no receptor CB1 que pode futuramente ser utilizado para produção de fármacos. [9]

É valido ressaltar que os endocanabinoides não são armazenados nos neurônios, mas sim produzidos sob demanda após estimulação neuronal. O modo de ação dos endocanabinoides ocorre de maneira inversa a via clássica dos neurotransmissores, ou seja, do terminal pós-sináptico para o pré-sináptico.[1] Sua produção é feita a partir da degradação de fosfolipídios de membrana que são convertidos em anandamida e 2-Diacilglicerol que sofreram ação de enzimas como a hidrolase de amida de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MGL).[10]

60.3 Epilepsia

Epilepsia é um termo que teve origem na Grécia antiga *"epilambaniem"* com significado de 'tomar posse', 'ser invadido', 'dominado'. Porém ainda na Grécia Hipócrates já

relatava que tal condição não teria conotação divina alguma sendo sim uma patologia que acometeria o Sistema nervoso central. [1]

Afetando cerca de 2-3% da população a epilepsia e compreendida como uma desordem neurológica grave, se desenvolvendo após lesões traumáticas, tumores e condições genéticas entre outros. O termo epilepsia diz respeito a uma desordem cerebral caracterizada como imprevisível e esporádica ocorrência de crises convulsivas.[10] Tais crises são alterações temporárias do comportamento devido a um disparo de populações de neurônios do sistema nervoso central de maneira sincrônica e rítmica. Essas variações temporárias ocorrem por hiperexcitabilidade e hipersincronismo neuronal, podendo apresentar mais de 40 tipos distintos de crise a depender do foco neuronal atingido.[1]

Para que o diagnóstico é clínico da epilepsia para que seja feito são necessários três elementos fundamentais: [1]

1. Histórico de pelo menos uma crise;
2. Alteração contínua no encéfalo capaz de aumentar a susceptibilidade à nova crise;
3. Quadro clínico associado às condições neurobiológica, cognitiva e social imposta pela doença.

A International League Against Epilepsy (ILAE) dispõe de uma classificação internacional para as crises convulsivas conforme apresentado na tabela abaixo:

Tabela 1: Classificação internacional das crises convulsivas.[1]

1.Crises parciais
1.1. Crises parciais simples
1.2. Crises parciais complexas
1.3. Crises parciais secundariamente generalizadas
2.Crises generalizadas
2.1 Ausência
2.1.1. Típica
2.1.2. Atípicas
2.2 Mioclônica
2.3. Clônica
2.4. Tônica
2.5. Tônico-clônica
3. Não classificadas

As crises parciais, ou focais, são aquelas que apresentam atividade epileptogênica de uma rede neural que se limita a uma porção do sistema nervoso central. Podem ser diferenciadas em simples ou complexa na dependência de haver ou não perda da consciência, respectivamente. Sendo válido lembrar que crises parciais podem evoluir para generalizadas

por recrutamento de neurônios de outras regiões. Já as crises generalizadas representam uma atividade eletroencefalográfica ampla, indicando um acometimento de extensas áreas do encéfalo bilateralmente, podendo apresentar ou não manifestações motoras, com possíveis períodos de ausência (ausência simples), ou acompanhada de discretas atividades motoras clônicas, atônicas, tônicas e autonômicas, e automatismos (ausências complexas). Segundo Blume Chair et al., 2001 os comportamentos motores envolvidos nas crises convulsivas citados anteriormente são definidos como:[1]

1. Mioclônico – contração muscular súbita que pode afetar a face, as extremidades ou o tronco;
2. Clônico – mioclonias repetidas a intervalos regulares envolvendo os mesmos grupos musculares;
3. Tônico – contração mantida com duração de poucos segundos a minutos que compromete a musculatura axial e de membros;
4. Tônico-clônico – contração tônica simétrica e bilateral seguida de contração clônica dos membros, associadas a fenômenos autonômicos.

Um importante termo que devesse ressaltar é a epileptogenese que pode ser usada em dois momentos. Um chamado de período latente, que corresponde ao tempo entre o insulto neurológico e o aparecimento da primeira crise epilética, e de outra forma, correspondendo ao processo contínuo que aos poucos altera a limiar de excitabilidade dos neurônios criando conexões sinápticas antes do aparecimento da crise convulsiva. Tais processos epileptogenicos levam a alterações celulares e moleculares tais como: plasticidade dendrítica, gliose, brotamento axional, neurogenese e neurodegeneraçao.[1]

Outros fatores desencadeantes de crise convulsiva são trauma, hipóxia de sistema nervoso central, tumor cerebral e abuso de drogas aonde se destaca a cocaína.[1]

Apesar do enorme avanço da medicina ainda se observa alguma dúvida sobre o mecanismo fisiopatológico do início e término de uma crise epiléptica. De tal forma que se observa as diretrizes dividindo esse processo de duas formas: sinápticos e não sinápticos.[1]

Dentre os mecanismos sinápticos destaca-se a redução da inibição gabaergica, ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) cujo o neurotransmissor é o glutamato e alteração do potencial excitatório pós-sináptico.[1]

Já entre os mecanismos não-sinápticos destaca-se um aumento de K+ na região extracelular em regiões como a das células piramidais, córtex e hipocampo que aumentam sua frequência de disparos.[1]

O tratamento para a epilepsia é desde o início farmacológico e tem a finalidade de diminuir a excitabilidade do sistema nervoso central e aumentar o tônus inibitório do mesmo.[1]

Outra possibilidade terapêutica é a ressecção cirúrgica do foco epileptogenico, porém tal tratamento deve ser utilizado somente em última estância.[1]

A classificação dos fármacos é baseada no seu mecanismo de ação e no tipo de crise a qual ele se destina. Sua escolha deve ser embasada primeiramente na sua eficácia e na sua farmacocinética para uma boa eficácia no tratamento.[1]

Os anticonvulsivantes têm como principais mecanismos de ação o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio de canais de cálcio, potencialização da inibição gabaergica, e antagonismo de receptores para glutamato. Alguns medicamentos se destacam por sua ampla utilização dentre eles a carbamazepina, clanazepam, oxcarbazepina, clobazam, ácido valpróico, etosixumu, fenitoina, fenobarbital, vigabatrina e zonizamida.[1]

Apesar da grande variedade de drogas antiepilépticas disponíveis no mercado, cerca de um terço dos pacientes não respondem de maneira satisfatória ao tratamento medicamentoso sendo esses epilépticos refratários ou farmacoresistentes. International League Against Epilepsy (ILAE) definiu a farmacoresistência da epilepsia como “falha na tentativa apropriada de escolha de drogas antiepilépticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas”. Observou-se também que apesar do surgimento de novas drogas ainda não se conseguiu melhorar percentualmente o número de pacientes farmacoresistentes.[1]

É valido destacar também o estudo em modelos animais que teve grande valia para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da epileptogenese e auxiliando na produção de novos fármacos assim como observação dos seus efeitos adversos.[1]

Os mecanismos mais utilizados para o estudo de crises convulsivas em modelos animais são o uso de drogas como pentilenoterazol, cocaína, ácido kainico e pilocarpina. Também podem ser utilizados estímulos elétricos, hipóxia cerebral, hipertermia e alterações genéticas, como exemplo dos ratos Wistar Audiogênicos (WAR – Wistar audiogenic rats), entre outros. Além disso, os vários modelos animais de epilepsia ou crise convulsiva citados acima podem ainda ser avaliados através de diferentes categorias como: crise convulsiva aguda, crise convulsiva crônica recorrente, crises parciais, crises generalizadas, crises não convulsivas, entre outros.[1]

61 DISCUSSÃO

61.1 O uso do canabidiol como fármaco

Por milênios a cannabis é utilizada de maneira recreativa, médica e como matéria prima. Foi observada como medicamento pela primeira vez na farmacopeia chinesa por volta de 2900 a.C, o imperador Chinês Fu Hsi acreditava que a cannabis possuía características yin yang, apontando que tal planta trazia de volta a homeostase de um corpo desequilibrado.[1]

Após sua disseminação pelo mundo, a canabis passou a ser utilizada por médicos para o tratamento de fadiga menstrual, reumatismos, gota, beribéri, malária, dor e insensibilidade. Destaca-se seu uso na Índia, Pérsia, Egito, Roma, Grécia e Arábia.[1]

Já em meados dos anos 1800, Willian O'Shaughnessy, um cirurgião britânico, realizou um estudo para avaliar as propriedades anticonvulsivantes da cannabis e fez o seguinte relato a respeito da planta "alívio da dor na maioria, um aumento notável de apetite em todos, aphrodisia inequívoca e grande alegria mental". Ainda durante o século XIX, em 1854 o US Dispensatory listava a cannabis para o tratamento de neuralgia, espasmos musculares, coreia, insanidade, analgesia, anti-inflamatório e estimulante de apetite. Contemporaneamente, dois médicos ingleses J.R. Reynolds e W. Gowers também demonstraram benefícios do uso da cannabis no tratamento de pacientes epilépticos.[3]

Sua regularização ocorreu pela primeira vez nos EUA em 1906 pela "Pure Food and Drug Act", porém em 1937 o Marihuana Tax Act of 1937 (Ato Fiscal da Maconha de 1937), considerou a droga com muitos riscos para uso médico. Tal projeto é tido como o mais importante para a criminalização da maconha.[3]

Já em 1970, a lei americana de Prevenção de Abuso de Drogas colocou a maconha na Agenda I com alto potencial de abuso e não aceitação medicinal. Entretanto outras leis já foram introduzidas e a maconha foi reclassificada em uma droga Classe II.[3]

A partir deste momento muito se pesquisou sobre a cannabis, em 1940 foi isolado o CBD e em 1631 ele foi sintetizado. Já o Δ9-THC, teve sua fórmula desvendada em 1964, porém só foi sintetizado 1971.[1]

Já os receptores do sistema endocanabinoide cb1 e cb2 foram decifrados por volta da década de 1990.[3]

Sobre a segurança do uso do CBD em humanos, múltiplos estudos de pequeno porte já foram realizados demonstrando baixo risco e poucos efeitos colaterais ou deletérios para o SNC com doses até 1500mg/dia (VO) ou 30 mg (IV) utilizados em fase aguda ou crônica. Excetua-se um estudo associado entre Europa e Canadá que demonstrou levar a imunossupressão por

diminuir interleucina 8 e interleucina 10 podendo levar a apoptose linfocitária e por fim imunossupressão, porém tais estudos foram feitos em crianças deixando dúvida sobre a qualidade da pesquisa por não se conhecer a farmacocinética de tal fármaco nesta faixa etária.[5]

61.2 O canabidiol e a epilepsia

O primeiro relato sobre o uso da cannabis como anticonvulsivante ocorreu no século XV em Bagdá, onde foi descrito o uso do hashish para tal propósito. Como já descrito neste texto, no século XIX o médico O'Shaughnessy também fez um relato mais abrangente sobre os poderes antiepilépticos do hashish.[1]

Outros pesquisadores que se empenharam especificamente em utilizar a cannabis como anticonvulsivante foram J.R. Reynolds e W. Gowers. Há um relato de W. Growers sobre um paciente que falhou ao tratamento com brometo cujas crises foram cessadas com o uso de 9,8 g de Cannabis indica /dose, sendo feita 3 doses diárias durante 6 meses.[11]

Já no século XX, mais precisamente em 1974, foi feito o primeiro relato do uso de CBD isolado em um paciente epilético enquanto dormia onde, apesar de melhora dos padrões eletroencefalográficos, não forem verificadas alterações na frequência nem gravidade das convulsões. [11]

Cientificamente a primeira análise quantitativa e qualitativa a respeito das crises epilépticas após o uso do CBD foi realizado no Brasil, sob o comando do Dr. Elisaldo Carlini. Foi realizado um estudo clínico duplo-cego com pacientes que tinham ao menos uma crise generalizada semanalmente ainda que recebessem outros anticonvulsivantes (fenitoina, clonazepam, carbazepina, trimetadiona e etoximida). [11]

Nesse estudo, oito pacientes ingeriram de 200 a 300 mg de CBD isolado diariamente durante quatro meses e meio. Foi observado que um dos pacientes não apresentou melhora alguma, quatro obtiveram as crises totalmente sanadas durante o uso do medicamento e três foram beneficiados com diminuição importante do número de episódios epilépticos. Já no grupo controle com sete pacientes, apenas um obteve melhora com o uso de placebo. Contudo, não houve observação de pacientes em uso exclusivo de CBD. [11]

Em outra pesquisa realizada pela mesma equipe utilizando de 10 a 600 mg de CBD por 20 dias ou 3mg/kg/dia de CBD por 30 dias, foi observada alta tolerabilidade e poucos efeitos psicotrópicos, sendo a sonolência o único efeito colateral observado.[11]

Porém, apesar de ótimos resultados, tal estudo teve pouco impacto sobre a política antidrogas em meados do século XX, sendo outra pesquisa feita sobre tal fármaco somente em 2005 está feita com crianças refratarias ao tratamento com anticonvulsivantes convencionais.

Os resultados foram apresentados na terceira conferência “Cannabinoids in Medicine” em Leiden na Holanda, pela International Association for Cannabis as Medicine.[11]

Foi realizado um estudo aberto aonde houve titulação da droga individualizada a cada paciente e sincronicamente aos resultados obtidos sobre os sintomas do paciente. Foi administrado por via oral uma solução de 2,5% de CBD em óleo de milho. A primeira paciente foi uma menina de 11 anos que possuía Sindrome de Lennox-Gestalt com quadro epiléptico altamente refratário às medicações convencionais. A titulação progrediu até se chegar a dose máxima de 20 gotas/dia de solução 2,5% de CBD. Conseguiu-se redução importante dos sintomas epilépticos, melhoria da qualidade de vida por necessitar de menos internações hospitalares além de permitir uma redução gradual do uso de barbitúricos. Observou-se também redução dos sintomas autisticos como melhora da fala, postura e estado de vigia.[11]

Outras 17 crianças com diferentes síndromes marcadas por epilepsias de difícil controle foram incluídas no estudo. Foi observado em todos os casos melhora significativa do quadro epiléptico. Entretanto devido ao alto custo do tratamento (custeado pela família), somente nove crianças deram continuidade até o fim da pesquisa. Os autores chegaram as seguintes conclusões:[11]

1. Não houve efeito colateral que necessitasse de interrupção do tratamento com CBD
2. A despeito do trabalho se basear em baixas doses foi atingido redução importante das crises
3. Em todos os pacientes melhoraram seu estado de alerta e redução dos espasmos em casos que apresentavam tal quadro antes do tratamento com CBD.

Podemos ressaltar duas moléculas com atividade anticonvulsivante. A ação do CBD teve sua comprovação em diversos trabalhos realizados com roedores, aonde foram utilizados variados modelos de indução de convulsões. Sua eficiência foi observada e convulsões induzidas por eletrochoque, pentilenotetrazil e por implantes de cobalto na dura mater.[11]

Neste mesmo trabalho observou-se comportamento ambíguo do THC, que em baixas doses se mostrou anticonvulsivante, porém em altas doses funcionou estimulando a atividade epileptfiorme ao contrário do CBD que sempre atuou de maneira a diminuir o limiar convulsivo.[11]

Em uma circunstância onde se discute o uso de óleos combinados com doses baixas de THC e altas de CBD, é valido pontuar que de acordo com Consroe e colegas, em diversos modelos animais onde se incluem roedores, gatos, macacos, cachorros e coelhos, doses medianas de THC levaram a alterações eletroencefalográficas, porém sem repercussões clínicas

tais como convulsões generalizadas somente observadas em altíssimas doses de THC, muitas vezes fatais.[11]

Já o CBD certamente possui atividade anticonvulsivante sólida e independente de outras drogas.[9] Seu mecanismo de ação se assemelha com o de outros anticonvulsivantes, através da ligação aos receptores CB1, o CBD diminui a transmissão sináptica por bloqueio de canais de cálcio e potássio voltagem dependentes desta forma, diminuindo a excitabilidade neuronal e o limiar convulsivo.[2]

Observa-se que a utilização de óleo de cannabis contendo variados princípios possui a capacidade de unir sinergisticamente os efeitos de cada princípio. Reforçado pela possibilidade de se produzir diferentes tipos de plantas para a produção de óleos padronizados combinando baixas doses de THC e altas doses de CBD que, segundo os relatos apresentados, seria uma apresentação aceitável e efetiva.[11]

61.3 Aspectos legais

Para que uma substância possa ser registrada como medicamento várias etapas são necessárias, primeiramente são necessários testes pré-clínicos in vitro e em animais de laboratórios, para se obter informações como: atividade farmacológica, toxicidade da substancia e segurança de uso. Após esta etapa inicia-se os testes com humanos que é compreendido de 4 etapas. Sendo a primeira etapa realizado testes com adultos saudáveis para se elucidar aspectos como farmacocinética e farmacodinâmica. Na segunda etapa já se utiliza indivíduos portadores da patologia a qual a substancia deve atuar para se avaliar eficácia, biodisponibilidade e bioequivalência a curto prazo. Durante a terceira etapa é compreendida de estudos multicêntricos com grande número de pacientes para se avaliar eficácia e segurança em larga escala além de mostrar eficácia quando comparado a tratamentos já existentes. Na última etapa é aonde se estabelece o perfil terapêutico, são estabelecidos dose, via de administração, contraindicações e reações adversas. Após estas etapas o medicamento está liberado para comercialização.[12]

A Cannabis sp é uma planta encaixada na lista E, ou seja, lista de plantas proscritas por poderem originar entorpecentes, porém existe divergência sobre seus compostos, encontrando-se o CBD na lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98, já o THC encontra-se na lista F2 do mesmo anexo[13]. Desde de que foi publicada a RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 17, DE 6 DE MAIO DE 2015 [7], a importação de produtos contendo o canabidiol em associação ou não com THC será possível desde que prescrita por profissional legalmente habilitado. O produto deverá ser importado e ter origem vegetal.[7] É válido ressaltar que nesta resolução apenas produtos com concentração de CBD maior que THC eram

permitidos para importação, fato que foi revogado pela Resolução-RDC n°66, de18 de março de 2016. O produto deverá ser estar de acordo com as normas de produção e qualidade do país de origem e possuir certificado de análise demonstrando as concentrações de seus compostos. Lembrando que a autorização sobre a importação cabe à ANVISA. [7]

Para que seja feita a importação de tais produtos, o paciente deve se cadastrar na ANVISA eletronicamente pelo FormSUS ou pelo e-mail.[14]

Existem 11 medicamentos, que, apesar de não terem passado por testes da ANVISA e nem terem registro no Brasil, têm sua importação autorizada. São eles:[15]

Nome do Produto	Nome da Empresa
CibdexHemp CBDComplex	HempMedsPx
HempBlend	BluebirdBotanicals
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD	HempMedsPx
RevividLLC HempTincture	Revivid
CBDRX CBDOil	CBDRX
Charlotte Web HempExtract	CWBotanicals
EndocaHempOil	Endoca
ElixinolHempOilCBD	Elixinol
EVR HempOilCBD	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil	Mary'sNutritionals
PurodiolCBD	PurodiolLimitedUK

62 CONCLUSÃO

É notória a grande aplicabilidade do CBD no tratamento de doenças de origem neurológica, ressaltando-se a epilepsia. Tal fármaco se mostrou com alta tolerabilidade e poucos efeitos colaterais tanto em modelos animais controlados como por relatos históricos. Contudo, muitos dos estudos relatados possuem diversos erros de pesquisa ou utilizaram um número pequeno de amostragem. Uma importante ressalta a ser feita é o fato de pouca pesquisa ter sido realizada durante a segunda metade do século XX devido a dificuldades colocadas por governos mediante a política proibicionista desta época. Ocorrência esta que vem mudando permitindo estudos prospectivos que trarão informações mais precisas sobre eficácia, doses e efeitos do uso a longo prazo de tal medicamento.

63 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Vilela LR. Envolvimento do sistema endocanabinoide na modulação de crises convulsivas experimentais.2013. Tese de doutorado apresentada ao curso de PósGraduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Neurociências. Belo Horizonte, 2013.
2. ABE - Associação Brasileira de Epilepsia. [homepage na internet] Uso do cannabidiol para tratamento de epilepsia. ABE - Associação Brasileira de Epilepsia; 2017, [Acesso em: 12 fev 2017]. Disponível em: http://www.epilepsiabrasil.org.br/noticias/uso-do-cannabidiol-para-tratamento-de-epilepsia
3. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. Neurotherapeutics. 2015; 12(4): 747-68
4. Ribeiro JAC. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Porto, 2014.
5. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsia. 2014; 55(6): 791-802.
6. Barreto LAAS. A maconha (Cannabis sativa) e seu valor terapêutico. Brasília – 2002. Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas. Brasilia, 2002.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Resolução nº 17, de 6 de maio de 2015. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA. Diário da União, 2015. [Acesso em: 12 fev 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867344/(1)RDC_17_2015_COMP.pdf/9d27a357-8a83-4246-a0b3-2711ef7ad916
8. Pereira Junior LC. Avaliação da administração oral do Canabidiol em voluntários sadios. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2013.
9. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Rev Bras Psiquiat. 2010; 32(supl.1): s7-s14
10. McNamara JO. Cellular and Molecular Basis of Epilepsy. J Neurosci. 1994; 14(6): 3413-25.
11. Malcher-Lopes R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. Rev Biol. 2014; 13(1): 43-59.
12. Oliveira HC. O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças. SES-MT. 2015
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Resolução nº 344, de 12 de maio de 1998. PORTARIA/SVS. Diário da União, 1998. [Acesso em: 12 fev 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria_344_98.pdf
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Importação de Canabidiol. Passo a passo para importação de produtos a base de Canabidiol. ANVISA, [2017]. [Acesso em: 28 mar 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Atualizada lista de produtos com canabidiol importados. ANVISA, [2017]. [Acesso em: 28 mar 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br

Centro Universitário Serra dos Órgãos

UNIFESO

Colesteatoma: Revisão Bibliográfica Abordando o Diagnóstico, Tratamento Cirúrgico e Seguimento Pós-Operatório

Colesteatoma: Bibliographic Review Addressing Diagnosis, Surgical Treatment and Post-Operative Follow-Up

Vitor Bueno Xaia

Trabalho apresentado como requisito para obtenção de grau em medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – no ano de 2017

Orientador: Prof. Daniel Pinheiro Hernandez

TERESÓPOLIS – RJ

2017

RESUMO

Introdução: O trabalho aborda o colesteatoma, doença caracterizada pelo acúmulo de queratina no interior da orelha media ou qualquer área pneumatizada do osso temporal. Clinicamente, o paciente evolui com perda auditiva condutiva progressiva e presença de massa retrotimpânica esbranquiçada.

Objetivo: Revisar as publicações entre os anos de 2013 a 2016, levantando atualizações sobre o diagnóstico, tratamento cirúrgico e seguimento da doença.

Metodologia: Foram realizadas buscas na base de dados BVS, por trabalhos publicados entre 2013 e 2016.

Conclusão: O tratamento com maior probabilidade de remissão do quadro é através da abordagem cirúrgica. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) é o exame mais indicado na avaliação inicial dos pacientes. Existem duas técnicas para a abordagem cirúrgica, a Timpanoplastia com canal para baixo (CWD), e a Timpanoplastia com canal para cima (CWU). No tratamento cirúrgico, houve a tendência por substituição da CWD pela CWU e associação com a utilização da endoscopia, havendo queda nas taxas de colesteatoma residual e recorrente. Novas técnicas vêm sendo desenvolvidas, para combinar as vantagens dos procedimentos CWD e CWU. No seguimento pós-operatório, o uso da ressonância magnética sem *ecoplanar* é indicada.

Palavras-chave: Colesteatoma; Diagnóstico; Terapeutica; Seguimento.

ABSTRACT

Introduction: The study addresses cholesteatoma, a disease characterized by the accumulation of keratin within the middle ear or any pneumatized area of the temporal bone. Clinically, the patient evolves with progressive conductive hearing loss and the presence of whitish retropanpanic mass.

Aim: To review the publications between the years of 2013 to 2016, raising updates on the diagnosis, surgical treatment and follow-up of the disease.

Methods: The VHL database was searched for works published between 2013 and 2016.

Conclusions: The most likely treatment for remission of the condition is the surgical approach. High Resolution Computed Tomography (HRCT) is the most indicated examination in the initial evaluation of the patients. In the surgical treatment, there was a tendency for CWD to be replaced by the CWU and association with endoscopy, with a decrease in residual and recurrent cholesteatoma rates. New techniques have been developed to combine the advantages of CWD and CWU procedures. In the postoperative follow-up, the use of magnetic resonance without echoplanning is indicated.

Keywords: Cholesteatoma; Diagnosis; Therapeutics; Follow up.

40. INTRODUÇÃO

O *colesteatoma* é a doença que acomete o ouvido médio, e em menor incidência, os ouvidos externo e interno[1]. Apresenta-se como uma proliferação tecidual anômala no interior da cavidade auditiva, composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, tendo como diferencial o acúmulo progressivo de detritos de queratina. Sua formação pode ser consequência ou não a reações inflamatórias circundantes e persistentes, podendo chegar a acometer qualquer área pneumatizada do osso temporal e mastóide, dado ao seu potencial osteolítico, face à presença de colagenase junto à lesão [2,3,4,5,6].

A incidência de colesteatoma a cada ano se dá em torno de 3 por 100.000 em crianças e 9 por 100.000 em adultos, predominando no sexo masculino[2].

Tecnicamente, o termo é inapropriado para a definição da doença. De acordo com a etimologia da palavra colesteatoma, o vocábulo significa cole (colesterol), esteato (gordura), oma (tumor), ou seja, um tumor composto por tecido gorduroso e cristais de colesterol[2]. A inadequação é constatada uma vez que o colesteatoma é constituído por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, sem qualquer indicio da presença de colesterol ou cristais na sua estrutura, apesar de sua natureza tumoral ser questionada[1,2,3,10,11]. No entanto, o termo "otite média crônica colesteatomatosa" é mais apropriado, pois guarda relação com suas etiologias e repercussões clínicas diretas[4].

O colesteatoma acomete com maior frequência o meato acústico externo, constituído em seus dois terços internos pelo osso temporal e revestido por tecido epitelial escamoso estratificado, a membrana timpânica e seus três folhetos, o mais externo constituído por uma fina camada de tecido epitelial, o mediano por fibras colágenas e fibroblastos, e o mais interno por um epitélio cúbico simples, bem como o ouvido médio cujo é revestido por um epitélio simples pavimentado, se comunicando com as cavidades aeradas da mastóide do osso temporal em sua porção posterior [10,12]. Verifica-se que trata-se de três seguimentos do aparelho audioreceptor dotados de características histológicas próprias. Sendo assim, a etiopatogênia do colesteatoma é explicada a partir do encontro dos diferentes epitélios ao serem expostos a processos infecciosos e inflamatórios, iniciando um ciclo de cicatrização e proliferação epitelial contínuo [1,2,3,7,8,9,10,11,13]. Ocorre a formação de um novo tecido com características peculiares, cuja matriz é composta por um epitélio estratificado queratinizado, tecido conjuntivo com fibras

de colágeno, fibroblastos, acúmulo de macrófagos, linfócitos, plasmócitos e restos de queratina em excesso[4].

Os colesteatomas são classificados em congênitos e adquiridos [2,3,5,7,8,9,10]. Os congênitos originam-se de alterações nas cristas das células epiteliais no osso temporal, ainda no período embrionário[5,14]. O colesteatoma adquirido é uma subcategoria das repercussões clínicas da otite média crônica[4,5,8]. Os pacientes apresentam histórico pregresso com recorrência de eventos inflamatórios no ouvido médio, como otite média ou disfunções na tuba auditiva[3,4,5,7,9,10]. Tanto o colesteatoma adquirido quanto o congênito, evoluem de maneira usual, migrando para dentro da cavidade timpânica, forrando-a e penetrando a mastóide, o que dificulta a abordagem cirúrgica e erradicação total dos focos de tecido colesteatomatoso [3,7,10].

É de suma importância atentar-se à prevenção do colesteatoma, uma vez que seu tratamento com maiores chances de resolutividade é até então estritamente cirúrgico, sem garantias de total eficácia. A prevenção visa o tratamento precoce de patologias que cursam com distúrbios da tuba auditiva, como a hiperplasia das tonsilas faríngeas, otites médias de repetição, sinusites, rinites e demais processos inflamatórios, capazes de comprometer a drenagem do ouvido e a equalização do gradiente pressórico neste. Pode-se dizer que a importância da prevenção se reserva ao fato de que a otite média está relacionada à ocorrência de alterações histológicas epiteliais e subepiteliais no ouvido médio, que uma vez não havendo reversão terapêutica desta, estará o paciente sujeito à cronificação[2,5,10,11].

41. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo apresentar e discutir a "Otite Média Colesteatomatosa", a partir de trabalhos publicados entre os anos de 2013 a 2016, levantando questões em torno da definição, quadro clínico, etiologia, inovações diagnósticas e terapêuticas, bem como delimitar a rotina de seguimento pós operatório. O trabalho define a doença, apresenta a partir do estudo iconográfico de Tomografias Computadorizadas de alta resolução (TCAR) e Ressonâncias Magnéticas em sequência não ecoplanar (RMSE), os aspectos anatômicos e histológicos encontrados na rotina radiológica diagnóstica. Em relação à terapêutica cirúrgica, foi realizada a comparação entre as técnicas cirúrgicas relatadas nas diferentes publicações, sendo possível ao fim concluir sobre a abordagem mais atualizada e promissora.

42. METODOLOGIA

Este é um trabalho de revisão da literatura envolvendo publicações recentes, disponíveis e gratuitas, dos anos de 2013, 2014, 2015 e 2016, destinado à busca por atualizações no diagnóstico, tratamento cirúrgico e seguimento pós-operatório dos casos de colesteatoma. Para tanto, foi realizada pesquisa na base de dados BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), MEDLINE e LILACS a partir dos descritores "colesteatoma or cholesteatoma". Foram utilizados os seguintes filtros: texto completo, aspecto clínico (prognóstico, etiologia, diagnóstico, terapia), limite (humanos), idioma (inglês, espanhol, português), assunto da revista (otorrinolaringologia e medicina), ano de publicação (2013, 2014, 2015 e 2016), tipo de documento (artigo), sendo filtrados em torno de 150 artigos. Deste total foram selecionados 40 artigos, através de busca ativa pelos trabalhos que mais se adequaram aos objetivos da presente revisão.

43. DISCUSSÃO

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do colesteatoma adquirido é inicialmente clínico, realizado através de uma adequada anamnese e exame otoscópico, já que o mesmo se dissemina pelo interior do ouvido médio[6,10].

Havendo disfunção na regulação da pressão da orelha média pelas tubas auditivas, observa-se a formação de bolsas de retração a partir dos tecidos constituintes da membrana timpânica[6]. A perda da capacidade de autolimpeza das bolsas de retração leva ao acúmulo de queratina e detritos[4]. A evolução para a "*otite colesteatomatosa*" se manifesta através de otorreia crônica com secreção fluída e esbranquiçada fétida, pouca sintomatologia dolorosa, perfuração da membrana timpânica, ou mais comumente, através da perda auditiva condutiva progressiva[3,4,6,7,8].

Os pacientes geralmente apresentam histórico pregresso de otites de repetição, crises de otorreia e perfuração da membrana timpânica. A otorreia persistente do colesteatoma não é responsiva ao tratamento clínico com antibióticos, passando a ser continua e fétida. Exames laboratoriais para à análise das secreções não se fazem necessários ou aplicáveis ao caso, pois em geral ocorre contaminação secundária. A otoscopia e os exames de imagem, confirmam a presença do epitélio queratinizado, e sua migração para o interior da cavidade auditiva, com a presença de tecidos de granulação em abundância na orelha média, podendo chegar a formar pólipos ou saculações em aspecto de massa esbranquiçada, identificadas na membrana timpânica[3,9,10].

O advento das técnicas de alta precisão na Tomografia Computadorizada (TC) acabou por substituir a utilização da radiografia simples como ferramenta diagnóstica, já que possibilita a obtenção de imagens em maior escala de definição. A TC proporciona o estudo comparativo das estruturas do ouvido médio e toda região óssea circundante contralateral. Tais estruturas usualmente são acometidas pela proliferação tecidual do colesteatoma, levando a um processo de alteração da pneumatização da mastóide, nitidamente constatada através da TC [6,10,16].

A TC em cortes coronais é o exame de escolha para diagnóstico, e deve sempre ser solicitada como rotina diante da suspeita clínica. De acordo com o estudo retrospectivo ***"Pré-operative high resolution computed tomografy scans for cholesteatoma: Has anything changed?"***[30], que avaliou 31 pacientes submetidos a mastoidectomia para abordagem do colesteatoma adquirido, no período de dezembro de 2009 a junho de 2012, conclui-se que a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é capaz de avaliar com precisão estruturas da orelha média e interna. A alta resolução da tomografia (TCAR), proporcionada por meio de cortes finos de 0,5mm, associada a protocolos mais recentes de digitalização e presença de radiologistas especializados em otologia, torna possível a constatação dos indícios de alterações radiológicas em todas as estruturas estudadas[16]. Os resultados da análise das imagens em varreduras do osso temporal, envolvendo a região mastóide e todo ouvido médio, podem influenciar na abordagem cirúrgica de diferentes pacientes, fazendo com que o procedimento possa ser mais limitado ou extenso de acordo com o grau de comprometimento da cavidade auditiva[6,30]. O conhecimento prévio da extensão da doença, do envolvimento de estruturas vitais, constatação de complicações como lise óssea, comprometimento cerebromeningeo, e a existência de variantes anatômicas, possibilita ao cirurgião ter maior confiança para a extirpação completa da doença e preservação de estruturas e funções vitais do ouvido. Conclui-se que a TCAR é agora o exame mais valioso na avaliação pré-operatória dos pacientes com colesteatoma[6,16,30].

7 BREVE ESTUDO ICONOGRÁFICO DO COLESTEATOMA E SUAS COMPLICAÇÕES

A TCAR, dada sua capacidade de diferenciar os limites entre tecidos ósseos e tecidos moles, identificando a topografia do ouvido médio, possibilita a avaliação de todas as estruturas, podendo constatar a presença de eventuais alterações decorrentes de processos patológicos.

A imagem clássica de uma TCAR, sugestiva da presença de tecido colesteatomatoso no ouvido médio, consiste, em grande parte dos casos, na identificação de tecido mole em uma região do ouvido médio denominada espaço de Prussak[6,10]. Verifica-se uma imagem condizente

com o preenchimento da região por um tecido homogêneo e sem sinais de calcificação. Por vezes, é possível que haja o deslocamento ou lise dos ossículos auditivos, comprometimento ósseo circundante mediante osteólise, como o envolvimento da parede do ático e tégmen timpânico, e também retração da membrana timpânica[6,10].

As limitações da TCAR, na análise das lesões do ouvido médio, se encontram na incapacidade de definir com especificidade o tipo de lesão e o tipo de tecido relacionado, sem diferenciar se este consiste em tecido fibrótico, inflamatório ou o próprio colesteatoma. As imagens obtidas geram dúvidas quanto a etiologia inflamatória, devido às semelhanças radiológicas. Fato é que ambas podem cursar com erosão óssea de acidentes ósseos do ouvido médio[6].

A TCAR em corte coronal (FIGURA 1), referente ao ouvido médio esquerdo, possibilita verificar em destaque pelo circulo branco, o martelo em contato com a membrana timpânica, especificamente, o ligamento lateral do martelo e seu processo curto em contato com a parte flácida da membrana, na região denominada espaço de Prussak. O colesteatoma se forma nesta região a partir de processos inflamatórios e alterações na regulação da pressão do ouvido médio, acarretando a retração da membrana timpânica e formação de bolsa de retração[4]. O acúmulo de detritos celulares formam o colesteatoma, capaz de erodir os ossículos da orelha média, nervo facial, orelha interna e até mesmo atingir o sistema nervoso central[4,5,6].

Analisando a FIGURA 2, verifica-se o acometimento do ouvido médio pelo colesteatoma, este em razão de suas propriedades osteolíticas, acarretando a erosão das estruturas e acidentes ósseos, como o esporão ósseo de Chausse[4,6]. Na “FIGURA 2 A”, é possível visualizar o esporão de Chausse, indicado pela seta, em sua plena integridade. Já na “FIGURA 2 B”, nota-se através da análise comparativa das imagens, a presença de tecido mole (colesteatoma), invadindo o espaço de Prussak, promovendo a erosão do esporão de Chausse e da parede lateral do ático[6].

Em uma TCAR em cortes coronais do ouvido médio esquerdo (FIGURA3), é possível constatar na “FIGURA 3A”, destacada pelo asterisco, a presença de tecido mole ocupando o espaço de Prussak e o epitímpano, gerando o deslocamento da cadeia ossicular. Na “FIGURA 3B” verifica-se o preenchimento quase completo da cavidade do ouvido médio por tecido mole, juntamente com a desmineralização dos ossículos[6].

A aplicabilidade da Ressonância Magnética, no âmbito das patologias do ouvido médio, apresentou maior especificidade comparada à TC, sendo reservada para o seguimento pós-operatório e análise de quadros inconclusivos[6,10,19,32]. Os trabalhos recomendam a preferência

pela utilização das sequências de difusão não ecoplanares (RMSE), dada a propriedade de disponibilizar imagens em sequências mais finas, menos sujeitas às alterações por artefatos[6,10]. A diferenciação com outras patologias ocorre devido ao fato de que o colesteatoma sob análise em RM com sequência T1 pós-contraste tardio (45 minutos), não apresenta realce pelo contraste uma vez que é avascular, diferentemente dos tecidos fibróticos, que apresentam impregnação tardia, e os tecidos meramente inflamatórios, que apresentam realce precoce. O colesteatoma ainda apresenta alto sinal na difusão, diferentemente dos dois últimos[6].

Para iniciar a apresentação da análise de imagens do ouvido médio colesteatomatoso, proporcionadas pela RM, temos uma imagem de TCAR na FIGURA 4, denotando a presença de tecido mole inespecífico no interior da orelha média[6]. Logo, podemos iniciar a análise comparativa com as imagens de RM abaixo mencionadas e apresentadas no apêndice.

A FIGURA 5, uma RM em corte axial, em sequência T1 pós-contraste tardio, possibilita a identificação de tecido inflamatório, sinalizado pelo asterisco, com alta impregnação de contraste. A região destacada pelo circulo branco apresenta um foco de colesteatoma, não havendo concentração de contraste[6].

A FIGURA 6, uma imagem em corte axial de RM, sequência T1 pós-contraste tardio, destacando-se o ouvido médio direito, onde é possível verificar a ausência de impregnação pelo contraste no colesteatoma, sinalizada pelo círculo branco[6].

Na FIGURA 7, uma RM com sequência ecoplanar (EPI), em corte coronal, ocorrem restrições à determinação da real natureza da alteração na região circunscrita pelo círculo branco, se comparada a demais localidades, face às alterações acarretadas pela presença de artefatos[6].

A FIGURA 8, mesmo seguimento da FIGURA 7, no entanto, agora submetida à RM em sequência não ecoplanar (RMSE), viabilizando a identificação de possível foco de colesteatoma destacada pelo círculo branco[6].

A TCAR em corte axial da FIGURA 9 identifica a presença de lesão colesteatomatosa em ouvido médio esquerdo, acarretando lise óssea da cadeia ossicular. Trata-se de uma complicação frequente, comprometendo a acuidade auditiva na condução dos estímulos vibratórios dos ossículos[4]. É possível realizar a comparação com a imagem contralateral, constatando-se nitidamente o comprometimento das estruturas, bem como a preservação da pneumatização da mastóide[6].

A FIGURA 10A apresenta uma TCAR em corte coronal do ouvido médio, onde é indicada pela seta obliqua a destruição do tégma timpânico. A seta horizontal indica a presença de fístula labiríntica. Em maior grau de definição, a FIGURA 10 B, uma RM em corte coronal,

apresenta a invasão de tecido encefálico no interior da orelha média, destacado pelo asterisco, como consequência do comprometimento do tegma timpânico. A lise do tégma timpânico aumenta os riscos de meningoencefalocele, invasão epidural pelo colesteatoma, meningite, cerebrite e formação de abcessos cerebrais. Diante da suspeita destes casos, a RM é indicada visando mensurar a abrangência das complicações. A fístula labiríntica, também contatada na imagem, é parte do conjunto de possíveis complicações, levando mais frequentemente ao comprometimento do canal semicircular, acarretando surdez neurosensorial, vertigens e labirintite[6].

A FIGURA 11, a imagem de TCAR em corte coronal, apresenta em destaque pela seta, a lise óssea do canal do nervo facial. O fino revestimento ósseo do canal do nervo facial esta sujeito à ação lítica da colagenase, presente no processo inflamatório do colesteatoma. Na maioria dos casos, a função do nervo facial pode ser preservada, a não ser que haja compressão de seu segmento timpânico[6].

A TC em cortes axial da FIGURA 12A e coronal da FIGURA 12B, revela opacificação das células de ar da mastóide direita, e invasão da cavidade timpânica por LCR (líquido cefaloraquidiano) no lado direito, assim como a deiscência da parede do canal auditivo interno. A fístula licórica é uma complicação do colesteatoma congênito subdiagnosticado, podendo cursar com a drenagem de LCR pela cavidade nasal. A destruição parcial das células de ar no processo petroso e mastóide é constatada através da baixa densidade radiológica nas regiões, ao se comparar com o aspecto das estruturas correspondentes contralaterais[14].

A TC axial da FIGURA 13A e coronal da FIGURA 13B, revela no lado direito grande defeito do processo mastóide e cavidade timpânica, completamente preenchidos por tecido mole[14].

Na FIGURA 14, os exames de RM pós-gadolínio (E), T1 pós-gadolínio (A, B) e T2 (C, D) pós-operatórios demonstram, áreas de alta intensidade de sinal dentro da cavidade mastoide e timpânica, representando cicatrizes e material de obliteração[14].

Observa-se na FIGURA 15 duas TCAR do osso temporal. A primeira imagem em projeção coronal da cavidade do ouvido médio esquerdo, constatando lesão destrutiva na pirâmide do osso temporal, preenchida por substrato de densidade homogênea, e cápsula do labirinto significativamente destruída ao nível dos canais semicirculares. A imagem inferior apresenta um corte axial, com a destruição da face posterior da pirâmide, região anterior e

fundo[17]. Realizada a RM cerebral, demonstrada na FIGURA 16, verificou-se um aumento no volume de substrato de tecido mole na pirâmide do osso temporal[17].

Alguns trabalhos relatam a constatação de abcessos cerebrais decorrentes de otite média supurativa crônica, complicada pela presença de colesteatoma. Os abscessos cerebrais estão relacionados a altas taxas de morbidade e mortalidade associadas ao sistema nervoso central (SNC)[18]. A coexistência do colesteatoma, com quadros crônicos de otite média, gerando o comprometimento e destruição da barreira óssea que isola a cavidade auditiva das meninges, propicia a formação de acesso do SNC por bactérias. A correção cirúrgica da arquitetura da orelha destruída é fundamental tanto para a remoção de focos bacterianos residuais, como também prevenir infecção recorrente e novo abscesso[18]. Os casos devem ser adequadamente tratados com cefalosporina de terceira geração, como a ceftriaxona, escolhas no tratamento de abscessos cerebrais [10,18].

8 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Praticamente é pacífica a orientação de que o tratamento com maior probabilidade para resolução do colesteatoma é necessariamente cirúrgico, exceto em pessoas impossibilitadas de serem submetidas a procedimentos cirúrgicos, como idosos, ocasiões onde o colesteatoma é controlado somente por meio de limpezas periódicas, com a aspiração do conteúdo de descamativo, associado à antibióticoterapia[3,10].

De acordo com o estudo *"**Endoscopic management of Attic Cholesteatoma"*** [8]**,** basicamente existem duas técnicas para a abordagem cirúrgica do colesteatoma: a Timpanoplastia com canal para baixo (CWD – Channel Wall Down), também conhecida como técnica aberta, e a Timpanoplastia com canal para cima (CWU – Channel Wall Up), conhecida como técnica fechada[8,19,20,21].

O estudo mencionado defende que a CWD possibilita visualizar bem a doença, com boas chances de remoção completa e recorrência muito menos frequente. Sua desvantagem está na exigência de limpeza frequente e restrição do contato com água[8,19,20,21].

O estudo ***"The behavior of mastoidectomy cavites following modified radial mastoidectomy"*** [22], de forma mais explicativa, além de também valorizar a indicação cirúrgica pela técnica CWD na abordagem inicial, define a técnica como procedimento que estabelece a remoção de parte do tecido ósseo que envolve o conduto auditivo externo, realizando sua

“ampliação” e “remodelação anatômica”. O objetivo é obter o aumento da área do conduto a fim de que a abordagem cirúrgica do ouvido médio se torne mais nítida e acessível. Procedida a “ampliação” do conduto auditivo externa, diante a necessidade de uma nova intervenção cirúrgica futura, é possível que esta seja minimamente agressiva e invasiva. No entanto, como pode-se perceber, a anatomia e, consequentemente, a fisiologia do ouvido são alteradas, deixando-o altamente susceptível a processos infecciosos. Sendo assim, são necessárias consultas de rotina para limpeza, e restrições relacionadas ao contato com água, destinado a minimizar o risco de complicações[19,20,21,22].

Conclui-se que a CWD tem como vantagem ser um procedimento cirúrgico que estabelece a abordagem da mastoide em um único momento, criando-se uma neocavidade que permite a erradicação da doença no momento da cirurgia e melhor visualização no pós-operatório, facilitando o controle do colesteatoma em caso de recidiva, e controle de infecções[19,21].

No tocante à técnica CWU, ambos artigos mencionados acima, relatam que há como vantagem a preservação da anatomia do ouvido, porém, quase sempre ocorre a necessidade de um *second-look* após seis meses para a correção quanto a presença de doença residual[21]. A CWU evita complicações infecciosas resultantes de uma cavidade de drenagem instável, por pouco alterar a arquitetura do ouvido médio e mastóide. Seria a técnica de escolha no colesteatoma de orelha média, mas possui um risco de colesteatoma residual em torno de 10 a 40%[23]. Os autores afirmam que o uso da endoscopia diminuiu a morbidade da doença, proporcionando a melhor visualização dos focos de colesteatoma no intraoperatório, seja por CWD ou CWU. A cirúrgia assistida por endoscopia otimiza a utilização da CWU, considerando que nem mesmo a técnica CWD estrita é capaz de permitir a visualização de áreas ocultas[20,23,24].

Através da técnica endoscópica é possível buscar a erradicação minimamente invasiva do colesteatoma, permitindo a restauração e manutenção da aeração da cavidade auditiva[23]. É extremamente importante a preservação do tecido mastoide, podendo contribuir para a aeração da orelha média no pós operatório. A baixa ventilação e oxigenação da mucosa do sótão gera uma absorção progressiva de ar por parte desta, pois a ventilação passa a ser realizada exclusivamente através da tuba auditiva. Isto criaria uma pressão negativa no epitímpano, evento agressivo à região capaz de alterar a anatomia e fisiologia local, explicando o que poderia ser o substrato para a formação progressiva do colesteatoma[20,23,24,25].

A endoscopia é, no momento, a melhor ferramenta para permitir o acesso direto às áreas de cavidade do ouvido médio, ao proporcionar uma visão completa de toda cavidade[20,23,25].

As desvantagens da técnica endoscópica relacionam-se ao fato de ser uma técnica de uma mão só, necessita de maior habilidade do cirurgião, assim como o fato da mastoide não ser acessível pelo endoscópio e, quando esta é envolvida com colesteatoma, a utilização de uma técnica microscópica faz-se necessária. Por fim, por ser uma técnica nova, ainda é difícil se comprovar a eficácia, através de porcentagens, relacionando-se às demais técnicas[20].

A cirurgia endoscópica da orelha é sim uma alternativa enquanto método eficaz na busca pela erradicação do colesteatoma de ouvido médio. Ela permite a melhor visualização de áreas escondidas, melhores chances de preservação do tecido e acesso minimamente invasivo[23,24]. Ela também possibilita uma compreensão anatômica detalhada da região. Os resultados até então obtidos são comparados àqueles relatados pela utilização de técnicas microscópicas, em termos de recorrência ou patologia residual. Outras experiências são necessárias para confirmar os resultados[20,23,24,25].

Através da cirurgia otológica endoscópica, espera-se a abordagem da maioria dos espaços considerados de difícil acesso. A técnica endoscópica foi desenvolvida inicialmente como técnica para a erradicação minimamente invasiva do colesteatoma, preservando a cadeia ossicular sempre que possível, objetivando a extirpação completa da doença. O aprimoramento da técnica vem permitindo a extensão para toda a cavidade timpânica, como mínima agressão à mastóide[20,23, 24,25,26].

As abordagens endoscópicas podem garantir uma observação e uma exploração muito detalhadas da região da janela redonda, permitindo a identificação intra-operatória das estruturas a ela relacionadas. O conhecimento anatômico da região auxiliará a cirurgia, uma vez que a doença pode invadir estruturas não identificáveis por instrumentação de linha reta como o microscópio[26].

O estudo *"**Minimally Invasive Functional Approach for cholesteatoma surgery**"*[27], realizado com pacientes operados entre 1996-2008, por meio da técnica CWU associada a endoscopia e mastoidectomia, concluiu que não houve grandes diferenças na taxa de redução do colesteatoma residual (com endoscopia, 4% e sem endoscopia, 2%), havendo, entretanto, melhora significativa da audição. A técnica adotada incluiu a elevação da cápsula colesteatomatosa, onde o colesteatoma se encontra usualmente aderido à mucosa e osso

circundante, para remoção do próprio colesteatoma através da CWU e endoscopia. O objetivo era reduzir a taxa de doença residual, diminuindo o tamanho da abordagem cirúrgica e o *second-look*. Quando necessário, utilizou-se enxertos de cartilagem para cobrir eventuais defeitos no sótão ou reconstruir bolsas de retração da membrana timpânica. O endoscópio foi utilizado para visualizar recessos e retirá-los. O *second-look* foi realizado, quando necessário, para a extração de focos residuais. Realizou-se pelo menos um audiograma, um ano após a cirurgia, comparando-o com os valores pré-operatórios, para chegar às conclusões sobre os benefícios em relação à audição. A recorrência global surgiu entre 0,4 e 8,5 anos após a cirurgia (média de 2,1 anos). Concluiu-se que, com o passar dos anos, houve a tendência por substituição da CWD pela CWU e, posteriormente, com a utilização da endoscopia, havendo relativa queda nas taxas residuais e de recorrência[19,20,21,23,24,25,27].

O estudo ***"Effectiveness of MESNA on the succes of colesteatoma surgery"***[28], observou a eficácia da aplicação do medicamento MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonate) no intraoperatório. O MESNA, medicamento utilizado em pacientes submetidos a quimioterapia ou exames contrastados, objetivando contrapor os efeitos nefrotóxicos de quimioterápicos e contrastes, agiu, ao ser aplicado no ouvido médio, como um agente "muco lítico", destruindo as ligações de dissulfeto da matriz queratinizada que compõe o colesteatoma. Utilizou-se, como método, a avaliação de 141 pacientes submetidos à cirurgia para colesteatoma. Destes, em 46 aplicaram MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonate) no intra-operatório. Em 24 pacinetes utilizou-se a CWD, com taxa residual acometendo dois pacientes. Nos 22 pacientes restantes, submetidos à CWU, houve a constatação de apenas um colesteatoma residual. A taxa residual total foi de 6,5%, com a utilização do MESNA como tratamento adjuvante. Um grupo de 95 pacientes não foi submetido à aplicação do MESNA. Destes, dos 56 submetidos à CWD, nove apresentaram colesteatoma residual, enquanto que nos demais 39 pacientes, submetidos à CWU, oito apresentaram colesteatoma residual. Neste total que não foram submetidos à aplicação do MESNA, houve uma taxa residual de 17,9%. A conclusão é que as taxas de colesteatoma residual foram menores nas cirurgias com MESNA, reduzindo a porcentagem de epitélio residual, diminuindo assim a taxa de cirurgia de *second-look* [28].

O estudo ***"Epitympanoplasty with cartilage obliteration in the preservation of posterior canal wall: a technique for surgical treatment of attic cholesteatoma"***[29], realizado entre novembro de 2008 a novembro de 2010, com 138 pacientes com colesteatoma de sótão, chegou às mesmas conclusões que os estudos *"**Endoscopic management of Attic***

Cholesteatoma"[8] e ***"The behavior of mastoidectomy cavites following modified radial mastoidectomy"***[22], no tocante às vantagens e desvantagens das técnicas CWD e CWU, salientando os benefícios da utilização da oto-endoscopia, onde verificou-se diminuição da necessidade de *second-look*. Segundo este estudo, a epitimpanoplastia com obliteração da cartilagem e preservação da parede do canal posterior é uma forma eficaz e alternativa no tratamento do colesteatoma de sótão. Esta técnica é capaz de eliminar completamente o colesteatoma, ao passo que a cartilagem tem forte capacidade para resistir à infecção, impedindo a retração[8,9,19,20,22,21,29].

O estudo ***"Functional results after cholesteatoma surgery in an adult population using the retrograde mastoidectomy technique"***[20], apresenta a mastoidectomia retrógrada, também chamado de " *insideout mastoidectomy* " (OIM), como uma tentativa de combinar as vantagens dos procedimentos CWD e CWU. Nesta, a parede posterior do canal ósseo é removida parcialmente ou inteiramente para extirpação do colesteatoma. As conclusões obtidas convergiram para a defesa das vantagens e desvantagens das técnicas CWD e CWU. A depender do tamanho do defeito, a parede do canal é reconstruída usando osso, cartilagem, ou materiais durante o próprio procedimento. Concluiu-se, neste trabalho, que a combinação das vantagens dos procedimentos CWD e CWU, é capaz de fornecer, ao cirurgião, uma adequada visualização intra-operatória e, ao paciente, uma ótima audição pós-operatória, face à reconstrução óssea realizada por enxertos. No geral, a mastoidectomia retrógrada provou ser um procedimento seguro para a remoção do colesteatoma[9,19,20,21,30].

Durante a abordagem cirúrgica do colesteatoma, havendo comprometimento de cadeia ossicular, há indicação de remoção da parte comprometida[3]. A desvitalização do colesteatoma e de partes afetadas da cadeia ossicular, com seu reimplante com uso de prótese, consistem em uma terapêutica benéfica, destacando a necessidade de promover uma cavidade o mais asséptica possível, através da utilização de antibióticos de largo espectro, a fim de minimizar o reestabelecimento do tecido colesteatomatoso[3].

Quando os cirurgiões de ouvido encontram pacientes com doença de orelha crônica bilateral, são confrontados com decisões de tratamento desafiadoras. A maioria dos otorrinolaringologistas preferem realizar uma operação por dia, devido ao longo tempo de operação e ao risco de perda auditiva durante a cirurgia[31]. Podem haver inconveniências geradas pela dificuldade de audição durante o período pós-operatório imediato, devido a possível implicação vestibular pelos processos de cicatrização, e mudanças de sabor quando o nervo

corda do tímpano é lesionado durante a cirurgia. A maioria dos pacientes recuperam o senso de gosto após alguns meses, portanto, alguns cirurgiões propõem que a operação no lado contralateral deva ser adiada até que a função do paladar volte ao normal. Porém, estudos recentes apontam que a cirurgia bilateral simultânea de orelha média pode proporcionar bons resultados auditivos, reduzir custos e tempos de operação, como também baixa incidência de complicações em comparação com os dois procedimentos. Com base nestas considerações, fica a critério e segurança do otorrinolaringologista, a abordagem bilateral simultânea[31].

9 SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

O seguimento pós-operatório objetiva a identificação de colesteatomas residuais e recorrentes, em períodos variados após a realização da primeira cirurgia[3,19].

Os trabalhos "***Non-echo planar diffusion-weighted MRI increases follow-up accuracy after one-step step canal wall-down obliteration surgery for cholesteatoma*", "*Temporary removal of the posterior bony canal wall with reconstruction using microplate osteosynthesis in cholesteatoma surgery: a case series and description of the technique***" e "***The learning curve in revision cholesteatoma surgery***", salientam a importância da utilização da Ressonância Magnética (RM) para o diagnósticos de focos de colesteatoma residual e recorrente no pós-operatório[11,21,32]. Na ressonância magnética convencional, os artefatos condicionados pela interface ar/osso na região da mastóide, podem limitar bastante a utilização do exame. A sequência de difusão sem *ecoplanar* é uma alternativa na solução deste problema, por estar menos sujeita a este tipo de interferência, fornecendo imagens com maior resolução espacial, e com espessuras de corte mais finas, as quais permitem a detecção de colesteatomas de pequenas dimensões[32]. Os resultados demonstraram que a ressonância magnética sem *ecoplanar* (RMSE) é uma ferramenta valiosa e reprodutível para a avaliação clínica adequada[11,21,32]. Se o *follow-up* for baseado exclusivamente em exames clínicos, aumenta-se a chance da não identificação de colesteatomas residuais ou recorrentes. Conclui-se que o uso de RMSE é obrigatório para interpretação precisa de doença residual ou recorrente[11, 32]. Sugere-se que o exame clínico anual deve ser suplementado com o uso da RMSE, aos cinco e 10 anos após a cirurgia[10,24,32].

10 CONCLUSÃO

Partindo do princípio de que todo colesteatoma, por suas características teciduais, e por ser altamente invasivo através da anatomia do ouvido médio, o que dificulta seu tratamento

clínico, conclui-se que esta é uma doença cujo tratamento com maiores probabilidades de remissão do quadro é a abordagem cirúrgica.

Em relação ao diagnóstico, a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) é agora o exame mais valioso na avaliação dos pacientes com colesteatoma no pré-operatório.

Observa-se que, com o passar dos anos, houve a tendência por substituição da CWD pela CWU e, posteriormente, a associação com a utilização da endoscopia, havendo uma queda na incidência do colesteatoma residual e de sua recorrência, bem como, obtendo melhores resultados também em relação à recuperação da acuidade auditiva no pós-operatório.

O tratamento cirúrgico do colesteatoma ainda é uma questão controversa. A instrumentação endoscópica, as técnicas e o conhecimento melhoraram consideravelmente nos últimos anos, acreditando-se que no futuro as técnicas cirúrgicas endoscópicas ganharão cada vez mais importância na cirurgia otológica[26,31].

Paralelo ao tratamento cirúrgico, observou-se em trabalhos experimentais, que as taxas de colesteatoma residual foram menores nas cirurgias com a utilização do MESNA, reduzindo a porcentagem de epitélio residual, diminuindo assim a taxa de cirurgia de *second-look*, vindo a ser uma nova alternativa terapêutica, apesar da baixa adoção prática principalmente em nosso meio.

Ainda em fase experimental, novas técnicas vêm sendo desenvolvidas, para combinar as vantagens dos procedimentos CWD e CWU, objetivando fornecer, ao cirurgião, uma adequada visualização intra-operatória e, ao paciente, uma ótima audição pós-operatória.

Por fim, em relação ao seguimento pós-operatório, conclui-se que o uso da ressonância magnética sem *ecoplanar* é obrigatório para a constatação precisa de eventual doença residual ou recorrente.

11 ANEXO

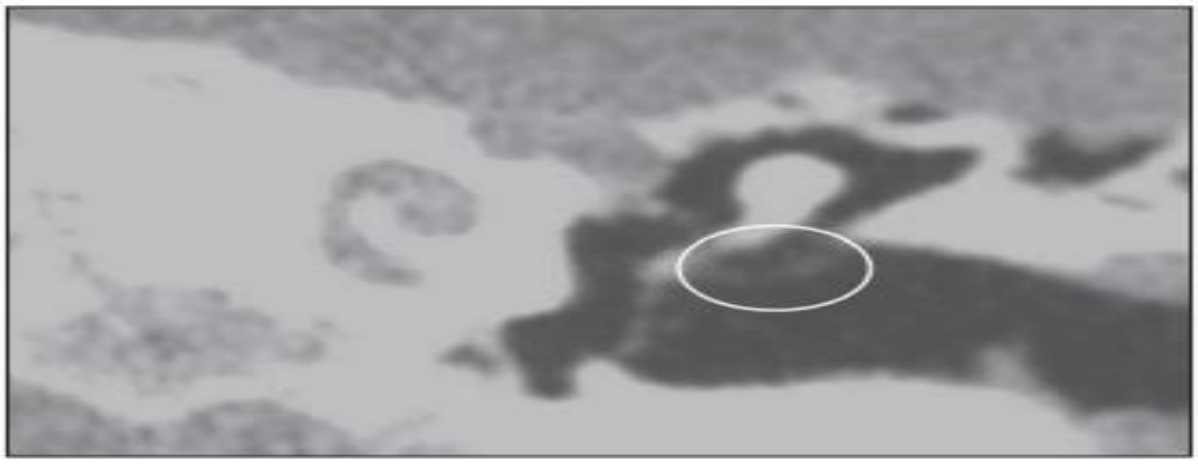


FIGURA 1. TCAR em corte coronal do ouvido médio esquerdo[6]

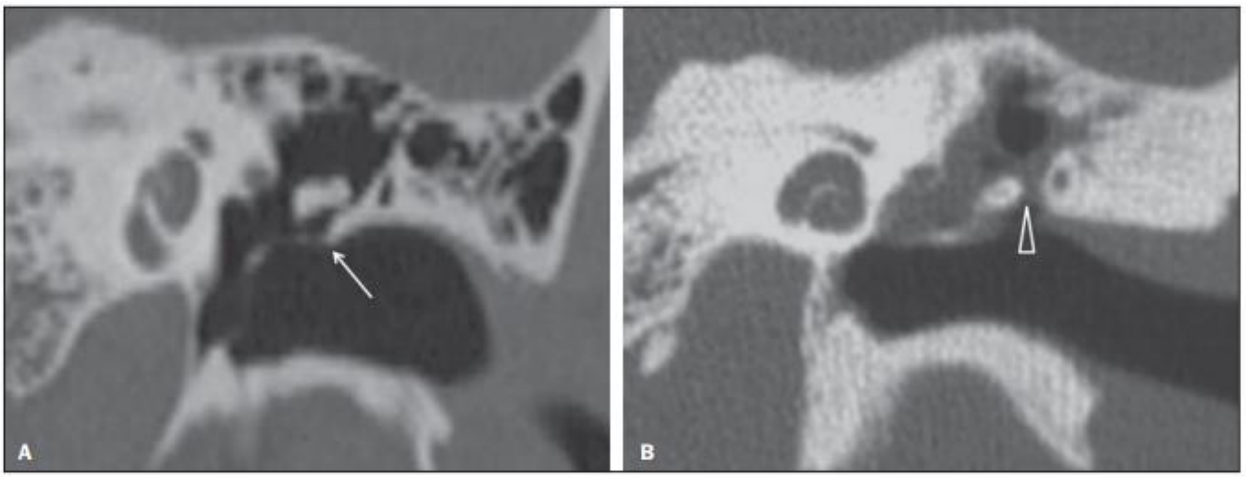


FIGURA 2. TCAR em corte coronal do ouvido médio esquerdo[6]

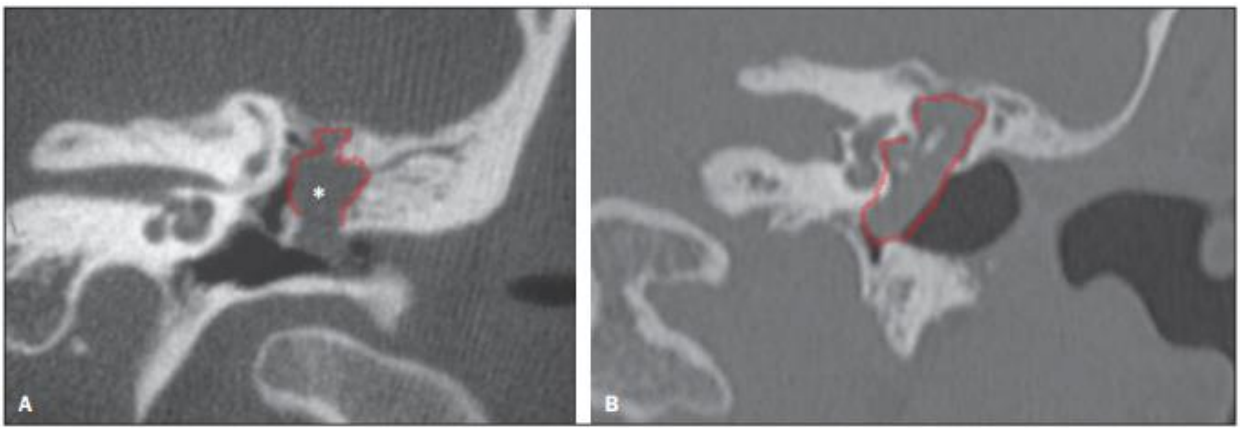


FIGURA 3. TCAR em corte coronal do ouvido médio esquerdo[6]

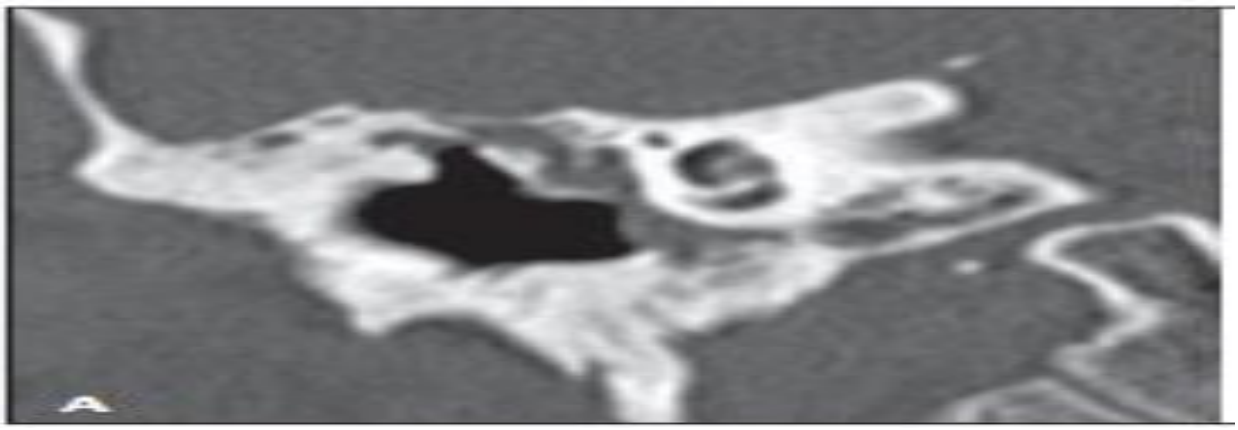


FIGURA 4. TCAR de ouvido médio esquerdo[6]

FIGURA 5. RM em corte axial, em sequência T1 pós-contraste tardio[6].

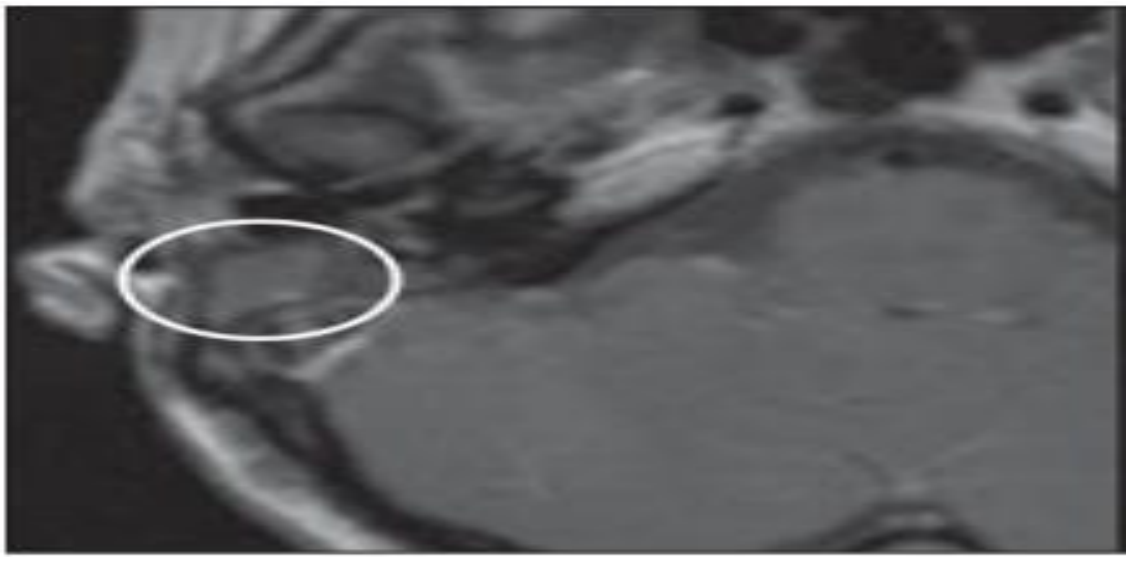


FIGURA 6. RM em corte axial, em sequência T1 pós-contraste tardio[6].

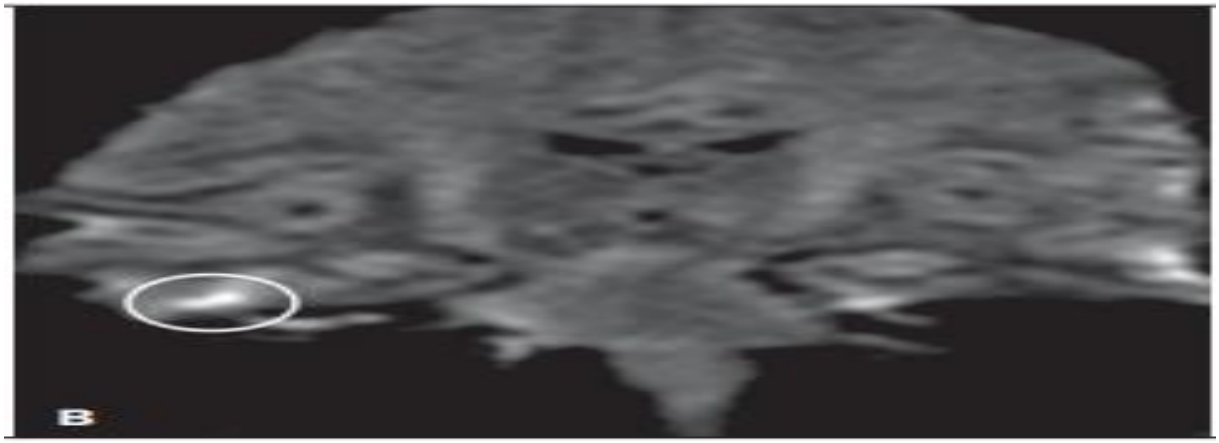


FIGURA 7. Imagem de RM com sequência ecoplanar (EPI), em corte coronal[6].

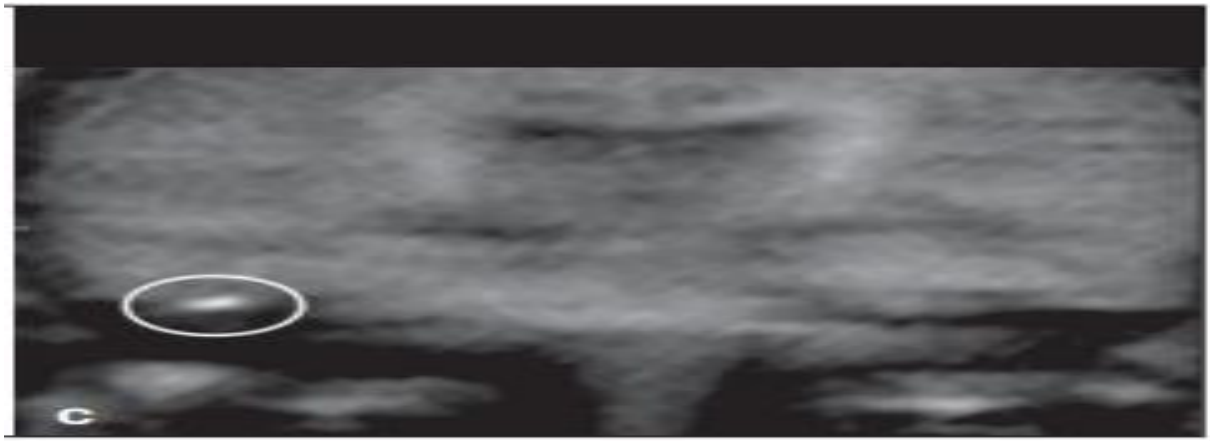


FIGURA 8. Imagem de RM, corte coronal, em sequência não ecoplanar (RMSE)[6].

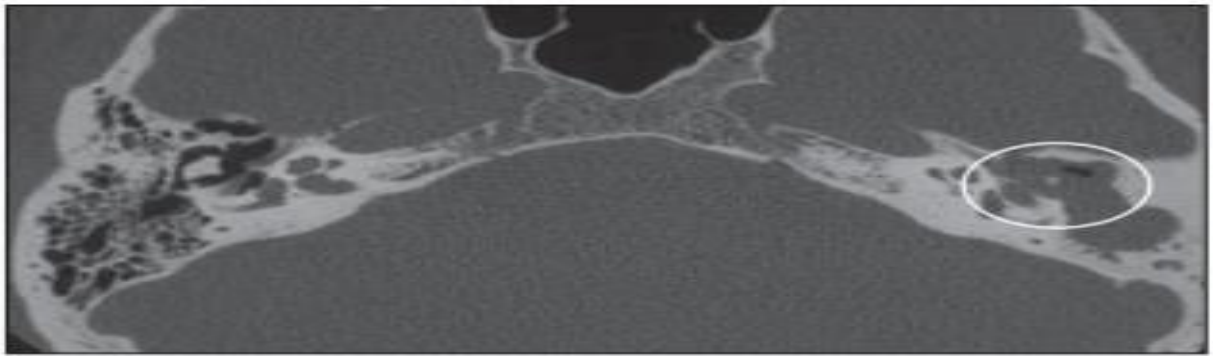


FIGURA 9. Imagem de TCAR em corte axial[6].

FIGURA 10. (A) TCAR em corte coronal do ouvido médio. (B) RM em corte coronal[6].

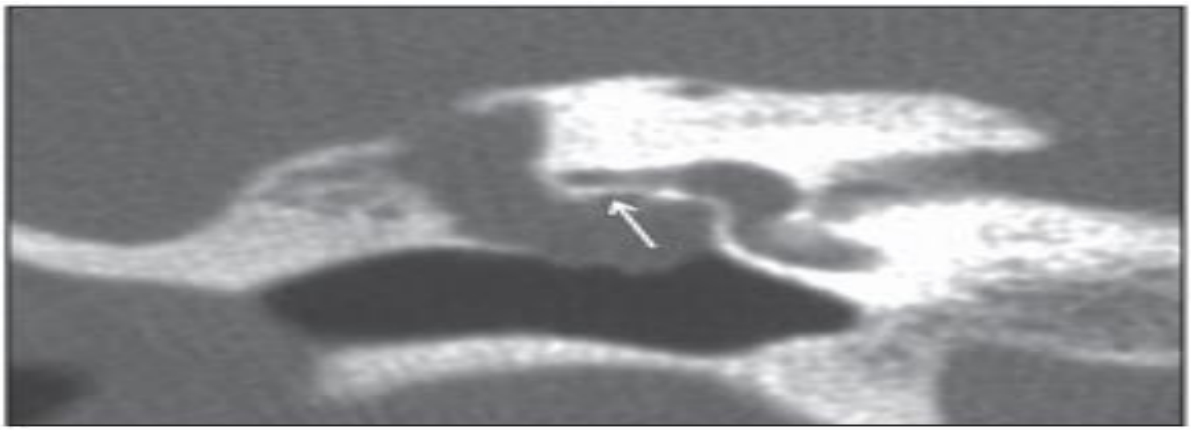


FIGURA 11. TCAR em corte coronal[6].

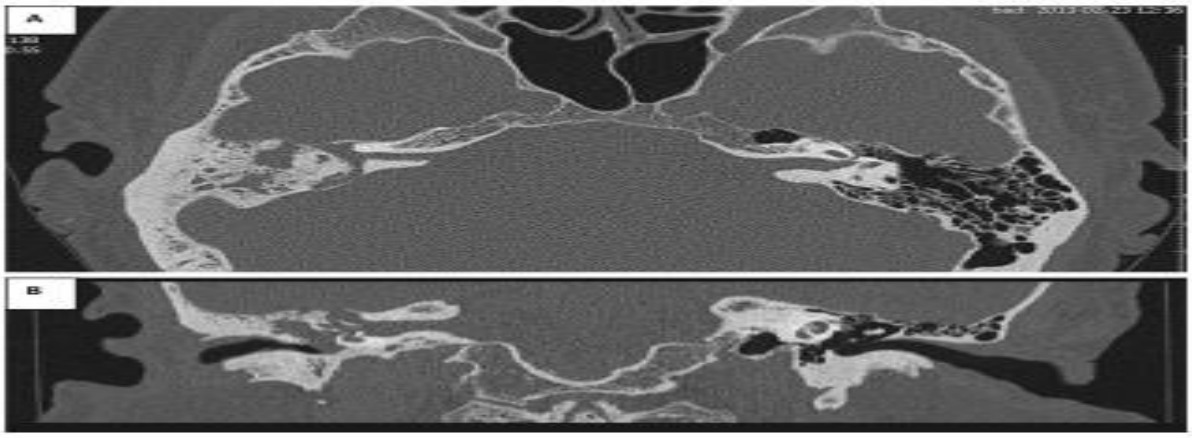


FIGURA 12.(A) TC corte axial. (B) TC corte coronal (FIGURA 12B)[14].

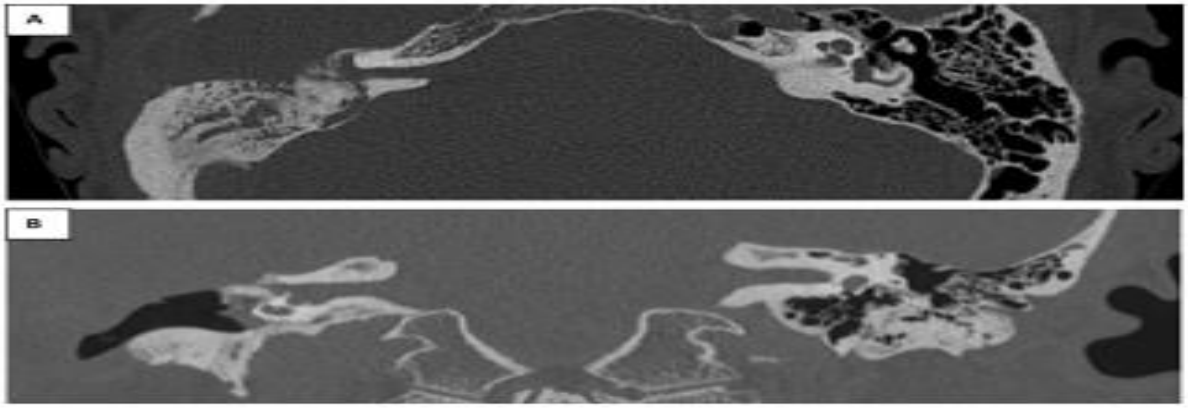


FIGURA 13. (A)TC axial. (B) TC coronal[14].

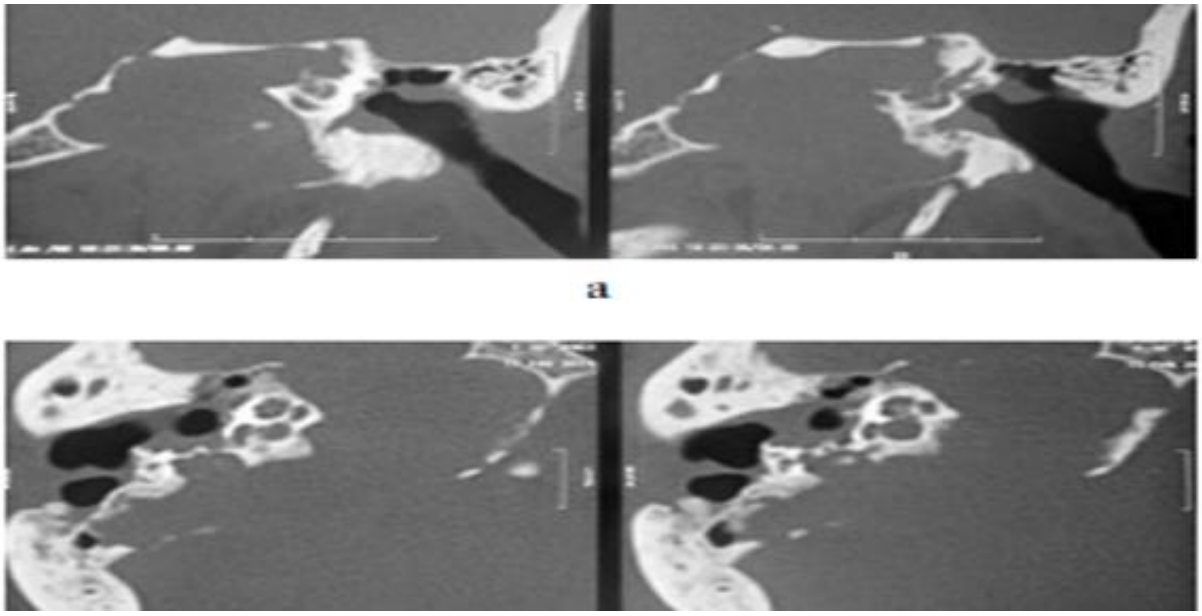


FIGURA 15. TCAR de osso temporal[17].

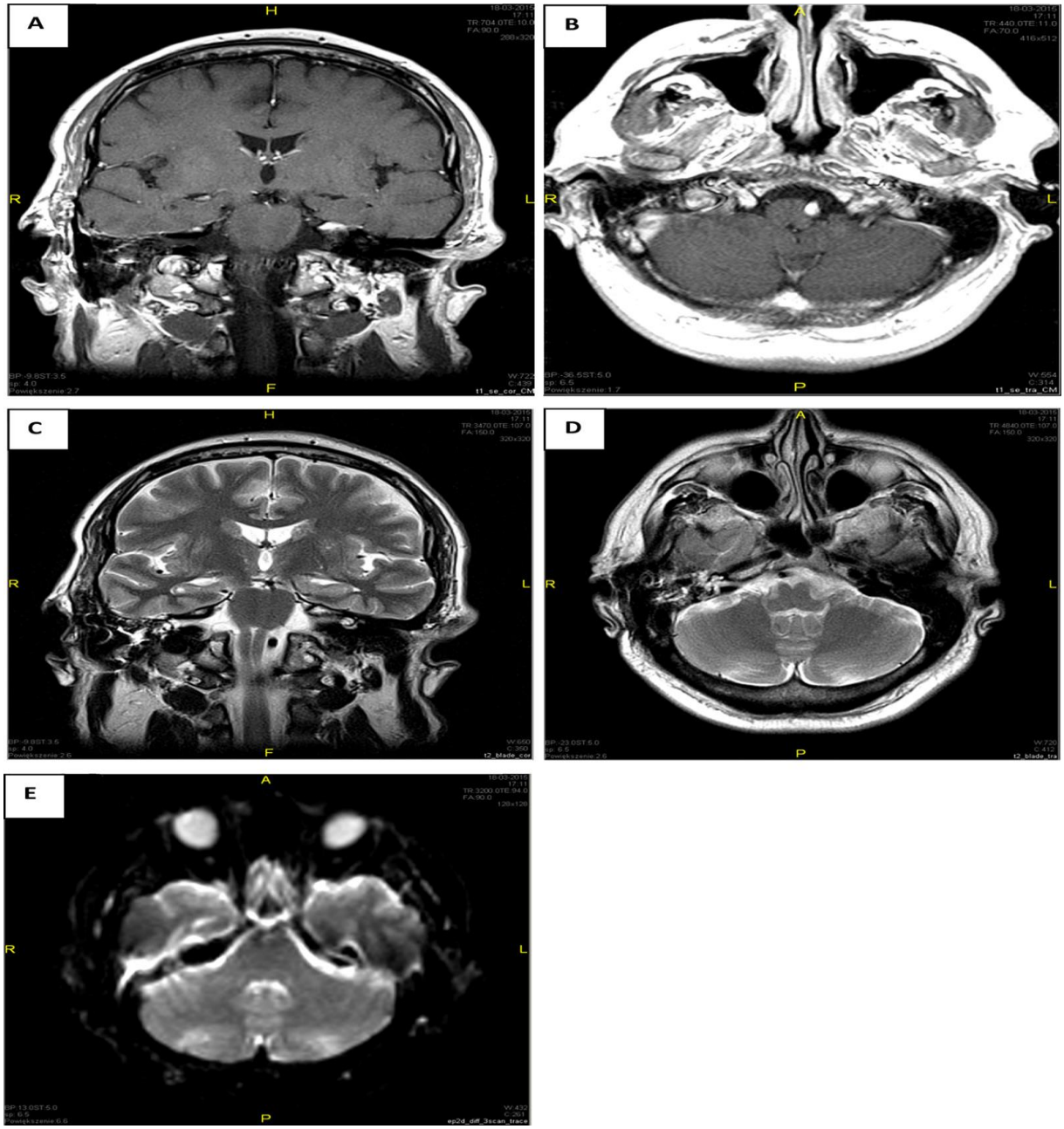


FIGURA 14. RM pós-gadolínio (E), T1 pós-gadolínio (A, B) e T2 (C, D) [14].

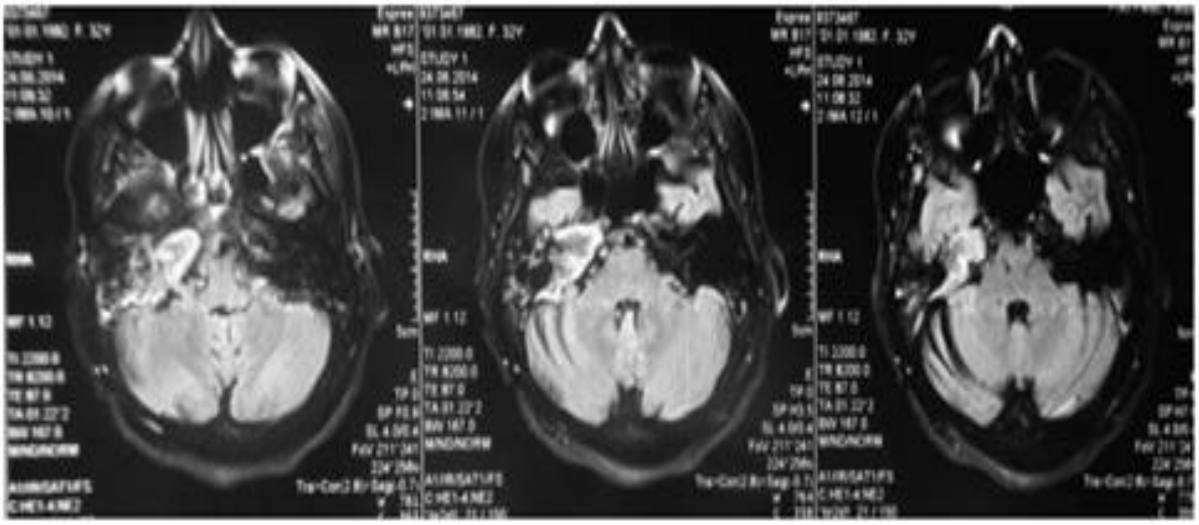


FIGURA 16. RM cerebral[17].

12 REFERÊNCIAS

- Choi SA, Kang HM, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Analysis of differences in facial nerve dehiscence and ossicular injury in chronic otitis media and cholesteatoma. Acta otolaryngol. 2014;134(5):455-461.

- Dornelles C, Costa SS, Meurer L, Schweiger C. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(4):536-546.

- Masanta WO, Hinz R, Zautner AE. Infectious Causes of Cholesteatoma and Treatment of Infected Ossicles prior to Reimplantation by Hydrostatic High-Pressure Inactivation. BioMed Res Int. 2015;2105:ID 761259.

- Olszewska E, Rutkowska J, Özgirgin N. Consensus-based recommendations on the definition and classification of cholesteatoma. J Int Adv Otol. 2015;11(1):81-87.

- Mileshina NA, Kurbatova EV. Cholesteatoma of the external and middle ear in the childhood. Vestn otorinolaringol. 2015;1:25-7.

- Ávila AFA, Aburjeli BOM, Moreira W, Motta EGPC, Ribeiro MA, Diniz RLFC. Avaliação por imagem dos colesteatomas da orelha média: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2013;46(4):247–251.

- Kim YH, Lee SH, Jung DJ. Neuroendocrine adenoma of the middle ear confused with congenital cholesteatoma.Braz j otorhinolaryngol. 2014;80(2):180-181.

- Marchioni D, Villari D, Mattioli F, Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Presutti L. Endoscopic management of attic cholesteatoma: a single-institution experience. Otolaryngol Clin North Am. 2013;46(2):201-209.

- Louw L. Acquired cholesteatoma: summary of the cascade of molecular events. J Laryngol Otol. 2013;127(06):542-549.

- Quintanilha RFA, Pereira SB. Otite Média Crônica Colesteatomatosa. In: Caldas Neto S, Mello Júnior JF, Martins RHG, Da Costa SS (Ed.). Tratado de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervicofacial, volume II: otologia e otoneurologia. ABORL CCF. São Paulo: 2011.2.ed.cap.12.

- Stankovic, M. The learning curve in revision cholesteatoma surgery. Am j otolaryngol. 2013;34(1):65-71.

- L.C. Junqueira, José Carneiro. Histologia Básica Texto e Atlas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.12ª.ed.cap.23.p.40-461.

- Sayles M, Kamel HA, Fahmy FF. Operative management of external auditory canal cholesteatoma: case series and literature review. J Laryngol Otol. 2013;127(09):859-866.

- Dzaman K, Tomaszewska M, Krzeski A, Zagor M. Non-classical presentation of congenital cholesteatoma as cerebrospinal fluid rhinorrhea – Case report and systematic review of the literature. Neurol Neurochir Pol. 2015;49(3):183-188.

- Katsura H, Mishiro Y, Adachi O, Ogino K, Daimon T, Sakagami M. Long-term deterioration of bone-conduction hearing level in patients with labyrinthine fistula. Auris Nasus Larynx. 2014;41(1):6-9.

- Nguyen KH, Suzuki H, Ohbuchi T, Wakasugi T, Koizumi H, Hashida K, et al. Possible participation of acidic pH in bone resorption in middle ear cholesteatoma. Laryngoscope. 2014;124(1):245-250.

- Garov EV, Zelenkova VN, Zelenkov AV, Mit'kovskiĭ SV. The surgical treatment of cholesteatoma of the pyramid of the temporal bone. Vestn otorinolaringol. 2015;80(3):57-60.

- Parha E, Alalade A, David K, Kaddour H, Degun P, Namnyak S. Brain abscess due to Trueperella bernardiae. Br J Neurosurg. 2015;29(5):728-9.

- Edfeldt L, Strömbäck K, Kinnefors A, Rask-Andersen H. Surgical treatment of adult cholesteatoma: long-term follow-up using total reconstruction procedure without staging. Acta otolaryngol. 2013;133(1):28-34.

- Minovi A, Venjacob J, Volkenstein S, Dornhoffer J, Dazert S. Functional results after cholesteatoma surgery in an adult population using the retrograde mastoidectomy technique. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(3):495-501.

- Van der Gucht K, Van Rompaey V, Vanderveken O, Van de Heyning P, Claes J. Temporary removal of the posterior bony canal wall with reconstruction using microplate osteosynthesis in cholesteatoma surgery: a case series and description of the technique. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(6):1497-1503.

- Thiel G, Rutka JA, Pothier DD. The behavior of mastoidectomy cavities following modified radical mastoidectomy. Laryngoscope. 2014;124(10):2380-2385.

- Lima TO, Araújo TF, Soares LCA, Testa JRG. The impact of endoscopy on the treatment of cholesteatomas. Braz j otorhinolaryngol. 2013;79(4):505-511.

- Tarabichi M, Nogueira JF, Marchioni D, Presutti L, Pothier DD, Ayache S. Transcanal endoscopic management of cholesteatoma. Otolaryngol Clin North Am. 2013;46(2):107-130.

- Levy LL, Jiang N, Smouha E, Richards-Kortum R, Sikora AG. Optical imaging with a high-resolution microendoscope to identify cholesteatoma of the middle ear. Laryngoscope. 2013;123(4):1016-1020.

- Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Pothier DD, Rubini A, Presutti L. The round window region and contiguous areas: endoscopic anatomy and surgical implications. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(5):1103-12.

- Hanna BM, Kivekäs I, Wu YH, Guo LJ, Lin H, Guidi J, et al. Minimally invasive functional approach for cholesteatoma surgery. Laryngoscope. 2014;124(10):2386-2392.

- Kalcioglu MT, Cicek MT, Bayindir T, Ozdamar OI. Effectiveness of MESNA on the success of cholesteatoma surgery. Am j otolaryngol. 2014;35(3):357-361.

- Liu Y, Sun J, Zhao D, Lin Y. Epitympanoplasty with cartilage obliteration in the preservation of posterior canal wall: a technique for surgical treatment of attic cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(5):939-946.

- Ng JH, Zhang EZ, Soon SR, Tan VYJ. Pre-operative high resolution computed tomography scans for cholesteatoma: Has anything changed? Am j otolaryngology. 2014;35(4):508-513.

- Kim CW, Lee JS, Park CH, Kwon SY, Kim DK, Lee JH. Comparison of sequential same-day middle ear surgeries: bilateral mastoidectomy, unilateral mastoidectomy with contralateral tympanoplasty, and bilateral tympanoplasty. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(6):1395-402.

- Edfeldt L, Strömbäck K, Danckwardt-Lilliestrom N, Rask-Andersen H, Abdsaleh S, Wikström J. Non-echo planar diffusion-weighted MRI increases follow-up accuracy after one-step step canal wall-down obliteration surgery for cholesteatoma. Acta otolaryngol. 2013;133(6):574-583.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS
UNIFESO

Urolitíase na Gravidez: Uma Revisão Sistemática

Urolithiasis in pregnancy: a systematic review

Vitor Vinicius Tucunduva

Trabalho apresentado como requisito

para obtenção de grau em medicina no

Centro Universitário Serra dos Órgãos

– UNIFESO – 2017

Orientador: Prof. Carlos Pereira Nunes

Teresópolis – RJ

2017

RESUMO

Introdução: Em função da elevada predisposição da mulher gestante em formar cálculos renais, o diagnóstico de urolitíase durante a gestação é frequente. O cálculo ureteral representa a maior causa de dor abdominal não obstétrica. As alterações ocasionadas pelo útero gravídico mascaram os sinais e sintomas da cólica nefrética, e durante a avaliação diagnóstica deve-se ponderar os efeitos da radiação sobre o feto. Desse modo, o diagnóstico e tratamento tornam-se um grande desafio durante a gravidez. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo realizar uma breve revisão acerca dos aspectos fisiopatológicos da urolitíase durante a gestação, com ênfase no manejo diagnóstico e terapêutico desta condição. **Métodos:** Uma revisão literária foi realizada utilizando-se os portais de pesquisas virtuais que incluem: Pubmed, BVS, LILACS e UPTODATE. Os descritores utilizados para realizar a busca foram: (1) complicações na gravidez; (2) nefrolitíase; (3) urolitíase; (4) cólica renal. Foram selecionados 18 artigos, os quais serviram de base para a elaboração dos tópicos envolvidos neste estudo. **Conclusões:** Embora seja rara a sua ocorrência, a urolitíase durante a gravidez constitui um quadro clínico de complexidade relativamente alta. O manejo desta situação é um tanto desafiador, pois o padrão-ouro para diagnóstico e tratamento são ambos associados a riscos para o feto. A Ultrassonografia é, sem dúvida, o exame de escolha para avaliação destas pacientes, porém pode mostrar-se inconclusiva. A RNM e a TC de baixa dosagem aparecem como alternativas aceitas para melhor avaliação nestes casos. O tratamento de escolha deve ser sempre expectante. Caso esta opção seja falha ou sinais de infecção se mostrarem evidentes, a intervenção torna-se necessária. Uma avaliação multidisciplinar se mostra necessária devido à alta complexidade desta condição clínica.

Descritores: complicações na gravidez; nefrolitíase; urolitíase; cólica renal.

ABSTRACT

Introduction: Based on high predisposition of pregnant women in forming renal stones, the diagnoses of urolithiasis during pregnancy is frequent. The ureteral stone represent the major cause of non-obstetric abdominal pain. The changes caused by pregnant uterus covers-up the signs and symptoms of renal colic, and through the diagnosis evaluation must be considered the effects of radiation on the fetus. Therefore, the diagnosis and treatment become a big challenging during the pregnancy. **Aims:** This study aims to brief review physiopathological aspects of urolithiasis during the pregnancy, focusing on diagnosis and treatment management of this condition. **Methods:** A literary review was realized by using virtual research portals which includes: Pubmed, BVS, LILACS and UPTODATE. The keywords used on this research were: (1) pregnancy complications; (2) nephrolithiasis; (3) urolithiasis; (4) renal colic. Eighteen Articles were selected, which supported the elaboration of the topics related in this study. **Conclusions:** Although it rarely occur, urolithiasis during pregnancy represent a high complex clinical condition. The management of this situation is quite challenging, since the gold-standard of diagnosis and treatment are both associated to risks to the fetus. Ultrasonography is, with no doubt, the choice of evaluation for these patients, however may be inconclusive. The NMR and CT with low dosage are showing-up as acceptable alternatives for best evaluation in these cases. The choice of treatment should always be expectant. In case of failure or signs of infection, an intervention turns necessary. A multidisciplinary evaluation is necessary because of the high complexity of this clinical condition.

Key words: pregnancy complications; nephrolithiasis; urolithiasis; renal colic.

1. INTRODUÇÃO

A urolitíase é uma condição que pode ser definida como a formação de cálculos dentro do sistema urinário. Em função da elevada predisposição da mulher gestante em formar estes cálculos, o diagnóstico de urolitíase durante a gestação é frequente. O cálculo ureteral representa a maior causa de dor abdominal não obstétrica, o que requer hospitalização na grande maioria das vezes [1,2,3,4]. Contudo, apenas o diagnóstico da presença do cálculo sem qualquer queixa da paciente não requer tratamento.

A cólica renal e suas complicações no período gestacional são incomuns, ocorrendo em 1:200 até 1:2000 mulheres segundo Korkes et al [5]. Apesar das alterações anatômicas e fisiológicas no trato urinário durante a gravidez, a gestante não apresenta incidência de cálculos superior a de uma mulher não grávida [2,6,7].

A ocorrência de cálculos em ambos os rins, tanto direito quanto esquerdo, possuem frequência iguais, e cálculos ureterais parecem ocorrer com frequência duas vezes maior do que os renais [8]. Mulheres multíparas parecem ser acometidas com maior frequência que as primíparas numa relação em torno de 3:1 [6,8]. Aparentemente 80-90% das pacientes apresentam o quadro do segundo trimestre em diante, e raramente durante o primeiro trimestre [8]. Segundo Lopes et al [2], alguns estudos evidenciaram que mulheres que manifestaram cólica nefrética durante a gestação apresentaram uma maior incidência de complicações, que incluem parto pré-termo e ruptura prematura das membranas ovulares.

As alterações ocasionadas pelo útero gravídico mascaram os sinais e sintomas da cólica nefrética [1], e durante a avaliação diagnóstica deve-se ponderar os efeitos da radiação sobre o feto [2]. A ultrassonografia é amplamente usada como primeira escolha para avaliação destas pacientes, devido tanto a sua baixa exposição à radiação quanto ao seu custo efetivamente baixo [6,7]. Alternativas complementares podem ser a ressonância nuclear magnética e a tomografia com protocolo de baixa emissão de radiação.

O tratamento deve ser sempre expectante, e caso seja falho ou surjam sinais de infecção, a intervenção é necessária. Felizmente até 80% das pacientes com cálculo renal sintomático conseguem expeli-lo com o tratamento conservador [7,8]. Uma abordagem multidisciplinar é necessária para o correto manejo destas pacientes, devendo incluir profissionais das áreas de urologia, obstetrícia, anestesiologia e radiologia [8].

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

Este trabalho tem como objetivo realizar um revisão sobre o manejo diagnóstico e terapêutico da urolitíase durante o período gestacional.

2.2 Objetivos secundários

Revisar aspectos fisiopatológicos da urolitíase na gestação.

3. MÉTODOS

Uma revisão literária foi realizada utilizando-se os portais de pesquisas virtuais que incluem: Pubmed, BVS, LILACS e UPTODATE. Os descritores utilizados para realizar a busca foram: (1) complicações na gravidez; (2) nefrolitíase; (3) urolitíase; (4) cólica renal. Foram selecionados 18 artigos, os quais serviram de base para a elaboração dos tópicos envolvidos neste trabalho.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Alterações fisiológicas do trato urinário durante a gestação

A gestação, isoladamente, não é um condição que induz à formação de cálculos, porém neste período ocorrem situações que predispõem a formação dos mesmos, pois ocorrem alterações anatômicas e fisiológicas em todo o trato urinário [6].

Poderá ocorrer estase urinária, que é um provável resultado da influência da progesterona que relaxa a musculatura e reduz a peristalse do ureter [6,7,8], e da própria compressão do trato urinário pelo útero gravídico no final da gravidez [1,2,5,6,7,10]. Hidronefrose fisiológica ocorre em até 90% das mulheres grávidas e pode persistir por até seis meses após o parto. Isto pode acarretar em estase urinária, que por sua vez é um importante fator de risco para o surgimento de nefrolitíase. Dilatação pielocalicial de até 2cm é normal na gestação [5,6,10].

Também ocorre eliminação de cálcio urinário elevada, devido a um aumento de reabsorção intestinal desta substância, influenciada pela produção de 1,25diidroxivitamina D pela placenta [1,2,5,8,10]. A reabsorção tubular de cálcio também encontra-se diminuída devido à redução do paratormônio circulante. O débito cardíaco apresenta-se aumentado, o que favorece um aumento na taxa de filtração glomerular de até 65% e eleva as concentrações de ácido úrico, cálcio, sódio e oxalato na urina, predispondo a formação de cálculos [5,6]. Um aumento no pH urinário ocorre durante este período, o que é típico da gestação.

Acredita-se que a elevação do pH urinário associado à hipercalciúria são os fatores que mais favorecem a supersaturação da urina com a consequente formação de cálculos [2].

Apesar de todas estas alterações, de um modo geral o risco de formação de nefrolitíase é similar tanto em mulheres grávidas quanto em não-grávidas [1,6]. Acredita-se que isto ocorra devido a um aumento na excreção urinária de fatores inibidores da litogênese, como o citrato, magnésio e uma glicoproteína chamada nefrocalcina, que juntas contribuem para a alcalinização da urina [5]. Aparentemente estes efeitos positivos e negativos na gênese dos cálculos se contrabalanceiam, o que pode explicar a incidência relativamente igual nas duas populações.

Segundo Meher et al [6], tanto a população grávida quanto a não-grávida são acometidas prevalentemente por cálculos de cálcio. Entretanto, o que difere entre elas é que a população gestante possui em sua maioria, cáculos formados por fosfato de cálcio, enquanto que na população em geral é por oxalato de cálcio. Esta mudança é resultado das alterações urinarias associadas ao aumento do pH urinário durante o período gestacional.

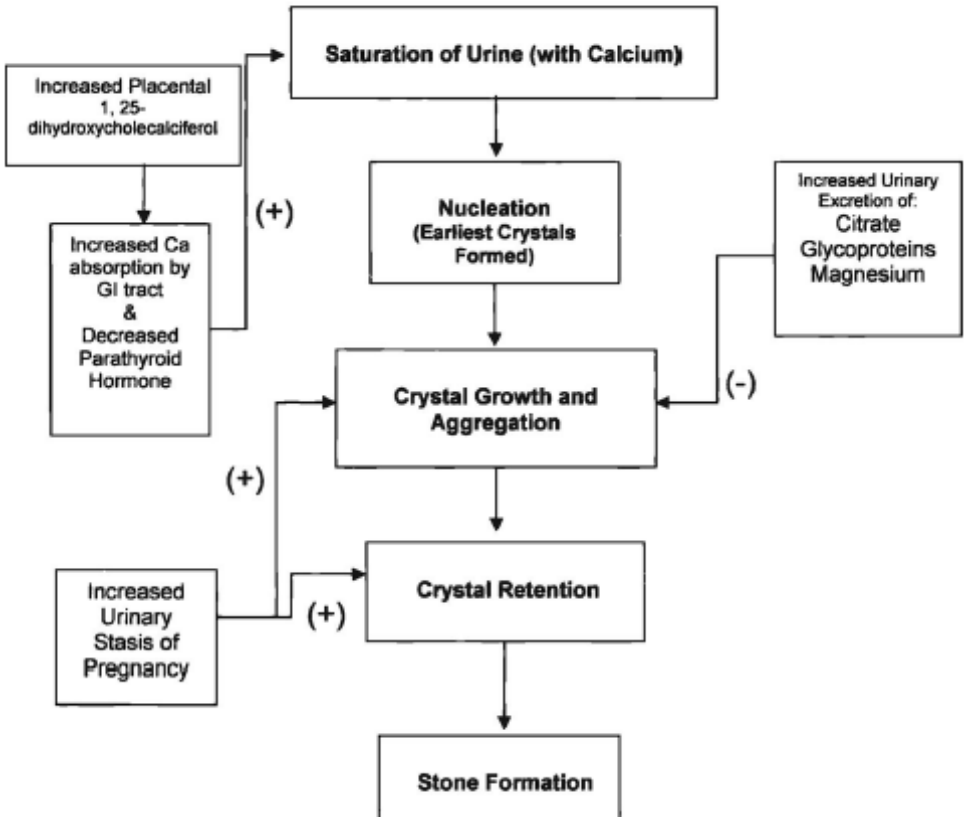


Figura 1 – Mecanismo de formação de cálculos renais durante a gestação [11].

4.2 Incidência

A nefrolitíase acomete até 10% da população em algum momento da vida [9], e acredita-se que esta taxa tem crescido nos últimos anos devido a uma série de fatores ambientais, como a mudança no padrão dietético e o aumento da prevalência de comorbidades como diabetes e obesidade [12].

A cólica renal durante o período gestacional ocorre na incidência de 1:200 até 1:2000 mulheres [5,6]. Apesar de uma maior predisposição da gestante em formar cálculos, a sua incidência se mostra semelhante a de uma mulher não grávida. De acordo com Cormier et al [11], embora a litíase renal possa acometer mulheres de idades variadas durante o período gestacional, a idade média da ocorrência do quadro é de 26,6 anos.

Mulheres multíparas são acometidas com maior frequência, na relação de 3:1, quando comparadas às primíparas. Cerca de 80-90% das pacientes apresentam o quadro após o primeiro trimestre de gestação, e raramente durante este período [8,13].

De acordo com Ortiz et al [1], a alta ingestão proteica típica de países industrializados, pode estar relacionada com o aumento da excreção urinária de ácido úrico e cálcio, o que contribui com a litogênese.

4.3 Clínica

A abordagem das pacientes com suspeita de litíase renal deve se iniciar com uma boa anamnese e exame físico. História pertinente a dieta, litíase prévia e histórico familiar devem ser levados em conta.

O quadro clínico tipicamente se apresenta com dor abdominal ou em flancos, que pode ocorrer em até 85%-100% dos pacientes. Em até 90% das pacientes, a clínica se manifesta durante o segundo e terceiro trimestre de gestação [3,8,11,13]. A ocorrência de cálculos em ambos os rins, tanto direito quanto esquerdo, possuem frequência iguais, e cálculos ureterais parecem ocorrer com frequência duas vezes maior do que os renais [8]

Disúria e polaciúria são comuns e podem estar associados, principalmente, com a migração do cálculo para porções inferiores do trato urinário. Também pode ocorrer franca hematúria, apesar da hematúria microscópica ser a forma mais comum de apresentação. Outros sintomas inespecíficos, como náuseas e vômitos possuem apresentação frequente [4,14,15].

Segundo Meher et al [6], cálculos renais podem frequentemente se apresentar com clínica semelhante ao parto pré-maturo ou contrações uterinas, e durante um estudo foi evidenciado que até 28% das paciente foram diagnosticadas erroneamente como a causa da dor abdominal sendo devido a apendicite aguda, diverticulite aguda ou descolamento prematuro de placenta [6,8]. O diagnóstico diferencial com estas condições deve ser realizado com cautela.

4.4 Diagnóstico

Devido a incidência notável de erro diagnóstico com outras causas de dor abdominal durante a gravidez, o diagnóstico definitivo de urolitíase neste período é primordialmente estabelecido através da detecção dos cálculos por exames de imagem.

Na população não grávida, a tomografia computadorizada não contrastada é o método de escolha para o diagnóstico de cálculo renal. Porém, por este exame emitir radiação ionizante relativamente alta, ele geralmente é evitado na gravidez por seu potencial risco de teratogenicidade principalmente durante o primeiro trimestre [3,5,6,11,12]. Para possibilitar o seu uso neste contexto, protocolos que visam utilizar baixa dosagem de radiação foram elaborados, o que manteve as taxas de sensibilidade e especificidade elevadas (>95%) com exposição fetal estimada em 7 – 13,7 mGy [2,6].

Os riscos da exposição ionizante durante o diagnóstico na gestação, dependem da idade gestacional do feto e também da dose de radiação administrada [2,6].

O risco de mutação genética ainda não foi associado a nenhum nível de radiação. Segundo o Colégio Norte-Americano de Obstetrícia, a exposição de mulheres gestantes à radiação inferior a 50mGy não se mostrou maléfica para o feto [2,3,8,9]. Mesmo embora estudos realizados tanto em humanos quanto em animais tenham evidenciado a segurança destas doses de radiação, existe uma pequena chance, teoricamente, de haver mudanças bioquímicas e funcionais no organismo fetal [8].

Ecografia	-
Ressonância Magnética	-
Radiografia simples do ap. Urinário	1,4 – 4,2
Urografia Endovenosa	4 – 6
TC abdomino-pélvica	7 – 49
Cintilografia Renal	0,2 – 4
Fluoroscopia	15 – 20 / minuto

Tabela 1 – Exposição fetal estimada (mGy) por procedimento [2].

Contrastes à base de iodo e gadolínio cruzam a barreira placentária, e por isso podem afetar o feto. Embora efeitos mutagênicos ou teratogênicos ainda não foram evidenciados, exposições à contrastes iodados podem suprimir a função tireoidiana do feto [6].

A ultrassonografia renal continua sendo o exame de escolha durante a investigação de nefrolitíase em gestantes [13]. Embora tenha especificidade de 86%, possui sensibilidade de apenas 34%. Se após este exame o diagnóstico permanecer indefinido, o ultrassom transvaginal pode ser utilizado na tentativa de visualização de cálculos distais [6,7,9,11,12].

A ressonância magnética apresenta-se como alternativa para o diagnóstico durante a gestação, devido a não exposição à radiação ionizante [1,2]. Contudo, sua sensibilidade para demonstração de cálculo também é baixa, excetuando-se aqueles de grande volume. É também um exame de custo elevado. Apesar destas dificuldades, a ressonância magnética pode demonstrar sinais indiretos da presença de cálculos, como uma falha de enchimento no ureter. Também é possível diferenciar a hidronefrose fisiológica da obstrutiva, através da visualização de sinais como edema ou liquido perirrenal e espessamento da parede do ureter [1,2,3,6,9]. Aparentemente é um exame de uso seguro durante a o período gestacional.

De qualquer forma, os estudos de imagem que não utilizam radiação devem sempre ser utilizados como primeira linha. Já os que utilizam radiação ionizante, quando indispensáveis, devem ser utilizados com baixa dose. Portanto, estabelecidos os riscos, o ultrassom e a ressonância magnética são os métodos de escolha para a investigação imagiológica [3].

Os valores preditivos positivos para TC, RNM e USG são, respectivamente, de 95,8%, 80% e 77% [9]. Sendo assim, a USG renal deve ser usada como primeira linha. Se os achados não forem diagnósticos, métodos alternativos como a RNM e TC com baixa dose devem ser empregados.

4.5 Tratamento

A primeira escolha, como na maioria da população, é sempre o tratamento conservador com analgesia e hidratação [4,12,16]. Para tal escolha, não pode coexistir infecção, o cálculo deve possuir menos que 1cm de diâmetro, o controle da dor com medicação oral deve ser adequado, e deve haver ausência de insuficiência renal.

Anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados devido ao seu potencial efeito teratogênico. A terapia expulsiva pode ser utilizada como tratamento adjunto com a utilização de α-bloqueadores como o Tamsulosin – categoria B, não foram realizados estudos em humanos porém se motrou seguro em estudos animais [9,12,17,18]. Não se recomenda a utilização de Nifedipina devido ao seu potencial risco de abortamento e teratogênese – categoria C segudo o FDA [5].

A taxa de passagem dos cálculos <1cm nessa terapêutica é de aproximadamente 70-80% [7]. Dos 20-30% restantes, metade dos pacientes irão expelir no 1º mês pós-parto e a outra metade irá necessitar de alguma intervenção [9,12,13].

Caso o tratamento conservador não se faça efetivo, ou haja coexistência de febre, infecção, complicações obstétricas, insuficiência renal ou considerações anatômicas como rim único ou obstrução bilateral, uma intervenção cirúrgica se torna necessária [7,9].

Uma intervenção cirúrgica somente se tornou aceitável nos últimos 10 anos, pois se pensava que envolvia muito risco para o feto. Os avanços na radiologia intervencionista e nas tecnologias dos novos cateteres ureterais, fizeram com que o manejo destas pacientes se tornasse menos invasivo [16]. Vários são os fatores que se deve considerar na escolha do procedimento ideal [9,12].

A ureteroscopia é a escolha quando complicações estão ausentes. É um procedimento relativamente seguro durante a gestação, porém pode complicar com perfuração de ureter e sepse [16]. O procedimento é possível durante toda a gestação [13].

Presença de febre, infecção, cálculos grandes ou múltiplos, ou doença bilateral, indicam a necessidade de drenagem temporária [7]. O objetivo do tratamento é desobstruir a via urinária e evitar a deterioração da função renal. A nefrostomia percutânea é uma alternativa mais barata que a utilização de stents, porém necessita da utilização de um sistema de drenagem externo. Os stents são igualmente efetivos, contudo devem ser trocados regularmente a fim de evitar seu incrustamento [13].

Outros procedimentos como a litotripsia extracorpórea por ondas de choque ou a nefrolitotomia percutânea, devem ser evitados durante a gestação devido ao risco de radiação associado ao tempo prolongado de procedimento. Podem cursar com mal formação congênita, crescimento intrauterino restrito, descolamento de placenta, e morte fetal [3,9,13,16].

Procedimentos cirúrgicos abertos somente devem ser considerados em raros casos, como em pacientes sépticos ou em falha dos procedimentos endourológicos [16].

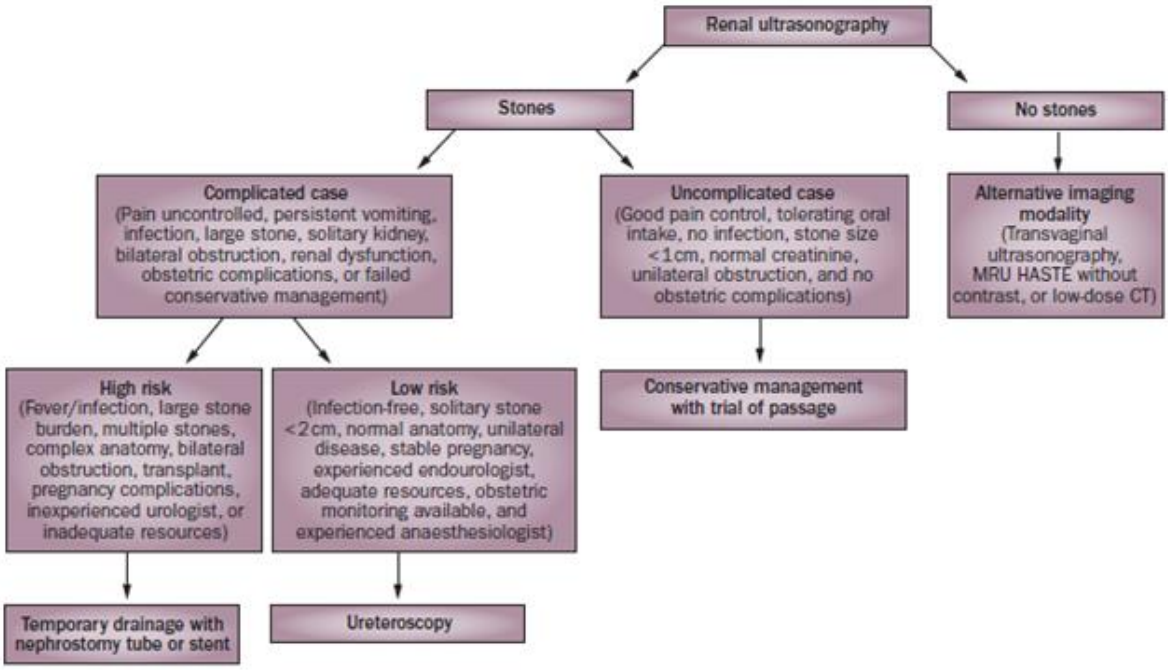


Figura 2 – Algoritmo para manejo da nefrolitíase na gestação [9].

5. Conclusão

Embora seja rara a sua ocorrência, a urolitíase durante a gravidez constitui um quadro clínico de complexidade relativamente alta. O manejo desta situação é um tanto desafiador, pois o padrão-ouro para diagnóstico e tratamento são ambos associados a riscos para o feto. Deve-se suspeitar de cálculo renal em toda mulher grávida com queixa de dor abdominal, após excluídas causas obstétricas.

A Tomografia Computadorizada se mostra como o padrão-ouro para diagnóstico desta afecção, porém deve ser evitada durante a gestação, quando possível. Quando se há suspeita de acometimento tanto renal quanto ureteral por cálculos, a Ultrassonografia é sem dúvida o exame de escolha para avaliação destas pacientes, porém pode mostrar-se inconclusiva devido a sua baixa sensibilidade (34%). Um ultrassom transvaginal pode ser utilizado na tentativa de visualização de cálculos distais. A RNM pode ser utilizada como opção segura, apesar de sua aparente limitação diagnóstica e custo elevado. A TC com baixa dosagem também aparece como alternativa aceita para melhor avaliação nestes casos.

O tratamento de escolha deve ser sempre expectante, com analgesia adequada e tentativa de expulsão do cálculo. A terapia expulsiva pode ser utilizada como tratamento adjunto, através

da utilização de α-bloqueadores como o Tamsulosin. O uso de Nifedipina não é recomendado devido ao seu potencial risco para o feto. A taxa de eliminação de cálculos nestas condições giram em torno de aproximadamente 70-80%.

Caso esta opção seja falha ou sinais de infecção se mostrarem evidentes, a intervenção torna-se necessária. A ureteroscopia é a escolha quando complicações estão ausentes. É um procedimento relativamente seguro e possível de ser realizado durante toda a gestação. Se infecção estiver presente a drenagem temporária é mandatória, com o objetivo de desobstruir a via urinária e evitar a deterioração da função renal. Pode ser realizado através tanto da nefrostomia percutânea quanto do uso de stents, ambos são igualmente efetivos.

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque e a nefrolitotomia percutânea, devem ser evitados devido ao risco de mal formação congênita e morte fetal. Os procedimentos cirúrgicos abertos devem ser considerados apenas em alguns casos, como em pacientes sépticos ou em falha dos procedimentos endourológicos.

A urolitíase na gravidez representa um grande desafio tanto para manejo quanto para diagnóstico. Uma avaliação multidisciplinar se mostra eficaz na tentativa de resolução deste quadro, e deve incluir profissionais das áreas de urologia, obstetrícia, anestesiologia e radiologia.

6. Referências

1- Ortiz V, Bruna P, Meller A. Litíase na Gestação. Sinopse de Urologia [periódicos na internet]. 2005 Jun [acesso em 12 out 2016]; 9(3):71-75. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2995

2- Lopes FA, Mota RL, Canhoto A, Monteiro H. Urolitíase durante a Gravidez. Acta Urológica Portuguesa [periódicos na internet]. 2012 [acesso em 15 out 2016; 29(1):40–46. Disponível em: http://www.apurologia.pt/acta/1-2012/urolitiase-dur-gravidez.pdf

3- Masselli G, Derme M, Bernieri MG, Polettini E, Casciani E, Monti R, Laghi F, et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. Insights Imaging 2014; 5:691-696.

4- Davison JM. The kidney in pregnancy: a review. Journal of the Royal Society of Medicine 1983; 76:485-501.

5- Korkes F, Rauen EC, Heilberg IP. Litíase Urinária e Gestação. J Bras Nefrol 2014; 36(3):389-395.

6- Meher S, Gibbons N, DasGupta R. Renal stones in pregnancy. Obstetric Medicine 2014; 7(3):103-110.

7- Yung-Shun J, Wen-Jeng W, Shu-Mien C, Chii-Jye W, Jung-Tsung S, Cheng-Yu L, et al. Management of Symptomatic Urolithiasis During Pregnancy. Kaohsiung J Med Sci 2007 May; 23(5):241-6.

8- Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. I pathophysiology, fetal considerations and diagnosis. British Journal of Urology 2002 May; 89(8): 811–818.

9- Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. Nature Reviews Urology 2014; 11(3):163-168.

10- da Silva EG. Litíase Urinária e gravidez. Acta Urológica Portuguesa [periódicos na internet]. 2000 [acesso em 15 out 2016]; 17(3): 57-64. Disponível em: http://www.apurologia.pt/acta/3-2000/Litiase-urin-grav.pdf

11- Cormier CM, Canzoneri BJ, Lewis DF, Briery C, Knoepp L, Mailhes JB. Urolithiasis in Pregnancy: Current Diagnosis, Treatment, and Pregnancy Complications. Obstetrical and Gynecological Survey 2006; 61(11):733-741.

12- Semins MJ, Matlaga BR. Management of urolithiasis in pregnancy. International Journal of Women's Health 2013; 5:599-604.

13- Charalambous S, Fotas A, Rizk DEE. Urolithiasis in pregnancy. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2009 Jun; 20(9):1133-1136.

14- Sampaio FJB, Filho GDB. Litíase Renal. In: Bendhack DA, Damião R. Guia prático de Urologia. São Paulo: Bg Cultural; 1999. p. 97-104.

15- Netto Jr NR. Urologia Prática. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 61-79.

16- Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. II: management. British Journal of Urology 2002 May; 89(8): 819–823.

17- Bailey G, Vaughan L, Rose C, Krambeckt A. Perinatal Outcomes with Tamsulosim Therapy for Symptomatic Urolithiasis. The Journal of Urology 2016 Jan; 195:99-103.

18- Abbott JE, Sur RL. When is a Urology Drug Safe Enough for Pregnancy?. The Journal of Urology 2016; 195(1):13-14.