

ABORDAGENS EM MEDICINA

AVANÇOS CIENTÍFICOS, TECNOLÓGICOS E
SOCIAIS



ORGANIZADORES

Katia Fernanda Alves Moreira

Adriana Tavares Hang

Cleson Oliveira de Souza

Daiana Evangelista Rodrigues Ferreira

Jandra Cibele Rodrigues de Abrantes Pereira Leite

Janne Cavalcante Monteiro

ABORDAGENS EM MEDICINA

AVANÇOS CIENTÍFICOS, TECNOLÓGICOS E
SOCIAIS



ORGANIZADORES

Katia Fernanda Alves Moreira

Adriana Tavares Hang

Cleson Oliveira de Souza

Daiana Evangelista Rodrigues Ferreira

Jandra Cibele Rodrigues de Abrantes Pereira Leite

Janne Cavalcante Monteiro



AMPLLA
EDITORA



2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Higor Costa de Brito

Abordagens em medicina: avanços científicos, tecnológicos e sociais está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

ISBN: 978-65-5381-077-8

DOI: 10.51859/ampla.ama2378-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br



2022

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Luana Maria Rosário Martins – Universidade Federal da Bahia
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará

Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
Mário C zar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Re ngela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acara 
Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
S lvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Thiago Sebast o Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Y scara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande

2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Abordagens em medicina [livro eletrônico]: avanços científicos, tecnológicos e sociais / Katia Fernanda Alves Moreira...[et al]. -- Campina Grande : Editora Ampla, 2022.
546 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-077-8

1. Saúde - Pesquisa. 2. Acompanhament terapêutico.
3. COVID-19. 4. Síndromes. 5. Ferimentos e lesões.
I. Moreira, Katia Fernanda Alves. II. Título.

CDD-610

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(**SC Assessoria Editorial, SP, Brasil**)

Índices para catálogo sistemático:

1. Saúde : Pesquisa 610

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br

PREFÁCIO

Na maioria das vezes o prefácio de uma coletânea traz informações sobre a obra realizada, seu contexto, seus autores e um convite à leitura. Para a obra aqui apresentada na forma de um e-book, acreditamos que o prefácio deva inicialmente informar e convidar os leitores a uma reflexão sobre a intencionalidade das produções, pois o contexto, os manuscritos e seus autores aprofundam os conhecimentos de seus núcleos de saberes mostrando que a Saúde passa por profundas e contínuas mudanças em todas as áreas de conhecimento.

Vivemos em um mundo globalizado e em rápida transformação. Manter-se atualizado é um dever de todo profissional. Esta coletânea composta por 44 capítulos expõe aspectos importantes da ciência e da inovação, gozando de grande prerrogativa no desenvolvimento científico e tecnológico de diversas áreas do saber em saúde.

Recomendamos a leitura na perspectiva de refletir sobre a complexidade da saúde nos tempos atuais, cujos manuscritos podem servir como uma bússola, necessária para guiar as práticas dos profissionais em serviços públicos e privados de saúde, na gestão e nas instituições formadoras.

Portanto, nesta coletânea, buscou-se agregar uma visão geral e complementar acerca dos avanços científicos, tecnológicos e sociais da saúde, compilando as produções de estudiosos, acadêmicos e profissionais de saúde.

Nesse sentido, a obra “Abordagens em medicina: avanços científicos, tecnológicos e sociais” foi proposta com o objetivo de contribuir para a atualização da literatura em saúde e fortalecer as discussões sobre avanços e aplicações de estudos na atenção à saúde em seus diferentes níveis de complexidade. A coletânea é dedicada a estudantes da área da saúde, profissionais de saúde, residentes em saúde, gestores e especialistas que desejem aprofundar conhecimentos em suas áreas e fora de sua especialidade.

Longe de querer esgotar os assuntos, os autores reuniram esforços para apresentarem resultados de trabalhos, pesquisas, relatos de casos e revisões produzidas em diferentes regiões do país, na tentativa de apresentar ao leitor os princípios de cada área da saúde bem como algumas de suas peculiaridades.

Os 44 capítulos desta obra, foram divididos pelos organizadores em campos de saber como: Tópicos em Medicina; Tópicos em Enfermagem; Abordagens em saúde na perspectiva das Linhas de cuidado; Saúde no período perinatal; Síndromes metabólicas; e Tratamento de Feridas. Apresentam abordagens de estudos de interesse das profissões de saúde, e assim, esperamos que os leitores tenham uma leitura fluida e inspiradora.

Desejamos a todos uma excelente leitura!

Katia Fernanda Alves Moreira
Adriana Tavares Hang
Cleson Oliveira Moura
Daiana Evangelista Rodrigues Fernandes
Jandra Cibele Rodrigues de Abrantes Pereira Leite
(Organizadores)

SUMÁRIO

SEÇÃO I: ABORDAGENS NA ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

TÓPICOS EM MEDICINA

CAPÍTULO I - ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA DOENÇA DE PARKINSON UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR . 12	
CAPÍTULO II - USO DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS) PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON	27
CAPÍTULO III - EFICÁCIA DO CANABIDIOL NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO INTEGRATIVA	36
CAPÍTULO IV - DESAFIOS DO USO DE CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA	46
CAPÍTULO V - ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA MALFORMAÇÃO DE DANDY-WALKER UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	59
CAPÍTULO VI - CIRURGIA NEUROLÓGICA COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA ENXAQUECA	77
CAPÍTULO VII - ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR EXAMES DE IMAGENS SECCIONAIS	88
CAPÍTULO VIII - A IMPORTÂNCIA DA CORPO CALOSOTOMIA COMO TRATAMENTO CIRÚRGICO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS	104
CAPÍTULO IX - ANÁLISE DA INTERNAÇÃO POR TRAUMATISMO CRANIANO DO BRASIL NO PERÍODO DE 2008 A 2021	114
CAPÍTULO X - ASPECTOS CLÍNICOS E ANATÔMICOS DO SITUS INVERSUS	123
CAPÍTULO XI - SÍNDROMES PÓS TROMBÓTICA	133
CAPÍTULO XII - SÍNDROME DRESS COM HEPATITE AGUDA GRAVE EM PACIENTE JOVEM	143
CAPÍTULO XIII - ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DO SONO E DESEMPENHO ACADÊMICO EM ESTUDANTES DE MEDICINA	155
CAPÍTULO XIV - TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE: ETIOLOGIAS E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS	166
CAPÍTULO XV - A HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA	175
CAPÍTULO XVI - EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE HANSENIASE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA	186

TÓPICOS EM ENFERMAGEM

CAPÍTULO XVII - POTENCIALIDADES DO ENFERMEIRO NO CUIDADO EM SAÚDE MENTAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE . 195	
CAPÍTULO XVIII - PAPEL DO ENFERMEIRO FRENTE AOS DESGASTES DOS TRABALHADORES NA INDÚSTRIA TÊXTIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	208
CAPÍTULO XIX - ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM À POPULAÇÃO TRANSEXUAL	226
CAPÍTULO XX - A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NA REALIZAÇÃO DO EXAME CITOPATOLÓGICO E NAS AÇÕES VOLTADAS NA DETECÇÃO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO	238
CAPÍTULO XXI - ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO HPV: TRATAMENTO E PREVENÇÃO EM ADOLESCENTE DE 9 A 14 ANOS DE IDADE	247

SEÇÃO II: ABORDAGENS EM SAÚDE NA PERSPECTIVA DAS LINHAS DE CUIDADO

COVID-19

CAPÍTULO XXII - CARACTERIZAÇÃO DO SARS-COV-2: DA PATOGÊNESE AS ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS	257
CAPÍTULO XXIII - SISTEMA SANGÜÍNEO ABO E RH: UM POTENCIAL FATOR DE RISCO DE GRAVIDADE PARA PACIENTES COM COVID-19?	268
CAPÍTULO XXIV - EVIDÊNCIAS ACERCA DO USO DO ANTICORPO MONOCLONAL TOCILIZUMABE COMO TERAPÊUTICA PARA COVID-19	277
CAPÍTULO XXV - EFLÚVIO TELÓGENO PÓS-INFECÇÃO POR SARS-COV-2	290
CAPÍTULO XXVI - MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS CORROBORADAS À INFECÇÃO POR SARS-COV-2	299
CAPÍTULO XXVII - RELAÇÃO ENTRE A COVID-19 E A DOENÇA DE KAWASAKI EM INFANTES	312
CAPÍTULO XXVIII - IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO ESTADO DO MARANHÃO	323

SAÚDE NO PERÍODO PERINATAL

CAPÍTULO XXIX - BENEFÍCIOS DO USO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO DIAGNÓSTICO DE POSSÍVEL MICROCEFALIA DEVIDO À INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS.....	335
CAPÍTULO XXX - PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS NOTIFICADOS DE SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA NO BRASIL DE 2015 A 2020.....	351
CAPÍTULO XXXI - A ÍNTIMA RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE FEMININA	363
CAPÍTULO XXXII - A FISIOLÓGIA DO PARTO.....	374
CAPÍTULO XXXIII - DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: DESFECHOS MATERNO-FETAIS E FATORES DE INFLUÊNCIA.....	387
CAPÍTULO XXXIV - PRINCIPAIS CAUSAS PRÉ-NATAIS, INTRÍNSECAS E EXTRÍNSECAS DO ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR EM INFANTES.....	395
CAPÍTULO XXXV - FATORES PRÉ-NATAIS, INTRÍNSECOS E EXTRÍNSECOS QUE PODEM CORROBORAR A GÊNESE DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)	408

SÍNDROMES METABÓLICAS

CAPÍTULO XXXVI - ASPECTOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	425
CAPÍTULO XXXVII - COMPLICAÇÕES PÓS-CIRÚRGICAS DO BY-PASS GÁSTRICO	436
CAPÍTULO XXXVIII - SÍNDROME METABÓLICA: CORRELAÇÕES COM NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA E HÁBITOS ALIMENTARES NA POPULAÇÃO BRASILEIRA.....	445
CAPÍTULO XXXIX - OSTEOARTRITE EM PACIENTES OBESOS E DIABÉTICOS: UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO QUE NÃO DEVE SER IGNORADA	458
CAPÍTULO XL - RELAÇÃO CLÍNICA ENTRE SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	471
CAPÍTULO XLI - IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS METABÓLICAS E GASTROINTESTINAIS.....	484

TRATAMENTO DE FERIDAS

CAPÍTULO XLII - O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS ...	497
CAPÍTULO XLIII - OS BENEFÍCIOS DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS.....	513
CAPÍTULO XLIV - QUEIMADURAS, MEDICINA LEGAL E SINAL DE MONTALTI	532
CAPÍTULO XLV - RETALHO SURAL EM ILHA: ANATOMIA, ULTRASSONOGRAFIA E RECONSTRUÇÃO DE FERIDA COMPLEXA EM MEMBRO INFERIOR.....	539

SEÇÃO I

ABORDAGENS NA
ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

TÓPICOS EM MEDICINA

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA DOENÇA DE PARKINSON UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

MORPHOLOGICAL CHANGES IN PARKINSON'S DISEASE USING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-1

Yuri Borges Morais¹
 Ana Carolina Victor Nobre²
 Maria Clara Tavares Uchoa²
 Leonardo Brasileiro Marques²

¹ Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus

² Discente de Medicina. Universidade de Fortaleza – Unifor

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP), causa mais comum do parkinsonismo, é uma síndrome neurodegenerativa crônica do sistema nervoso central que se caracteriza por dificultar a vida de seus portadores ao manifestar sintomas como bradicinesia, tremor e postura instável. Esses distúrbios de movimento são causados pela perda de neurônios dopaminérgicos no núcleo dopaminérgico do mesencéfalo, comprometendo a neurotransmissão dos impulsos nervosos como parte do circuito dos gânglios de base. A DP deve ser diagnosticada o quanto antes a fim de assegurar o encaminhamento do paciente para um tratamento que o garanta um melhor estilo de vida. Porém, nenhum teste isolado pode confirmar o diagnóstico, destacando-se a dificuldade da diferenciação da DP de outras causas de parkinsonismo. O objetivo desse capítulo é avaliar as alterações morfológicas no encéfalo de pacientes com DP através de exames de ressonância magnética nuclear. O estudo tem caráter de revisão bibliográfica com realização de coleta dos artigos indexados na base de dados PubMed e PubMed Central com a utilização da National Library of Medicine – NIH. Apesar de ter algumas limitações e da existência de vários biomarcadores de neuroimagem que podem avaliar o processo neurodegenerativo em diferentes estágios da DP, a ressonância

magnética vem aumentando a precisão do diagnóstico diferencial do parkinsonismo neurodegenerativo, já que exclui a possibilidade de outras patologias subjacentes dos gânglios da base ou do tronco encefálico. Salientando, ainda, o sinal da cauda de andorinha como um biomarcador promissor de ressonância magnética para a Doença de Parkinson Idiopática.

Palavras chave: Mal de Parkinson. Diagnóstico por Imagem. Distúrbio Neurológico.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD), the most common cause of parkinsonism, is a chronic neurodegenerative syndrome of the central nervous system that is characterized by making life difficult for its patients by manifesting symptoms such as bradykinesia, tremor and unstable posture. These movement disorders are caused by the loss of dopaminergic neurons in the dopaminergic nucleus of the midbrain, compromising the neurotransmission of nerve impulses as part of the basal ganglia circuit. PD should be diagnosed as soon as possible in order to ensure that the patient is referred to a treatment that guarantees a better lifestyle. However, no single test can confirm the diagnosis, highlighting the difficulty in differentiating PD from other causes of

parkinsonism. The objective of this chapter is to evaluate the morphological changes in the brain of patients with PD through nuclear magnetic resonance imaging. The study is a literature review with the collection of articles indexed in the PubMed and PubMed Central databases using the National Library of Medicine. Despite having some limitations and the existence of several neuroimaging biomarkers that can assess the neurodegenerative process at different stages of PD, magnetic resonance

imaging has increased the accuracy of the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism, as it excludes the possibility of other underlying pathologies of the basal ganglia or brainstem. Also highlighting the swallow tail sign as a promising MRI biomarker for Idiopathic Parkinson's Disease.

Key-words: Parkinson Disease. Diagnostic Imaging. Neurological Disorder.

1. INTRODUÇÃO

O parkinsonismo compreende uma síndrome clínica que se apresenta com um grau variável de rigidez e uma variedade de sintomas que incluem bradicinesia, tremor e postura instável, os quais podem causar um comprometimento profundo da marcha (SHRIMANKER; TADI; SÁNCHEZ-MANSO, 2022).

O parkinsonismo está caracteristicamente presente na doença de Parkinson (DP). Esses sintomas também podem resultar de outros distúrbios neurodegenerativos, bem como lesões cerebrais específicas, traumatismo craniano, medicamentos, condições metabólicas e exposição a toxinas (SHRIMANKER; TADI; SÁNCHEZ-MANSO, 2022).

A DP é a causa mais comum de parkinsonismo. É um distúrbio gradualmente progressivo que se manifesta como parkinsonismo assimétrico. Há perda neuronal dopaminérgica no mesencéfalo devido à degeneração neuronal (SHRIMANKER; TADI; SÁNCHEZ-MANSO, 2022).

O diagnóstico correto da DP é importante por razões prognósticas e terapêuticas e é essencial para a pesquisa clínica. (TOLOSA; WENNING; POEWE, 2006). O diagnóstico de parkinsonismo é clínico. Nenhum teste isolado pode confirmar a síndrome, mas às vezes pode ajudar a equilibrar a suspeita em relação a uma causa diferente (SHRIMANKER; TADI; SÁNCHEZ-MANSO, 2022).

Biomarcadores de imagem para vários estágios da DP estão prontamente disponíveis para serem usados como medidas de desfecho em ensaios clínicos e são potencialmente úteis em combinação multimodal com avaliação clínica de rotina (MITCHELL *et al.*, 2021).

Biomarcadores específicos podem ser mais adequados para avaliar o processo neurodegenerativo em diferentes estágios da progressão da DP, como biomarcadores de imagem baseados em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (MITCHELL *et al.*, 2021).

Apesar de várias limitações, a RMN, sem dúvida, aumentou a precisão diagnóstica no diagnóstico diferencial do parkinsonismo neurodegenerativo nas últimas três décadas (HEIM *et al.*, 2017).

Alterações regionais no volume do tecido, alterações de sinais da RMN comum e aumento da disposição de ferro são marcadores substitutos na neurodegeneração subjacente que podem refletir perda de células, proliferação microglial e ativação astrogliar. Essas alterações podem ser detectadas pela RMN estrutural de forma qualitativa (HEIM *et al.*, 2017).

A introdução da tecnologia de RMN de alto campo com 3,0 Tesla ou superiores trouxe muitas vantagens. A vantagem mais direta da RMN de alto campo é o aumento da Relação Sinal-Ruído (RSR) que escala linearmente com a intensidade do campo. O aumento da RSR pode ser investigado na diminuição do tempo de aquisição e/ou aumento da revolução espacial (HEIM *et al.*, 2017).

Além disso, a RMN de alto campo leva a um melhor contraste de cinza para matéria branca, mostrando imagens nítidas e transições suaves entre as diferentes estruturas cerebrais (HEIM *et al.*, 2017).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ASPECTO ANATÔMICO

2.1.1. SISTEMA NERVOSO

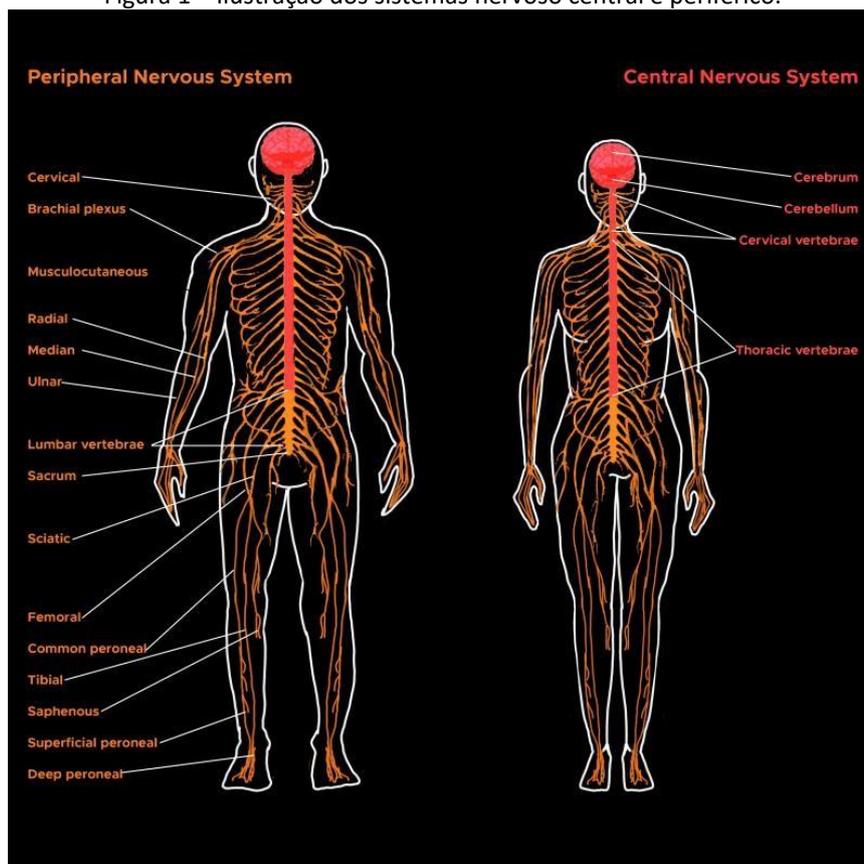
O sistema Nervoso (SN) subdivide no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC é o encéfalo e a medula espinhal, enquanto o SNP consiste em todo o resto. As responsabilidades do SNC incluem receber, processar e responder a informações sensoriais (THAU; REDDY; PARAMVIR, 2022).



2.1.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O encéfalo recebe proteção de estruturas como o crânio, as meninges e os líquidos cefalorraquidianos. Já a medula espinhal, a qual é um aspecto vital do SNC, é encontrada dentro da coluna vertebral e protegida por ossos, meninges e líquidos cefalorraquidianos (THAU; REDDY; PARAMVIR, 2022).

Figura 1 – Ilustração dos sistemas nervoso central e periférico.



Fonte: Thau; Reddy; Paramvir, 2022.

2.1.3. ENCÉFALO

O encéfalo é constituído pelo cérebro, cerebelo e tronco encefálico. Ocupando a maior parte do espaço encefálico é o cérebro. O cérebro controla somatossensorial, motor, linguagem, pensamento cognitivo, memória, emoções, audição e visão (BUI *et al.*, 2021).

2.1.4. CÉREBRO

O cérebro é dividido nos hemisférios esquerdo e direito por uma fissura longitudinal profunda. Os hemisférios cerebrais têm dobras e convoluções em sua

superfície. Os dois hemisférios permanecem em contato e comunicação um com o outro pelo corpo caloso. Os cumes encontrados entre as convoluções são chamados giros. Os vales entre os giros são chamados de sulcos. Se os sulcos são profundos, são chamados de fissuras. Cada hemisfério subdivide-se em lobo frontal, parietal, occipital e temporal. Cada lobo desempenha funções diferentes (BUI *et al.*, 2021; MALDONADO; KHALID, 2022).

Ambos os hemisférios cerebrais têm uma camada externa de matéria cinzenta chamada córtex cerebral, composto por camadas de neurônios que constituem a substância cinzenta do cérebro. A área subcortical é constituída principalmente por substância branca, seu principal componente são axônios mielinizados (MALDONADO; KHALID, 2022).

2.1.5. CEREBELO

É um componente vital no encéfalo humano, pois desempenha um papel na regulação do movimento motor e no controle do equilíbrio. O cerebelo, que é a maior parte do encéfalo posterior, está localizado na fossa craniana posterior, atrás do quarto ventrículo, da ponte e da medula oblonga (JIMSHELEISHVILI; DIDIDZE, 2022).

Tentório cerebelar, uma extensão da dura-máter, separa o cerebelo do cérebro. É composto por dois hemisférios unidos pelo vérmis e é subdividido em três lobos: anterior, posterior e flóculo-nodular, que são separados por duas fissuras transversais (JIMSHELEISHVILI; DIDIDZE, 2022).

2.1.6. TRONCO ENCEFÁLICO

O tronco encefálico é a estrutura que conecta o cérebro à medula espinhal e ao cerebelo. É composto por quatro seções em ordem decrescente: diencéfalo, mesencéfalo, ponte e medula oblonga. É responsável por muitas funções vitais da vida, como respiração, consciência, pressão arterial, frequência cardíaca e sono (BASINGER; HOGG, 2022).

2.1.7. MEDULA ESPINHAL

A medula espinhal se caracteriza como uma extensão da parte inferior do tronco encefálico. Inicia-se no nível da primeira vértebra cervical e termina na primeira vértebra lombar em um adulto (KHAN; LUI, 2021).



Originando 31 pares de nervos espinhais, que suprem principalmente o tronco e os membros. Esses nervos espinhais são nervos mistos com um componente motor que auxilia no controle dos músculos voluntários e do tronco de todos os membros (KHAN; LUI, 2021).

A substância branca está presente na parte externa da medula espinhal, com a substância cinzenta localizada em seu núcleo e o líquido cefalorraquidiano no canal central. A comissura cinza circunda o canal central, logo, a comissura cinzenta, os cornos dorsal, lateral e ventral são todos compostos de substância cinzenta (THAU; REDDY; PARAMVIR, 2022).

2.2. FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Uma atividade fundamental dos neurônios é modular e transmitir efetivamente sinais químicos e elétricos de um neurônio para outro através de sinapses no SNC ou de um neurônio para uma célula muscular através de complexos juncionais, junções mioneural ou placas finais motoras no SNP (ZACHARY, 2017).

A geração e a condução do impulso nervoso só são possibilitadas pelo estabelecimento e manutenção de um Potencial Elétrico através da membrana celular do neurônio. Esse potencial da membrana é a diferença de tensão entre o exterior e o interior da membrana celular e é chamado de potencial de repouso, o qual é estabelecido e mantido por uma bomba de íon de sódio (Na^+) e íon potássio (K^+) ATPase ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$) (ZACHARY, 2017).

A modulação do movimento motor e as funções de recompensa como parte do circuito dos gânglios da base são efetuadas pelo papel crítico da Substância Negra (SNG), um núcleo dopaminérgico do mesencéfalo. As projeções da SNG para o putâmen, denominada via nigroestriatal, formam sinapses em várias populações neuronais ao longo dos GB (SONNE; REDDY; BEATO, 2022).

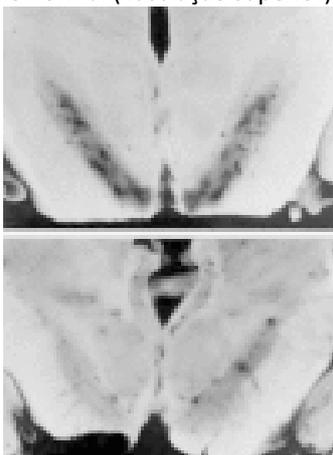
2.3. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A partir de uma análise macroscópica, pode-se inferir que o cérebro na DP idiopática é frequentemente normal com atrofia leve do córtex frontal e dilatação ventricular em certos casos. A alteração morfológica distintiva no cérebro com DP que mais se destaca, em quase todos os casos, é a presença de perda da área de



pigmentação escura na SNG e *locus coeruleus*, onde é observada em cortes transversais do tronco encefálico. Esta perda de pigmentação relaciona-se principalmente com a morte de neurônios contendo neuromelanina dopaminérgicos na SNG e neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus* enquanto outros tipos de células neuronais e gliais são amplamente preservados (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

Figura 2 – Aparência do mesencéfalo normal (ilustração superior); e um mesencéfalo parkinsoniano.



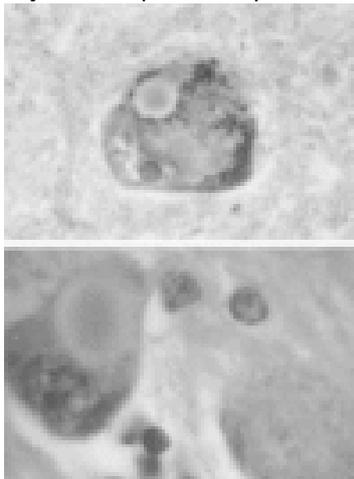
Fonte: Triarhou et al., 2013.

A despigmentação da substância negra é a principal característica neuropatológica macroscópica da doença de Parkinson (TRIARHOU *et al.*, 2013).

O comprometimento da neurotransmissão dopaminérgica que ocorre no parkinsonismo pode levar a um aumento no estado fisiológico da transmissão glutamatérgica corticoestriatal, o que pode contribuir ainda mais para reforçar o desequilíbrio entre subconjuntos de sistemas neuronais estriados que controlam a saída funcional dos gânglios da base (TRIARHOU *et al.*, 2013).

As causas da morte celular na DP são apenas parcialmente compreendidas. Uma inclusão eosinofílica intracelular, o corpo de Lewy, é encontrada em neurônios da SNG parkinsoniana. O corpo de Lewy consiste em elementos fibrilares que compartilham determinantes antigênicos comuns com filamentos intermediários (TRIARHOU *et al.*, 2013).

Figura 3 – Ilustração do corpo de Lewy nos neurônios com DP.



Fonte: Triarhou *et al.*, 2013.

A DP é uma condição neurodegenerativa complexa, cuja etiologia e mecanismos patogênicos permanecem incompletamente compreendidos. Apesar de uma pequena fração de pacientes com DP tenha uma causa monogênica para sua doença, a maioria dos casos provavelmente não está associada a uma anormalidade genética específica (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

É provável que a causa do desenvolvimento da DP seja, em parte, determinada por uma combinação de fatores de suscetibilidade poligênica. O avanço da idade se destaca como um dos fatores não genéticos cruciais para o risco da DP. Estudos epistemológicos demonstram possível associação da DP com fatores ambientais, como exposição a pesticidas, lesões na cabeça, vida rural e agentes infecciosos. Além disso, podem ainda estar associados, em menor grau, fatores que incluem tabagismo, consumo de cafeína, uso de anti-inflamatórios não esteroides ou, até mesmo, atividades físicas (SHUKLA *et al.*, 2019).

2.4. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A RMN é uma técnica de diagnóstico por imagem útil para a caracterização detalhada dos tecidos moles sem radiação ionizante. A RMN não é invasiva e, em alguns casos, elimina a necessidade de intervenção cirúrgica ou procedimentos invasivos quando utilizada corretamente (ASHBY; ADAMS; SHETTY, 2022).

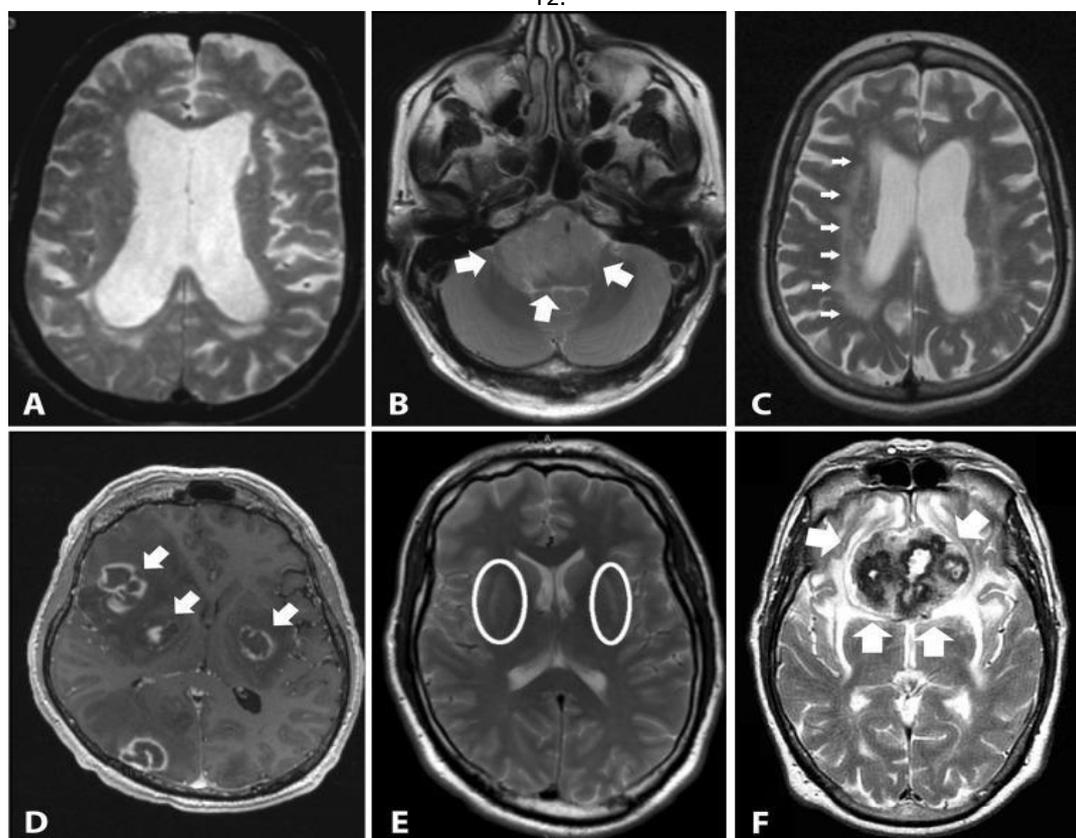
Imagens estruturais do cérebro usando RMN com avaliação visual de sequências ponderadas em T2 e T1, incluindo imagens T1 com contraste, geralmente são normais em pacientes com DP inicial; assim, seu papel tradicional é a detecção/exclusão de

outras patologias subjacentes dos gânglios da base ou do tronco cerebral (HOTTER *et al.*, 2009; MAHLKNECHT *et al.*, 2010).

Estes incluem lesões vasculares, ocupantes de espaço ou desmielinizantes nos gânglios da base ou tronco cerebral, parkinsonismo induzido por drogas ou tóxicas, por exemplo, devido a manganismo ou neurodegeneração com acúmulo de ferro cerebral, hidrocefalia de pressão normal ou causas infecciosas (HOTTER *et al.*, 2009; MAHLKNECHT *et al.*, 2010).

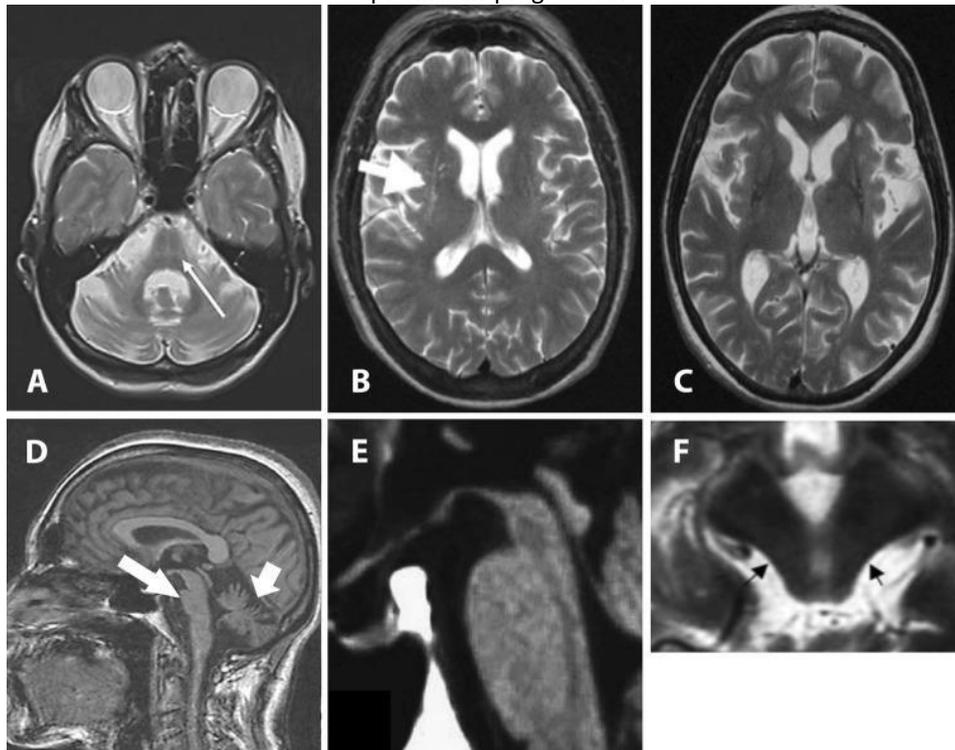
Os achados típicos de RMN em pacientes com parkinsonismo sintomático estão resumidos a seguir (HEIM *et al.*, 2017).

Figura 4 – Exames de RMN evidenciando exemplos de causas secundárias de parkinsonismo. A: Hidrocefalia de pressão normal com ventrículos laterais desproporcionalmente dilatados e hiperintensidades periventriculares sugerindo fluxo transependimário em imagem axial em T2. B: Massa tumoral de tronco encefálico (glioma) em imagem axial em T2. C: Leucefalopatia grave com múltiplas lesões da substância branca em uma imagem axial T2 em um paciente com parkinsonismo vascular. D: Toxoplasmose do sistema nervoso central com lesões realçadas pelo contraste (também nos gânglios da base) em imagem axial T1 com contraste em paciente HIV positivo. E: Lesões hipóxicas nos gânglios da base (aumento do sinal putaminal em uma imagem axial em T2) após intoxicação por monóxido de carbono. F: Meningioma olfatório como exemplo de lesão ocupando espaço frontal em imagem axial em T2.



Fonte: Heim *et al.*, 2017.

Figura 5 – Exames de RMN evidenciando uma seleção de características que se mostraram como achados típicos em distúrbios parkinsonianos atípicos. A: O sinal do pão cruz quente em uma imagem axial T2 em um paciente com Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS). B: Atrofia putaminal com borda hiperintensa putaminal (seta) em imagem axial T2 em paciente com AMS. C: Atrofia putaminal com hipointensidade putaminal em imagem axial T2 em paciente com AMS. D: Atrofia da ponte e do cerebelo em uma imagem T1 sagital mediana como um achado comum na MSA refletindo atrofia olivopontocerebelar. E: O sinal do beija-flor (atrofia do tegmento rostral do mesencéfalo) em uma imagem T1 sagital mediana e f o sinal da flor da ipomeia (concauidade da margem lateral do tegmento) em uma imagem axial em T2 refletindo a atrofia do mesencéfalo em pacientes com paralisia supranuclear progressiva.



Fonte: Heim *et al.*, 2017.

No geral, as anormalidades de RMN acima mencionadas demonstram alta especificidade para distinguir MSA ou paralisia supranuclear progressiva de DP e controles saudáveis. No entanto, a especificidade das alterações putaminais é insuficiente para diferenciar a MSA de outras formas de parkinsonismo atípico (HEIM *et al.*, 2017).

A sensibilidade dos achados característicos relativamente boa, particularmente nos estágios iniciais da doença, e os relatos da literatura são inconsistentes com uma ampla gama de valores de sensibilidade relatados (HEIM *et al.*, 2017).

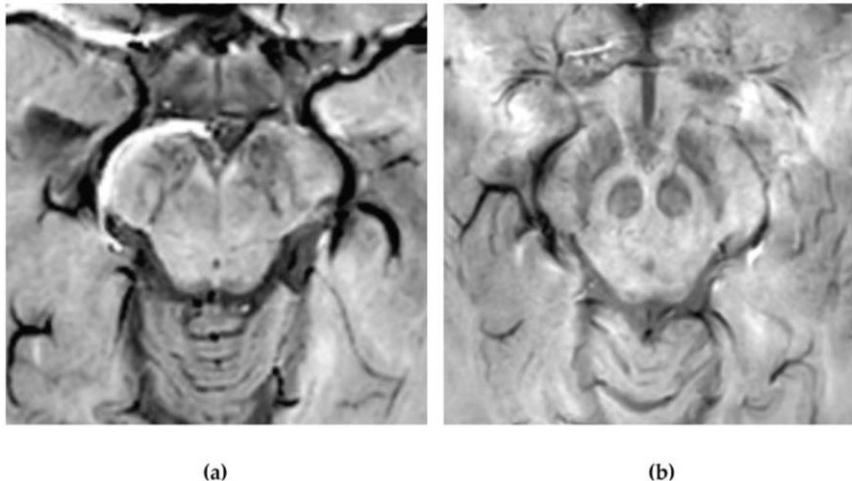
2.4.1. SINAL DA CAUDA DE ANDORINHA

O Sinal da Cauda de Andorinha (SCA), que representa o nigossomo-1 na substância negra em Imagens Ponderadas por Suscetibilidade (IPS) de 3 Teslas, atraiu a

atenção como um biomarcador promissor de RMN para a DP idiopática (KIM *et al.*, 2021).

Alguns relatórios mostraram alta sensibilidade e especificidade - ambas acima de 94% - para distinguir PD idiopática de controles saudáveis. No entanto, SCA anormal tem sido observada em muitos parkinsonismos neurodegenerativos e até mesmo na esclerose múltipla (KIM *et al.*, 2021).

Figura 6 – Exame de RMN



Fonte: Feraco et al., 2021.

2.5. TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Não existe um único fármaco de escolha na farmacoterapia inicial da DP inicial, particularmente porque não há dois pacientes com DP que apresentem o mesmo e muitas vezes não respondem à medicação da mesma forma (NICE, 2017).

A questão clínica a ser abordada é a eficácia comparativa dos tratamentos de primeira linha de sintomas motores, como levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoaminoxidase B e amantadina, pois esses medicamentos têm sido usados como tratamentos de primeira linha, mas sua comparação de eficácia não é clara (NICE, 2017).

2.5.1. LEVODOPA

O tratamento sintomático padrão para a DP há mais de 30 anos tem sido a levodopa. Este é o precursor da dopamina que é deficiente na DP. A levodopa é uma pró-droga que é convertida em dopamina pela dopa descarboxilase e pode atravessar a barreira hematoencefálica (NCI-THESAURUS., 2021).

Quando no cérebro, a levodopa é descarboxilada em dopamina e estimula os receptores dopaminérgicos, compensando assim a oferta esgotada de dopamina endógena observada na DP (NCI-THESAURUS., 2021).

A levodopa é indicada para aliviar os sintomas e permitir movimentos corporais mais normais com melhor controle muscular no tratamento da doença de Parkinson idiopática, parkinsonismo pós-encefálico ou parkinsonismo sintomático que pode ocorrer após lesão do sistema nervoso por intoxicação por monóxido de carbono ou intoxicação por manganês (MARINO; JAMAL; ZITO, 2022).

No entanto, as preparações de levodopa contribuem para o desenvolvimento de complicações motoras na DP. Incluindo movimentos involuntários anormais ou discinesias juntamente com flutuações de resposta nas quais as pessoas experimentam o "desgaste" dos efeitos da droga e/ou mudança imprevisível entre o estado "ligado" e "desligado" (NICE, 2006).

A impressão clínica de que a levodopa é o tratamento mais eficaz para a DP foi confirmada no grande estudo ELLDOPA. Permanecem dúvidas sobre a possibilidade de que a levodopa possa ser tóxica ou mesmo protetora para os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais remanescentes (NICE, 2006).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em termos de investigações, a DP continua sendo uma das poucas condições médicas em que o exame clínico permanece insuficiente para um diagnóstico formal. A RMN é útil para estreitar o diferencial e excluir outras condições que possam apresentar um exame semelhante, como hidrocefalia por pressão normal ou acidente vascular cerebral subcortical (ZAFAR; YADDANAPUDI, 2022).

Os avanços na metodologia de RMN permitiram a detecção de alterações na RMN relacionadas à DP e forneceram um impulso para o diagnóstico de DP precoce. Técnicas avançadas de imagem em intensidades de campo de 3,0T ou superiores foram aplicadas em pacientes com DP e mostraram resultados promissores na detecção de anormalidades no SN (HEIM et al., 2017).

Todos os pacientes diagnosticados com DP precisam de acompanhamento a longo prazo devido ao comportamento progressivo e anormalidades motoras. Ligeiros



ajustes nos medicamentos são necessários na maioria dos pacientes (ZAFAR; YADDANAPUDI, 2022).

Atualmente, a levodopa é usada para controlar os sintomas bradicinéticos aparentes na DP, e é o medicamento mais eficaz para melhorar a qualidade de vida dos portadores do distúrbio. Ela é normalmente prescrita a um paciente com DP, uma vez que os sintomas se tornam mais difíceis de controlar com outros medicamentos antiparkinsonianos (GANDHI; SAADABADI, 2022).

Em síntese, os avanços tecnológicos são imprescindíveis para a assertividade do diagnóstico da DP, visto que, apesar do atual desenvolvimento de técnicas de diagnósticos por RMN, ainda há incógnitas relacionadas às alterações morfológicas da DP em seus portadores.

Assim, visando desacelerar a progressão da doença e intervir, precocemente, em seus sintomas patogênicos, é notório a importância dos testes laboratoriais com fármacos e a elaboração de biomarcadores de DP com validade preditiva em casos de suspeita da síndrome.

REFERÊNCIAS

- ASHBY, Kristen; ADAMS, Brooke N; SHETTY, Mrin. Appropriate magnetic resonance imaging ordering. [Updated 2021 Dec 23]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- BASINGER, Hayden; HOGG, Jeffery P. Neuroanatomy, brainstem. [Updated 2022 Jul 6]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- BUI, Toai; DAS, Joe M. Neuroanatomy, cerebral hemisphere. [Updated 2021 Jul 31] In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- FERACO, Paola; GAGLIARDO, Ceasare; LA TONA, Giuseppe; BRUNO, Eleonora; D'ANGELO, Costanza; MARRALE, Maurizio; DEL POGGIO, Anna; MALAGUTI, Maria Chiara; GERACI, Laura; BASCHI, Roberta; PETRALIA, Benedetto; MIDIRI, Massimo; MONASTERO, Roberto. Imaging of substantia nigra in Parkinson's disease: a narrative review. **Brain Sciences**, [S. l.], v.11, n.6, p.769, jun. 2021.
- GANDHI, Kavita R.; SAADABADI, Abdolreza. Levodopa (L-Dopa) [Updated 2022 May 2]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.

- HEIM, Beatrice; KRISMER, Florian; DE MARZI, Roberto; SEPPI, Klaus. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission (Vienna)**, [S. l.], v. 124, p.915-64, 2017.
- HOTTER, Anna; ESTERHAMMER, Regina; SCHOCKE, Michael F.; SEPPI, Klaus. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism. **Movement Disorders**, [S. l.], v.24, n.2, p.711-20, 2009.
- JIMSHELEISHVILI, Sopiko; DIDIDZE, Marine. Neuroanatomy, cerebellum. [Updated 2021 Jul 31]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- KHAN, Yusuf S.; LUI, Forshing. Neuroanatomy, spinal cord. [Updated 2021 Jul 31]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- KIM, Duk Soo; TUNG, Glenn A.; AKBAR, Umer; FRIEDMAN, Joseph H. The evaluation of the swallow tail sign in patients with parkinsonism and gait disorders. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v.428, n.117581, 2021.
- KOULI, Antonina; TORSNEY, Kelli M.; KUAN, Wei-Li. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: STOKER, Thomas B.; GREENLAND, Julia C., editors. **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]**. Brisbane (AU): Codon Publications, cap. 1, 21 dez. 2018.
- MAHLKNECHT, Philipp; HOTTER, Anna; HUSSL, Anna; ESTERHAMMER, Regina; SCHOCKE, Michael; SEPPI, Klaus. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. **Neurodegener Diseases**, [S. l.], v.7, n.5, p.300-18, jul. 2010.
- MALDONADO, Kenia A.; KHALID, Alsayouri. Physiology, brain. [Updated 2021 Dec 27]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- MARINO, Mark; JAMAL, Zohaib, ZITO, Patrick M. Pharmacodynamics. [Updated 2022 Jan 11]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.
- ZACHARY, James. **Pathologic basis of veterinary disease**, 7^{ed}. [s. l.], v. 1, p.805-907, 2017.
- MITCHELL, Trina; LEHÉRICY, Stéphane; CHIU, Shannon Y.; STRAFELLA, Antonio P.; STOESSL, A. Jon; VAILLANCOURT, David E. Emerging neuroimaging biomarkers across disease stage in Parkinson disease: a review. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 78, n.10, p. 1262-72, oct. 2021.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care**. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. (NICE Clinical



Guidelines, No. 35.) 7, Symptomatic pharmacological therapy in Parkinson's disease.

National Cancer Institute. NCI Term Browser. NCI thesaurus. Enterprise Vocabulary Services. jul. 2022.

Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); jul. 2017. (NICE Guideline, No. 71.) 6, Pharmacological management of motor symptoms.

SHRIMANKER, Isha; TADI, Prasanna; SÁNCHEZ-MANSO, Juan Carlos. Parkinsonism. [Updated 2022 Jun 7]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.

SHUKLA, Lola Cook; SCHULZE, Jeanine; FARLOW, Janice; PANKRATZ, Nathan D.; WOJCIESZEK, Joanne; FOROUD, Tatiana. Parkinson disease overview. 2004 May 25 [Updated 2019 Jul 25]. In: ADAM, Margaret P.; EVERMAN, David B.; MIRZAA, Ghayda M.; PAGON, Roberta A.; WALLACE, Stephanie E., editors. **GeneReviews® [Internet]**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

SONNE, James; REDDY, Vamsi; BEATO, Morris R. Neuroanatomy, substantia nigra. [Updated 2021 Oct 30]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.

THAU, Lauren; REDDY, Vamsi; PARAMVIR, Singh. Anatomy, central nervous system. [Updated 2021 Oct 14]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.

TOLOSA, Eduardo; WENNING, Gregor; POEWE, Werner. The diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**, [S. l.], v. 5, n.1, p.75-86, jan. 2006.

TRIARHOU, Lazaros C. Dopamine and Parkinson's disease. In: **Madame Curie Bioscience Database [Internet]**. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013.

ZAFAR, Saman; YADDANAPUDI, Sridhara S. Parkinson disease. [Updated 2021 Aug 11]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2022.

USO DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS) PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

USE OF DEEP BRAIN STIMULATION (DBS) FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-2

Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha¹
Adenei da Silva Xavier¹
Bárbara Queiroz de Figueiredo²
Bruna Cristine Ulhoa Carvalho³
Keila Cristiane Batista do Valle¹
Ronaldo Cesar Brito³

¹ Graduandos em Medicina pela Universidade Nilton Lins

² Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

³ Graduandos em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e tem vindo a aumentar a sua prevalência nas últimas décadas. A estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson (DP) grave, distonia e tremor, e tem um papel emergente em uma série de outras condições neurológicas e neuropsiquiátricas. No entanto, sua adoção generalizada é atualmente limitada pelo custo, efeitos colaterais e eficácia parcial. A DBS consegue interagir com as redes neurais patológicas de forma que ora estimule, ora iniba certas vias a fim de eliminar ou subjugar o circuito indesejado nas alças dos gânglios basais, esse mecanismo ficou conhecido como “bloqueio” da rede doente. A estimulação controlada reduz essa hiperatividade e consequentemente retira o ruído restabelecendo a transmissão de informação neural e consequente retorno controle do movimento. Assim, o tratamento consiste na estimulação elétrica em diversas regiões do cérebro, por anos sem interrupção. A corrente elétrica utilizada é muito pequena, feita em pontos estratégicos do cérebro por meio de implante dos eletrodos, que são, na sua maioria, profundos.

Palavras-chave: Neurocirurgia. Estimulação cerebral profunda. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease and its prevalence has increased in recent decades. Deep brain stimulation (DBS) is an established treatment for severe Parkinson's disease (PD), dystonia and tremor, and has an emerging role in a number of other neurological and neuropsychiatric conditions. However, its widespread adoption is currently limited by cost, side effects, and partial effectiveness. DBS can interact with pathological neural networks in a way that either stimulates or inhibits certain pathways in order to eliminate or subdue the unwanted circuit in the basal ganglia loops, this mechanism became known as “blocking” of the diseased network. Controlled stimulation reduces this hyperactivity and consequently removes the noise, reestablishing the transmission of neural information and consequent return control of the movement. Thus, the treatment consists of electrical stimulation in different regions of the brain, for years without interruption. The electrical current used is very small, made at strategic points in the brain by implanting electrodes, which are mostly deep.

Keywords: Neurosurgery. Deep brain stimulation. Parkinson's disease.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e tem vindo a aumentar a sua prevalência nas últimas décadas. Surge geralmente entre os 50 e os 80 anos de idade, com um pico na sétima década de vida. É uma doença com maior incidência no sexo masculino (1.4 para 1.0). Apesar de existirem estudos que indicam o fator genético como responsável pelo surgimento da doença em alguns casos, 90% das vezes não existe causa genética identificável pelo que 90% dos casos são atribuídos a outros fatores, como ambientais e epigenéticos. A evidência indica que o traumatismo craniano, a exposição a pesticidas agrícolas e a outras toxinas como o manganésio levam a um risco aumentado de doença de Parkinson esporádica. Na DP, ocorre perda de neurónios dopaminérgicos da substância cinza e ocorre acumulação anormal de alfa-sinucleína agregada nos tecidos cerebrais, pertencendo, por isso, ao grupo das sinucleinopatias (AUM et al., 2021).

A estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson (DP) grave, distonia e tremor, e tem um papel emergente em uma série de outras condições neurológicas e neuropsiquiátricas. No entanto, sua adoção generalizada é atualmente limitada pelo custo, efeitos colaterais e eficácia parcial. Em muitos distúrbios cerebrais, por exemplo, TP, os sintomas variam a cada momento, dependendo de fatores como carga cognitiva e motora e terapia medicamentosa concomitante. Se fosse viável rastrear essas flutuações com um sinal de feedback adequado e estimular apenas quando necessário, seria possível melhorar a eficácia terapêutica preservando a vida da bateria e limitando os efeitos colaterais. Um estudo recente em primatas não humanos sugeriu que o DBS controlado de forma adaptativa, disparado por feedback dos picos de um único neurônio cortical motor, foi ainda mais eficaz do que a estimulação contínua de alta frequência padrão em um modelo de DP (RAMMO et al., 2021).

No desenvolvimento de DBS adaptativo (aDBS) para uso clínico, dois desafios devem ser superados. Primeiro, o sinal de feedback deve ser robusto ao longo do tempo. Em segundo lugar, a intervenção neurocirúrgica no cérebro deve ser minimizada para limitar os riscos cirúrgicos, preferencialmente usando apenas um único local cirúrgico. Uma possível solução para esses problemas é registrar o potencial de campo

local (LFP) diretamente do eletrodo estimulador e usá-lo como sinal de feedback para controlar quando a estimulação é fornecida (KOGAN et al., 2019). Desse modo, este estudo tem como objetivo explicar e descrever o método de Estimulação Cerebral Profunda para o controle e tratamento da Doença de Parkinson.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, em que se buscou responder objetivo explicar e descrever o método de Estimulação Cerebral Profunda para o controle e tratamento da Doença de Parkinson. A pesquisa foi realizada por meio do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de setembro de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português: "*estimulação cerebral*", "*doença de Parkinson*", "*tratamento*", "*neurocirurgia*" e em inglês: "*brain stimulation*", "*Parkinson's disease*", "*treatment*", "*neurosurgery*".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2012 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com a temática proposta. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 5 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 20 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. MECANISMO DE AÇÃO DO DBS

Inicialmente, é interesse abordar a base para a etiologia dos sinais e sintomas da Doença de Parkinson (DP), logo, os níveis moleculares de dopamina se encontram abaixo do esperado nos terminais nigroestriatais dos gânglios da base. Desse modo, essa deficiência ocasiona em anormalidades nos circuitos talamocorticais de gânglios basais amplamente segregados, o que causa uma interrupção da atividade da rede a jusante no tálamo, no córtex e no tronco cerebral, assim, a DBS integraria esses sistemas que foram afetados de forma a aproximar o máximo possível da normalidade (RAMIREZ-ZAMORA et al., 2018). A DBS estimula algumas áreas da rede global corticobasal gânglios-tálamo-cortical, sendo que o núcleo subtalâmico (STN) e o globus pallidus interno (GPI) são as modalidades mais comuns da DBS (MALEK et al., 2019; RAMMO et al., 2021).

Segundo o Wang et al. (2020), trabalhos experimentais no STN, mostraram que a DBS consegue interagir com as redes neurais patológicas de forma que ora estimule, ora iniba certas vias a fim de eliminar ou subjugar o circuito indesejado nas alças dos gânglios basais, esse mecanismo ficou conhecido como “bloqueio” da rede doente. A estimulação seria auxiliada por um gerador de pulso implantável (IPG), o qual produziria uma corrente elétrica, enquanto a inibição seria ocasionada por uma dissociação dos sinais de entrada e saída dos gânglios da base, resultando na interrupção do fluxo de informações anormais.

De acordo com Aum et al. (2018), em alguns experimentos a fim de identificar os alvos primários de DBS, foi concluído que os axônios, em vez dos corpos celulares, provavelmente, eram mais afetados pela estimulação elétrica. Dessa forma, a modelagem de cabos multicompartimentais, que trata a transmissão do sinal através de unidades neuronais discretas, aplicada aos neurônios de relé tálamo-cortical, revelou uma redução da atividade na região somatossensorial, mas um aumento na saída de disparo axonal, que foi encontrado para ser sincronizado com os estímulos.



3.2. TÉCNICA CIRÚRGICA

Durante a cirurgia, o paciente normalmente se encontra acordado, paralelamente a isso, é utilizada uma estrutura estereotáxica ajustada ao redor da cabeça desse, a qual é seguida por imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética, que integram espacialmente a estrutura a partir de um programa de software, a fim de fornecer coordenadas do cérebro e calcular possíveis trajetórias da sonda, o que auxilia na precisão do alvo (1 mm) (PEDROSA et al., 2013). Diante disso, o núcleo ventral intermediário do tálamo (VIM) é um alvo para o tremor essencial e o parkinsoniano, porém não é eficaz em outras características motoras, como bradicinesia e rigidez, por esse motivo, os alvos mais comuns são o STN e o GPi, pois eles integram mais particularidades motoras (MALEK et al., 2019).

De acordo com Liu et al. (2020), comumente se obtém a verificação neurofisiológica por meio de gravação de microeletrodos (MER) no intraoperatório seguida de uma estimulação de teste de eletrodo DBS intracraniana (macroestimulação) para avaliar os benefícios e efeitos colaterais da estimulação elétrica. Com isso, é possível orientar o posicionamento final do eletrodo, a partir de avaliações da resposta clínica, como a melhora dos sintomas como rigidez, tremor e efeitos colaterais pela DBS, o que envolveria acordar o paciente da anestesia cerca de 1 ou 2 horas. Contudo, há uma divergência de literatura acerca desse despertar, pois alguns estudos mostram que não utilizar dessa técnica poderia diminuir o tempo operatório e também reduzir as chances de hemorragia cerebral profunda intraoperatória (HABETS et al., 2018; İBRAHIMOĞLU et al., 2020).

Em relação aos benefícios e prejuízos das diferentes técnicas cirúrgicas, um paradoxo relevante seria a questão da vigília e sedação durante a cirurgia (CASTNER et al., 2018). Embora a anestesia geral ter menor probabilidade de hemorragia, a anestesia local se mostra efetiva em relação à maior precisão na colocação do eletrodo, menores complicações com a própria forma de anestésico, redução do tempo de internação hospitalar, entre outros (MEHANNA et al., 2013). Além disso, segundo uma meta-análise sinalizada no estudo de Houeto et al. (2012), há uma melhora dos sintomas motores nos pacientes submetidos a STN DBS em relação a GPi DBS, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa.



Ou seja, a lógica de direcionar estruturas específicas dentro dos gânglios da base, como o núcleo subtalâmico (STN) ou o segmento interno do globo pálido (GPI) é fortemente apoiada pelo conhecimento atual da fisiopatologia dos gânglios da base, que é derivado de extenso trabalho experimental e que fornece a base teórica para a terapia cirúrgica na DP (KOGAN et al., 2019). Em particular, o STN avançou para o alvo mundial mais utilizado para DBS no tratamento da DP, devido à melhora acentuada de todos os sintomas cardinais da doença. Além disso, as discinesias no período menstrual são reduzidas em paralelo com uma redução acentuada da dose diária equivalente de levodopa após STN-DBS (OKUN et al., 2012).

O sucesso da terapia depende em grande parte da seleção dos pacientes candidatos apropriados e da implantação precisa do eletrodo de estimulação, o que requer um pré-direcionamento por imagem cuidadoso e uma extensa exploração eletrofisiológica da área-alvo (SCHÜPBACH et al., 2015). Apesar do sucesso clínico da terapia, os mecanismos fundamentais da estimulação de alta frequência ainda não estão totalmente elucidados (SILVERI et al., 2012). Há uma grande quantidade de evidências de dados experimentais e clínicos de que a frequência de estimulação representa um fator chave com relação ao efeito clínico do DBS (ABBOUD et al., 2014; KRACK et al., 2013).

Curiosamente, a estimulação de alta frequência imita os efeitos funcionais da ablação em várias estruturas cerebrais. As principais hipóteses para o mecanismo de estimulação de alta frequência são: (1) bloqueio de despolarização da transmissão neuronal através da inativação de canais iônicos dependentes de voltagem, (2) interferência de informações pela imposição de um padrão de alta frequência acionado por estimulação eferente, (3) inibição sináptica por estimulação de aferentes inibitórios para o núcleo alvo, (4) falha sináptica por depleção de neurotransmissores induzida por estimulação. Como a hiperatividade do STN é considerada um marco funcional da DP e há evidências experimentais de excitotoxicidade glutamatérgica mediada pelo STN em neurônios da substância negra pars compacta (SNc), o STN-DBS pode reduzir o drive glutamatérgico, levando à neuroproteção. Mais estudos serão necessários para elucidar se STN-DBS realmente proporciona uma desaceleração da progressão da doença (ODEKERKEN et al., 2013; ASAHII et al., 2014).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DBS é aplicado por eletrodos muito delicados e por isso não danifica nem lesa o tecido cerebral. Em vez disso, bloqueia os sinais defeituosos que causam tremores e outros sintomas. Na doença de Parkinson, pela falta de dopamina, existe dificuldade na comunicação entre as estruturas cerebrais que, em rede, controlam o movimento. Essa alteração causa hiperatividade de certos núcleos cerebrais comparados a um ruído ou interferência como ocorre na transmissão de rádio e telecomunicações. A estimulação controlada reduz essa hiperatividade e conseqüentemente retira o ruído restabelecendo a transmissão de informação neural e conseqüente retorno controle do movimento.

Assim, o tratamento consiste na estimulação elétrica em diversas regiões do cérebro, por anos sem interrupção. Além disso, a corrente elétrica utilizada é muito pequena, feita em pontos estratégicos do cérebro por meio de implante dos eletrodos, que são, na sua maioria, profundos. Portanto, pode-se concluir que os pacientes com DP submetidos à técnica de estimulação cerebral profunda subtalâmica apresentam importante melhora da qualidade de vida, sendo um grande adjuvante no combate à Doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, R. H., et al. Rastreamento de Estimulação Cerebral Profunda Abrangente e Multidisciplinar para Pacientes de Parkinson: Não há espaço para “atalhos”. **Prática Clínica de Distúrbios do Movimento**, v. 11, n. 4, p. 336-341, 2014.
- ASAHI, N. T., et al. Impacto da estimulação subtalâmica bilateral nas funções motoras/cognitivas na doença de Parkinson. **Neurologia Medico-Chirurgica**, v. 54, n. 7, p. 529-536, 2014.
- AUM, D. J., et al. **Estimulação cerebral profunda: fundamentos e tendências futuras. Tese de Doutorado em Medicina** – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, p. 1-176, 2021.
- CASTNER, J. E., et al. Efeitos da estimulação cerebral profunda subtalâmica na geração de substantivos/verbos e seleção de alternativas concorrentes na doença de Parkinson. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 6, p. 700-705, 2018.



- HABETS, J. G. V., et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 12, p. 1834–1843, 2018.
- HOUETO, V. J. L., et al. Distúrbios comportamentais, doença de Parkinson e estimulação subtalâmica. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 701-707, 2012.
- İBRAHIMOĞLU, O., et al. (2020). The Experiences of Patients with Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Challenges, Expectations, and Accomplishments. **Acta Medica Academica**, v. 49, n. 11, p. 36–43, 2020.
- Kogan, M., et al. (2019). Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurgery Clinics of North America*, 30 (2), 137–146.
- KRACK, A. P., et al. Seguimento de cinco anos de estimulação bilateral do núcleo subtalâmico na doença de Parkinson avançada. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 20, p. 1925-1934, 2013.
- LIU, Z., et al. General anesthesia versus local anesthesia for deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 97, n. 6, p. 381–390, 2020.
- MALEK, N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. **Neurology India**, v. 67, n. 6, p. 968 – 978, 2019.
- MEHANNA, R., et al. Estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson. **Neurodegeneração translacional**, v. 2, n. 22, p.1-9, 2013.
- ODEKERKEN, T. V. J., et al. Núcleo subtalâmico versus estimulação cerebral profunda bilateral do globo pálido para a doença de Parkinson avançada (estudo NSTAPS): um estudo controlado randomizado. **Lancet Neurol.**, v. 12, n. 1, p. 37–44, 2013.
- OKUN, M. S., et al. Doença de Parkinson DBS: O que, quando, quem e por quê? Chegou a hora de adaptar os alvos de DBS. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 12, p. 1847-1857, 2012.
- PEDROSA, D. J., et al. Revisão: gestão da doença de Parkinson. **Doença e Tratamento Neuropsiquiátrico**, v. 9, n. 7, p. 321-340, 2013.
- RAMIREZ-ZAMORA, A., et al. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease a review. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 3, p. 367–372, 2018.
- RAMMO, R., et al. The Need for Digital Health Solutions in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease in the Time of COVID-19 and Beyond. **Neuromodulation**, v. 24, n. 2, p. 331–336, 2021.



SCHÜPBACH, N. V. M., et al. Estimulação do núcleo subtalâmico na doença de Parkinson: um acompanhamento de 5 anos. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 12, p. 1640-1644, 2015.

SILVERI, N. M. C., et al. Efeitos da estimulação do núcleo subtalâmico na nomeação e leitura de substantivos e verbos na doença de Parkinson. **Neuropsicologia**, v. 50, n. 8, p. 1980–1989, 2012.

WANG, J., et al. Comparison of Awake and Asleep Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Detailed Analysis Through Literature Review. **Neuromodulation**, v. 23, n. 4, p. 444–450, 2020.

EFICÁCIA DO CANABIDIOL NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): REVISÃO INTEGRATIVA

EFFECTIVENESS OF CANNABIDIOL IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER (ASD): INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-3

Fernando Mendes Castro ¹
 Jordana Bezerra Da Silva Moreno ²
 Gabriele Marques de Sousa ³
 Maria Júlia Andrade Pereira Soares ⁴
 Mateus Rufino Melo ⁵
 Renandro de Carvalho Reis ⁶

¹ Graduando do curso de Medicina. UNINOVAFAPI – AFYA

² Graduanda do curso de Medicina. UNINOVAFAPI – AFYA

³ Graduanda do curso de Medicina. UNINOVAFAPI – AFYA

⁴ Graduanda do curso de Medicina. UNINOVAFAPI – AFYA

⁵ Médico – Universidade Federal Do Maranhão - UFMA

⁶ Professor auxiliar do curso de Medicina. UNINOVAFAPI -AFYA

RESUMO

O transtorno do espectro autista é um transtorno neurodesenvolvimental sem cura, com grande impacto na vida das crianças e familiares, com etiopatogenia multifatorial. Como o TEA não tem cura, o foco do tratamento está em amenizar sintomas associados, como a irritabilidade, agressões, comportamentos autolesivos, ansiedade, hiperatividade, impulsividade, falta de atenção e insônia. Como metodologia de pesquisa procurou-se por artigos nas plataformas de banco de dados PUBMED e Science Direct. Sendo lidos integralmente 6 artigos, que foram analisados segundo o número de participantes, intervenção estudada, método de avaliação, tipo de estudo, efeito adverso, desfecho e limitações. Como conclusão, atribui-se ao canabidiol melhora em comportamentos disruptivos e melhora de comportamentos sociais e comunicativos.

Palavras-chave: TEA. Canabidiol. Autista.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder, with a great impact on the lives of children and their families, with a multifactorial etiopathogenesis. As ASD has no cure, the focus of treatment is on alleviating associated symptoms, such as irritability, aggression, self-injurious behaviors, anxiety, hyperactivity, impulsivity, inattention and insomnia. As a research methodology, we searched for articles on the PUBMED and Science Direct database platforms. Six articles were read in full, which were analyzed according to the number of participants, intervention studied, evaluation method, type of study, adverse effect, outcome and limitations. In conclusion, cannabidiol is believed to improve disruptive behaviors and improve social and communicative behaviors.

Keywords: ASD. Cannabidiol. Autism.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista é um transtorno neurodesenvolvimental sem cura, com grande impacto na vida das crianças e familiares, com etiopatogenia multifatorial. Durante a última década o número de crianças diagnosticadas com TEA vem aumentando e hoje estima-se que cerca 1-2% das crianças conviva com a desordem (POSAR; VISCONTI, 2016).

Segundo o “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder”, quinta edição (DSM-5), para o diagnóstico do espectro autista são necessárias algumas características presentes no comportamento da criança, como déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, sintomas presentes precocemente no período de desenvolvimento, os sintomas devem causar prejuízo social, profissional ou em áreas importantes da vida do indivíduo e o quadro clínico não deve ser mais bem explicado por deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento.

O tratamento para crianças e adolescentes com espectro autista envolve terapias psicossociais, antipsicóticos típicos e atípicos, estabilizadores de humor, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e também alternativas medicinais complementares. Como o TEA não tem cura, o foco do tratamento está em amenizar sintomas associados, como a irritabilidade, agressões, comportamentos autolesivos, ansiedade, hiperatividade, impulsividade, falta de atenção e insônia. Os portadores do TEA aparentar ser mais suscetíveis a efeitos adversos das medicações (DEFILIPPIS; WAGNER, 2016).

O canabidiol (CBD) representa um dos principais componentes da planta, tendo sido estudado em diversos distúrbios. Atualmente, evidências preliminares sugerem que o CBD pode aliviar a espasticidade, dor, distúrbios do sono, melhorar a mobilidade na esclerose múltipla, além de aliviar sintomas ansiosos e fobia social; no entanto, mais estudos são necessários para comprovar sua eficácia. (ALBUQUERQUE, Julia Berzoini et al, 2021). Com isso, o objetivo principal desse estudo foi investigar melhora na qualidade de vida de usuários CBD em pacientes com TEA.



2. MÉTODOS

Como metodologia de pesquisa procurou-se por artigos nas plataformas de banco de dados PUBMED e Science Direct. Inicialmente foi usado o descritor em inglês “autism spectrum disorder”, sendo mostrados 19.731 artigos. Em seguida adicionou-se o operador booleano “and” e o descritor em inglês “cannabidiol”, sendo mostrado agora 38 artigos como resultado. No próximo passo foram adicionados o operador “not” e o descritor “review” em tipos de publicação, sendo mostrado 18 resultados. Colocou-se um limite de tempo de 5 anos para as publicações (2016-2021), não tendo sido alterado os resultados. No Science Direct foi usado a busca avançada com os mesmos descritores, foram encontradas 7 revisões e 3 resumos de conferências, não sendo incluídos na revisão. Não foi selecionado nenhum idioma específico para a busca.

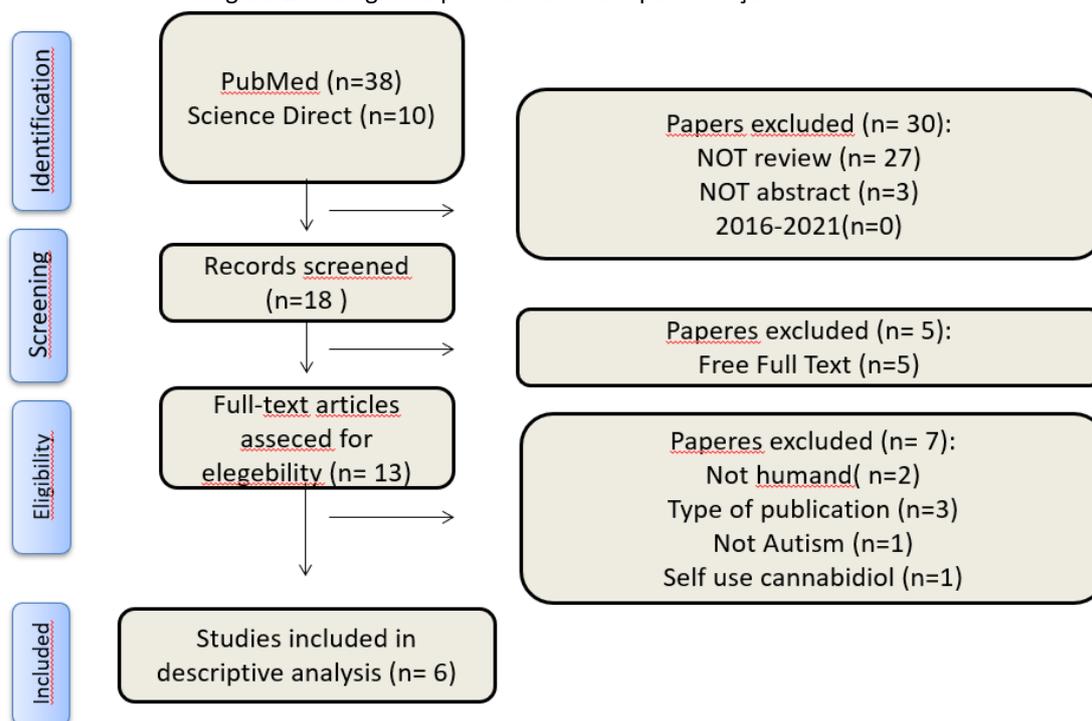
Dos 18 artigos encontrados, foram selecionados apenas os artigos disponíveis gratuitamente, totalizando 13 artigos. A partir desses, foram lidos seus respectivos resumos para triagem. Dois foram excluídos por se tratarem de experimentos em animais, um foi excluído por ser revisão sistemática, outro foi excluído por se tratar de caso com objetivo de reduzir convulsões. Outro artigo foi excluído pois se tratava do uso do canabidiol de forma não prescrita por profissional médico. Um resultado foi excluído por se tratar de uma carta com comentários sobre um estudo e outro foi excluído por se tratar de um estudo de comentário sobre um guia de cuidados com o canabidiol. Sendo assim, totalizados 6 lidos integralmente e incluídos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 mostra o adaptativo dos autores ao fluxograma *Prisma statment* para esquematização da seleção de artigos. Dos 48 artigos encontrados nas duas bases de dados utilizadas, 18 foram incluídos para uma triagem e 13 foram eleitos para leitura integral do estudo. Desses, 6 foram incluídos para a síntese qualitativa do estudo.



Figura 1. Fluxograma prisma statement para seleção de estudos.



Fonte: dos autores.

O quadro 1 representa a descrição detalhada dos estudos selecionados. Nele, foram incluídos variáveis de interesse como identificação dos autores, tamanho da amostra, intervenção, escalas utilizadas, tipo de estudo, efeitos adversos, desfechos dos estudos e limitações.

Quadro 1 – Variáveis encontradas por estudo.

Autor (Ano)	n do estudo	Intervenção estudada	Escalas e métodos de avaliação	Tipo de Estudo	Efeitos adversos	Desfecho do estudo	Limitações
Adi Aran (2021)	150	Dose inicial de 1mg/kg/d. Em seguida aumento da dose em 1mg/kg/d até 10mg/kg de peso corporal por dia.	Home Situation Questionair e-ASD - é uma escala de avaliação do cuidador projetada para avaliar a gravidade de comportamentos disruptivos e não compatíveis em crianças. Clinical Global Impression Improvement scale - são medidas de gravidade dos sintomas, resposta ao	Ensaio randomizado	sonolência, perda de apetite, cansaço, euforia, ansiedade.	Melhora de comportamentos disruptivos em 49%(n=45) versus 21% no placebo. Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite, relatado para 28% e 25% no extrato de planta inteira, respectivamente (n=95); 23% e 21% em canabinóides puros (n=93), e 8% e 15% no placebo (n=94).	A falta de dados farmacocinéticos e uma ampla gama de idades e níveis funcionais entre os participantes justificam cautela ao interpretar os resultados.

Autor (Ano)	n do estudo	Intervenção estudada	Escalas e métodos de avaliação	Tipo de Estudo	Efeitos adversos	Desfecho do estudo	Limitações
			tratamento e eficácia dos tratamentos em estudos de tratamento de pacientes com transtornos mentais.				
Juliana Andrea Ponton (2020)	1	CBD administrado por via oral 0,2 ml (4 mg de CBD e 0,1 mg duas vezes ao dia).	Visual Analog Scale (VAS) - é um instrumento de medição que tenta medir uma característica ou atitude que se acredita variar em um continuum de valores e não pode ser facilmente medida diretamente. É frequentemente usado em pesquisas epidemiológicas e clínicas para medir a intensidade ou frequência de vários sintomas.	Relato de caso.	Efeitos adversos não relatados	Houve melhora nos aspectos comunicativos e sociais e bem como melhoria na ansiedade, desregulação do sono e peso.	Sem escala válida para as comparações de melhora clínica
Paulo Fleury-Teixeira (2019)	18	Cannabis sativa extrato proporção de ~ 75/1 CBD / THC e foi administrado por via oral em cápsulas contendo 25 ou 50 mg de CBD e ~ 0,34 ou 0,68 mg de THC, respectivamente	Os pacientes foram acompanhados por meio de avaliações clínicas periódicas feitas pelo médico responsável. Um questionário mensal foi usado para registrar os efeitos do tratamento com base nas respostas dadas por os pais. Formulários padronizados mensais foram preenchidos e continha perguntas cobrindo os	estudo observacional	Sonolência, irritabilidade moderada; diarreia, aumento do apetite, hiperemia conjuntival e aumento da temperatura corporal. Todos esses efeitos colaterais foram leves e / ou transitórios. Dois pacientes apresentaram noctúria.	Entre os 15 pacientes que aderiram ao tratamento (10 não epiléticos e cinco epiléticos) apenas um paciente não apresentou melhora dos sintomas autistas. Devido aos efeitos adversos, três pacientes descontinuaram o uso de CE antes de 1 mês. Após 6-9 meses de tratamento, a maioria dos pacientes, incluindo epiléticos e não epiléticos, apresentaram algum nível de melhora na mais de uma das oito categorias de sintomas avaliadas: Déficit de	As limitações intrínsecas do presente estudo, devido à sua natureza observacional, são a falta de grupos de controle, a pequeno tamanho de coorte e efeitos placebo potencialmente significativos



Autor (Ano)	n do estudo	Intervenção estudada	Escalas e métodos de avaliação	Tipo de Estudo	Efeitos adversos	Desfecho do estudo	Limitações
			sintomas analisados.			Atenção/Hiperatividade; Transtorno de Comportamentos; Déficits Motores; Déficits de Autonomia; Comunicação e Déficits de Interação Social; Déficits Cognitivos; Distúrbios do Sono e Convulsões, com efeitos adversos infrequentes e leves.	
Charlotte M. Pretzsch (2019)	34	Os dados foram adquiridos após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou um placebo correspondente (com pelo menos 13 dias de intervalo).	Imagens da Ressonância Magnética Funcional	Estudo randomizado	Efeitos adversos não relatados	No TEA, o CBD pode alterar uma propriedade crucial da função cerebral e visa regiões-chave comumente implicadas na condição. Estudos futuros são necessários para investigar se as alterações de fALFF e FC induzidas pelo CBD no TEA impactam os processos cognitivos e comportamentos que essas regiões modulam; e examinar se a resposta cerebral a uma dose aguda de CBD pode ajudar a prever a resposta ao tratamento sustentado no TEA.	Tamanho da amostra. Método de análise das imagens percebe apenas uma faixa de frequência. O estudo analisa apenas a administração em curto prazo. Método de avaliação do estudo.
Charlotte M. Pretzsch (2019)	34	A aquisição de dados começou 2 h (níveis plasmáticos de pico) após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou placebo. As sessões de teste tiveram pelo menos 13 dias de intervalo.	Imagens da Ressonância Magnética Funcional	Estudo randomizado	Efeitos adversos não relatados	Em resumo, relatamos que o CBD pode 'mudar' os níveis de Glx e GABA+. Esses metabólitos contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória em ambos o cérebro típico e o autista. No entanto, nosso estudo também demonstrou que o cérebro atípico (autista) reage de maneira diferente ao desafio do CBD de GABA+. Nossas descobertas de que o sistema GABAérgico é distinto no TEA,	Foram medidas as quantidades de Glx e GABA+ MRS no voxels de interesse escolhidos. Em segundo lugar, foi incluído apenas indivíduos adultos do sexo masculino com QI acima 70 anos e sem epilepsia ou comorbidades psiquiátricas. Amostra pequena. O



Autor (Ano)	n do estudo	Intervenção estudada	Escalas métodos e de avaliação	Tipo de Estudo	Efeitos adversos	Desfecho do estudo	Limitações
						mas pode ser alterado, é relevante tanto para nossa compreensão dos mecanismos causais quanto para a descoberta de alvos de tratamento no TEA.	estudo analisa apenas a administração em curto prazo.
Dana Barchel (2019)	53	A solução de óleo canabinóide foi preparada pela empresa "Tikun Olam", que é fornecedora homologada, na concentração de 30% e proporção 1:20 de canabidiol (CBD) e Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC). A garantia de qualidade das concentrações de canabidiol é realizada rotineiramente por HPLC em um instrumento Ultima 3000 Thermo Dionex. A dose diária recomendada de CBD foi de 16 mg/kg (dose diária máxima de 600 mg), e para THC - dose diária de 0,8 mg/kg (dose diária máxima de 40 mg).	Relato dos pais de melhora, piora ou sem mudanças dos sintomas com o uso da dose de CBD.	Estudo observacional	Sonolência, diminuição do apetite, aumento do apetite, insônia, resposta de anormalidade de detecção (à temperatura), olhos piscando, diarreia, perda de cabelo, náusea, confusão, acne, palpitações, incontinência urinária, vermelhidão dos olhos, prisão de ventre.	Automutilação e ataques de raiva (n = 34) melhoraram em 67,6% e piorou em 8,8%. Os sintomas de hiperatividade (n = 38) melhoraram em 68,4%, não variação em 28,9% e piora em 2,6%. Problemas de sono (n = 21) melhoraram em 71,4% e piorou em 4,7%. A ansiedade (n = 17) melhorou em 47,1% e piorou em 23,5%. Os efeitos adversos, principalmente sonolência e alteração do apetite, foram leves.	Todas as informações foram baseadas nos relatos dos pais, sem grupo controle, e não houve ferramenta de avaliação objetiva para alterações de sintomas. Não ter informações sobre o histórico de sintomas de TEA em cada paciente.

Fonte: dos autores

Ponton *et al.* (2020) cita em seu relato de caso um paciente em que é experimentado uma dose considerada pequena em relação a estudos anteriores de extrato de canabidiol. É retratada que mesmo uma pequena dose, é possível perceber a melhora na qualidade de vida do paciente com transtorno do espectro autista (TEA).

Fleury-Teixeira, Paulo *et al.* (2019) em seu estudo observacional mostra que apesar do uso do canabidiol trazer alguns supostos benefícios, também foram notados efeitos colaterais, como sonolência, irritabilidade, aumento do apetite. Acontecendo de até mesmo pacientes largarem o estudo devido a efeitos colaterais como insônia, irritabilidade, aumento da frequência cardíaca e agravamento da crise



psicocomportamental. Porém é citado, que os pacientes faziam uso de outros medicamentos, como anti-psicóticos.

Em Aran *et al.* (2021) é mostrado por ensaio controlado que o tratamento com canabidiol tem o potencial de diminuir comportamentos disruptivos do TEA, com boa tolerabilidade, principalmente em relação ao ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos. Para avaliar essa melhora, o estudo utilizou também um questionário aos pais e uma entrevista de avaliação clínica que se baseava nos sintomas mais incômodos no início do estudo.

Barchel *et al.* (2019) em seu artigo, relata que os pais de crianças com TEA notaram melhora nos comportamentos de crianças em uso do canabidiol. A melhora no comportamento hiperativo foi um dos principais achados. Houve também melhora em pacientes que praticavam auto mutilação, mas ressalta que outros medicamentos devem ser usados para tratar essa prática. As crianças também tiveram melhora na qualidade do sono e diminuição em sintomas de ansiedade, que pode ter sido secundário a melhora do sono e dos comportamentos disruptivos.

Pretzsch *et al.* (2019) realizou dois estudos para saber como que o canabidiol afeta o cérebro de homens, em uma amostra de 34 pacientes. Foram selecionados pacientes com e sem TEA. Em um artigo ela relata que o CBD pode 'mudar' os níveis de Glx e GABA+. Esses metabólitos contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória em amboso cérebro típico e o autista. No entanto, nosso estudo também demonstrou que o cérebro atípico (autista) reage de maneira diferente ao desafio do CBD de GABA +. Nossas descobertas de que o sistema GABAérgico é distinto no TEA, mas pode ser alterado, é relevante tanto para nossa compreensão dos mecanismos causais quanto para a descoberta de alvos de tratamento no TEA.

No outro artigo ela chegou à conclusão que no TEA, o CBD pode alterar uma propriedade crucial da função cerebral e visa regiões-chave comumente implicadas na condição. Estudos futuros são necessários para investigar se as alterações de fALFF e FC induzidas pelo CBD no TEA impactam os processos cognitivos e comportamentos que essas regiões modulam; e examinar se a resposta cerebral a uma dose aguda de CBD pode ajudar a prever a resposta ao tratamento sustentado no TEA (PRETZSCH *et al.*, 2019).



4. CONCLUSÃO

Os estudos disponíveis muitas vezes trazem pacientes com mais de uma comorbidade, fazendo uso de mais de uma medicação. Ainda assim, se atribui ao canabidiol melhora em comportamentos disruptivos e melhora de comportamentos sociais e comunicativos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Julia Berzoini et al. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 13-13, 2021.

American Psychiatric Association. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)**. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

ARAN, Adi et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021.

BARCHEL, Dana et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1521, 2019.

DEFILIPPIS, Melissa; WAGNER, Karen Dineen. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. **Psychopharmacology bulletin**, v. 46, n. 2, p. 18, 2016.

FLEURY-TEIXEIRA, Paulo et al. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. **Frontiers in neurology**, p. 1145, 2019.

PRETZSCH, Charlotte M. et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1141-1148, 2019.

PRETZSCH, Charlotte Marie et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 8, p. 1398-1405, 2019.

PONTON, Juliana Andrea et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2020.

POSAR, A; VISCONTI, P. Autism in 2016: the need for answers. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 2, p. 111-119, 2017.



DESAFIOS DO USO DE CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

CHALLENGES OF USING CANNABIDIOL TO TREAT MULTIPLE SCLEROSIS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-4

Fernanda Catarine Silva Venâncio¹
 Natália Fernanda Caciatori da Silva¹
 Murilo Bellintani Bocchi¹
 Benedito Domingos Neto²
 Thalita Pedroni Formariz³
 Monica Rosas da Costa Iemma⁴

¹Graduando do curso de Biomedicina. Universidade de Araraquara - UNIARA, Araraquara/SP

²Mestrando em Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara – PPGB-MRQM/UNIARA, Araraquara/SP

³Docente e Coordenadora do curso Farmácia da Universidade de Araraquara - UNIARA, Araraquara/SP

⁴Docente adjunto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara - PPGB-MRQM/UNIARA, Araraquara/SP

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante inflamatória do sistema nervoso central com neurodegeneração progressiva. De etiologia desconhecida e sem cura, a EM é caracterizada por acometer cérebro e medula espinhal com destruição imunomediada da mielina em graus diferentes. A etiologia da EM permanece desconhecida, no entanto, acredita-se que seja causada por uma desregulação imunológica desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Escolher a melhor estratégia de tratamento para EM é um plano difícil devido a sua heterogeneidade e cronicidade. Nos últimos anos, houve uma revolução no tratamento de EM com o advento dos tratamentos modificadores da doença, no entanto o reconhecimento cada dia mais notável dos canabinoides tem tornado o uso do canabidiol (CBD) muito popular entre os pacientes com esclerose múltipla. Alguns estudos evidenciam o potencial do canabidiol no uso medicinal por apresentar propriedades ansiolítica, antidepressiva, anti-inflamatória, modulador de atividades imunológicas, ser citotóxico em células cancerosas e reduzir a psicose. Entretanto, os mecanismos de ação do CBD precisam ser mais elucidados para o desenvolvimento de medicamentos regulamentados.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Canabidiol; Tratamento

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with progressive neurodegeneration. Of unknown etiology and with no cure, MS is characterized by affecting the brain and spinal cord with immune-mediated destruction of myelin in different degrees. The etiology of MS remains unknown, however, it is believed to be caused by an immune dysregulation triggered by genetic and environmental factors. Choosing the best treatment strategy for MS is a difficult plan due to its heterogeneity and chronicity. In recent years, there has been a revolution in the treatment of MS with the advent of disease-modifying treatments, however the increasing recognition of cannabinoids has made the use of cannabidiol (CBD) very popular among MS patients. Some studies show the potential of cannabidiol in medicinal use because it has anxiolytic, antidepressant, anti-inflammatory properties, modulator of immune activities, being cytotoxic in cancer cells and reducing psychosis. However, the mechanisms of action of CBD need to be further elucidated for the development of regulated drugs.

Keywords: Esclerosis múltiple; Cannabidiol; Therapeutics



1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante inflamatória do sistema nervoso central (SNC) com neurodegeneração progressiva (AXISA; HAFLE, 2016). De etiologia desconhecida e sem cura, a EM é caracterizada por acometer cérebro e medula espinhal com destruição imunomediada da mielina em graus diferentes (GARG; SMITH, 2015; LEMUS; WARRINGTON; RODRIGUEZ, 2018; REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). Até 2019 estimava-se um número com mais de 2,5 milhões de pessoas com esclerose múltipla em todo o mundo, principalmente jovens adultos (WILDNER; STASIOŁEK; MATYSIAK, 2020).

Escolher a melhor estratégia de tratamento para EM é um plano difícil devido a sua heterogeneidade e cronicidade (SMITH; COHEN; HUA, 2017). Nos últimos anos, com mais estudos e conhecimentos sobre a EM, houve uma expansão do número de tratamentos disponíveis para a doença, em especial para esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) (THOMPSON et al., 2018). Entretanto, a eficácia do tratamento para EM ainda é muito controversa, uma vez que os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença apresentam efeitos adversos, intolerância ou até mesmo ineficácia.

Em paralelo às discussões sobre a eficácia do tratamento para EM, o uso de canabidiol (CDB) entre os pacientes com a doença tem se tornado muito popular. Este fenômeno se deve em grande parte ao reconhecimento dessa substância, que apresenta potenciais propriedades biológicas e medicinais (FURGIUELE et al., 2021).

2. ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1. ETIOLOGIA

A etiologia da EM permanece desconhecida, no entanto, acredita-se que seja causada por uma desregulação imunológica desencadeada por fatores genéticos e ambientais (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Embora não seja uma doença hereditária, a EM apresenta componente genético importante em sua etiologia (GARG; SMITH, 2015). O alelo HLA-DRB1 *15:01 do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe II é um dos mais intensamente estudados (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018; STYS;

TSUTSUI, 2019). Subsequentemente, os estudos da associação do genoma (GWAS) descobriram outros marcadores genéticos não ligados ao MHC com efeitos menores, como o gene alfa do receptor de interleucina-2 (IL2RA) e o gene alfa do receptor de interleucina-7 (IL7RA) (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018; GARG; SMITH, 2015; THOMPSON et al., 2018).

Fatores ambientais também foram associados ao aumento do risco de desenvolver esclerose múltipla, tais como a distância do equador na primeira infância (menor exposição a luz solar), deficiência de vitamina D, obesidade, tabagismo e infecção pelo vírus *Epstein Barr* (VEB) (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Dentre os fatores ambientais mencionados, os baixos níveis de vitamina D, tabagismo e exposição ao VEB são os mais amplamente estudados e os que chamam maior atenção quanto ao aumento da suscetibilidade à esclerose múltipla (GARG; SMITH, 2015; REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018; THOMPSON et al., 2018).

2.2. IMUNOLOGIA

Ainda é desconhecido o porquê de a resposta imunológica ser iniciada contra antígenos do sistema nervoso central (THOMPSON et al., 2018). Tradicionalmente, acredita-se que a EM seja causada pela ativação de células T autorreativas periféricas, que migram para o SNC e iniciam o processo da doença (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018; STYS; TSUTSUI, 2019). Depois de entrar no SNC, as células T autorreativas são reativadas ao entrarem em contato com autoantígenos expressos por moléculas de MHC de classe II das células apresentadoras de antígenos locais (células B, macrófagos e células dendríticas) (GARG; SMITH, 2015), desencadeando o recrutamento de células inflamatórias adicionais que passam a atacar elementos do SNC, cuja mielina é o alvo de maior evidência (STYS; TSUTSUI, 2019). Tais células são responsáveis pela perda de mielina, destruição de oligodendrócitos e dano dos axônios que convergem na disfunção neurológica (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018).

O processo de ativação de células T autorreativas periféricas que migram para o SNC é denominado como a “hipótese de fora para dentro” (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018), sendo um evento que ocorre inicialmente fora do SNC e gera uma resposta exacerbada contra elementos do mesmo (THOMPSON et al., 2018). Esta hipótese é desafiada por um modelo intrínseco que levanta a hipótese de que os

eventos imunológicos ocorram de dentro do SNC (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018; THOMPSON et al., 2018). A hipótese de “dentro para fora” argumenta que a EM seja uma doença degenerativa primária, como as doenças de Parkinson e Alzheimer, que leva à liberação de antígenos e, sequencialmente, uma resposta inflamatória do indivíduo predisposto (THOMPSON et al., 2018).

Para Lemus, Warrington e Rodriguez (2018) a falta de evidências científicas que confirmem a presença de um autoantígeno ou de um agente infeccioso faz com que a esclerose múltipla não seja considerada uma doença autoimune, apesar de ser uma doença imunomediada.

2.3. FENÓTIPOS OU SUBTIPOS

A variação das atividades inflamatórias que ocorrem no paciente é o que vai determinar qual é o espectro dos fenótipos da esclerose múltipla que o indivíduo se enquadra (THOMPSON et al., 2018). A maior parte dos indivíduos que desenvolvem esclerose múltipla começam com um episódio clínico agudo denominado de síndrome clinicamente isolada (CIS), que acomete o nervo óptico ou outros locais do SNC, mas que se resolve com o tempo (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Os pacientes com CIS que subsequentemente apresentam outros episódios de disfunção neurológica (recidiva), como neurite óptica, distúrbios sensoriais e motores, são descritos como tendo esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018).

Uma parcela dos pacientes com EMRR posteriormente desenvolvem um estágio clínico no qual a disfunção neurológica piora progressivamente, afetando em particular a marcha do paciente, denominado de esclerose múltipla progressiva secundária (EMPS) (RUIZ; VIGNE; POT, 2019; WILDNER; STASIOŁEK; MATYSIAK, 2020). Em uma minoria dos casos, os pacientes apresentam progressão desde o início sem recidivas clínicas, denominado de esclerose múltipla progressiva primária (EMPP) (RUIZ; VIGNE; POT, 2019; THOMPSON et al., 2018). No entanto, não se sabe se a EMPP é uma forma única de manifestação da esclerose múltipla ou se é uma EMPS cujas recidivas não eram aparentes (BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018).



2.4. DIAGNÓSTICO

Comumente, a apresentação clínica dos episódios de recidiva da esclerose múltipla é variável e envolve as vias sensoriais, motoras, visuais e o tronco cerebral (GARG; SMITH, 2015). Desta forma, as recidivas de EM são vistas como uma característica proeminente e um importante marcador diagnóstico (KALINCIK, 2015).

A ressonância magnética (RM) é muito utilizada quando os pacientes apresentam síndrome clínica sugestiva de EM, sendo uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e monitoramento terapêutico da doença (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Pela RM, é possível visualizar a desmielinização inflamatória e as alterações na barreira hematoencefálica (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

A expansão clonal de linfócitos B secretores de imunoglobulinas e outras células inflamatórias presentes no SNC resulta na presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR), que pode ter valor prognóstico adicional (GARG; SMITH, 2015; REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). A presença de bandas oligoclonais no LCR é encontrada em até 90% dos pacientes com esclerose múltipla (DOSHI; CHATAWAY, 2016).

Não há um exame único para diagnóstico de EM, é necessário uma combinação de avaliação clínica, neuroimagem e, em alguns casos, análise do LCR (GARG; SMITH, 2015). A RM permite maior precisão e certeza diagnóstica, no entanto, a avaliação clínica do paciente é extremamente importante diagnóstico para exclusão de outras condições neurológicas (THOMPSON et al., 2018).

2.5. TRATAMENTO

Os primeiros tratamentos para esclerose múltipla surgiram em 1993 quando a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de interferon-beta (IFN- β) (AXISA; HAFLER, 2016). Nos últimos anos, houve uma revolução no tratamento de EM com o advento dos tratamentos modificadores da doença (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Em 2017, a FDA aprovou o uso de 15 DMTs: 5 preparações de IFN- β ; 4 anticorpos monoclonais (alemtuzumab, daclizumab, natalizumab e ocrelizumab); 3 medicamentos orais (fumarato de dimetila, teriflunomida e fingolimod); 2 preparações de acetato de glatirâmero; 1 antineoplásico (mitoxantrona) (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).



O maior número de DMTs disponíveis tornou o manejo dos pacientes mais complexo, existindo duas possibilidades de abordagem terapêutica no ambiente clínico (THOMPSON et al., 2018). A primeira, denominada de estratégia de escalonamento, consiste em iniciar o tratamento com medicamentos menos eficazes e evoluir para medicamentos mais eficazes se a taxa de recidivas do paciente não melhorar (SMITH; COHEN; HUA, 2017). A segunda, consiste em adotar medicamentos mais eficazes como terapia inicial, partindo do pressuposto de que esses medicamentos promovem maior controle da doença e menores possibilidades de recidivas (SMITH; COHEN; HUA, 2017; THOMPSON et al., 2018). A escolha do melhor manejo ainda é bastante controverso e discutível, pois os medicamentos mais eficazes para EM apresentam maiores riscos de eventos adversos quando administrados a longo prazo (GARG; SMITH, 2015).

Pacientes com EM apresentam diversos sintomas significativos e incapacitantes como fadiga, comprometimento cognitivo, disfunção da bexiga, dor e espasticidade, que nem sempre têm terapias eficazes (DOSHI; CHATAWAY, 2016). Uma das prioridades do tratamento é descobrir quais terapias são mais eficazes para a melhora das condições clínicas dos pacientes com esclerose múltipla, uma vez que tais condições geram impactos econômicos e sociais devastadores na vida dessa população.

Além dos tratamentos com DMTs, o manejo clínico para a EM inclui outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas que buscam a diminuição do impacto da doença e a melhora da qualidade de vida do paciente (FURGIUELE et al., 2021). Recentemente, muitos benefícios foram associados ao uso de fitocanabinoides, principalmente o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), por essa razão estes fitocanabinoides têm sido utilizados como tratamento adjuvante para EM (MAROON; BOST, 2018).

3. FITOCANABINOIDES

A *Cannabis sativa*, pertencente à família Cannabaceae, é uma planta reconhecida por ter propriedades médicas e psicoativas relatadas há mais de 4000 a.C. (BRUNI et al., 2018). O primeiro uso médico da *C. sativa* foi na Ásia Central, onde foi usada para tratar diversas doenças (OŽAROWSKI et al., 2021). A planta contém muitos componentes farmacológicos, porém nem todos são caracterizados (MACDONALD; ADAMS, 2019).

Embora mais de 100 fitocannabinoides diferentes já foram isolados da *C. sativa*, os fitocannabinoides mais estudados são o THC e CBD (BRUNI et al., 2018; MAROON; BOST, 2018). Este é o principal composto não psicoativo, que mostra toxicidade e perfil de dependência relativamente baixos, e aquele é o principal responsável pelos efeitos psicoativos da *C. sativa* (MACDONALD; ADAMS, 2019).

A identificação do THC no início da década de 1990, permitiu a descoberta de receptores de membrana específicos para esses fitocannabinoides, os receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), subsequentemente foi possível a identificação do sistema conhecido como sistema endocanabinoide (MAROON; BOST, 2018). Este sistema está envolvido em muitas funções fisiológicas importantes do SNC e do sistema imunológico, sendo o CB1 amplamente distribuído pelo cérebro e o CB2 nas células imunológicas (BRUNI et al., 2018). O CB1 é o principal mediador dos efeitos psicoativos provocados pelo THC (BRUNI et al., 2018; MAROON; BOST, 2018). Em contraste, o canabidiol apresenta muito pouca afinidade com os receptores CB1 e exerce seus efeitos pela ativação de outros receptores não canabinoides, como PPARs, TRPV1, GPR55, GPR18, GPR19 e 5HT1A.

A influência e o reconhecimento do sistema endocanabinoide torna possível a manipulação de fitocannabinoides como uma estratégia terapêutica para muitos campos médicos, incluindo estudos de atividades neuroprotetoras e anti-inflamatórias (BRUNI et al., 2018). Os últimos relatórios científicos que demonstraram o potencial do uso terapêutico de THC e CBD, culminaram na aprovação de alguns medicamentos à base desses fitocabinoides pela FDA, como o dronabinol para efeitos colaterais da quimioterapia e o savitex para espasmos e dor da esclerose múltipla (OŻAROWSKI et al., 2021).

4. CANABIDIOL E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Devido a resposta limitada às opções terapêuticas atuais para esclerose múltipla, os fitocannabinoides tem atraído um interesse crescente para o tratamento adjunto e central de sintomas relacionados à doença (TURRI et al., 2018).. Embora nos últimos anos, os DMTs tenham avançado significativamente, muitos pacientes com EM procuram terapias alternativas e complementares com canabinoides e relatam melhora

nos sintomas e no curso da doença (RUDROFF; SOSNOFF, 2018). Como consequência, os canabinoides atraíram e ainda atraem um interesse crescente para o tratamento da EM (TURRI et al., 2018). Curiosamente, cerca de 20 a 60% dos pacientes com EM relatam o uso de canabinoides e consideram o uso legal desses componentes (OŽAROWSKI et al., 2021). Desta forma, o uso do canabidiol vem sendo estudado como terapia adjuvante em condições nas quais os tratamentos disponíveis não são satisfatórios (SILVESTRO et al., 2020)

O canabidiol demonstrou ter propriedades ansiolíticas, antidepressivas, anti-inflamatórias, ser modulador de atividades imunológicas, ser citotóxico em células cancerosas e também ser capaz de reduzir a psicose (KOZELA; JUKNAT; VOGEL, 2017; SILVESTRO et al., 2020). Além de ter sua eficácia comprovada contra doenças neurológicas (OŽAROWSKI et al., 2021). Desta forma, o CBD é considerado o fitocanabinoide não psicotrópico de *C. sativa* um agente terapêutico promissor (OŽAROWSKI et al., 2021).

O trabalho de Kozela et al. (2016) demonstrou que o CBD administrado sistematicamente diminuiu a inflamação do SNC em camundongos com encefalite autoimune (EAE), uma doença autoimune induzida que resulta em paralisia progressiva iniciada por células T autorreativas direcionadas às bainhas de mielina. Jones e Vlachou (2020) relataram em seu trabalho que o CBD retardou o início dos sintomas em modelos animais de esclerose múltipla, ressaltando que doses combinadas THC e CBD parecem mais eficazes, uma vez que o CBD reduz o infiltrado celular no SNC e o THC reduz os sintomas de espasmos. O trabalho de Al-Ghezi et al. (2019) também demonstrou que a combinação de THC e CBD pode atenuar a EAE em camundongos ao suprimir a neuroinflamação.

A redução da resposta inflamatória mediada pelo CBD mostrou ser um componente crítico do processo neuroprotetor (KOZELA; JUKNAT; VOGEL, 2017). Quando combinado com THC, o CBD parece mais eficaz na redução dos sintomas associados ao modelo animal de EM como mostra os estudos. Nesse contexto, uma droga chamada de Savitex, que combina THC e CBD foi aprovada em diversas regiões do mundo, incluindo Europa, Austrália e Canadá (AL-GHEZI et al., 2019; JONES; VLACHOU, 2020)

4.1. SAVITEX

Uma variedade de sintomas está associada à esclerose múltipla, mas a espasticidade é o sintoma mais frequente nesses pacientes (AKGÜN et al., 2019). A espasticidade dessa doença tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente e está associada a piora da mobilidade, dor, má qualidade do sono (espasmos noturnos) e disfunção urinária (PATTI et al., 2016). A dor é um sintoma importante, prevalece em cerca de 80% dos pacientes e representa um peso considerável na qualidade de vida dos pacientes (TURRI et al., 2018). Portanto, a espasticidade está diretamente relacionada ao grau de comprometimento das atividades diárias da pessoa com a EM, pois se não tratada gera complicações físicas, funcionais secundárias e contribui para deficiência (AKGÜN et al., 2019).

As plantas medicinais são o recurso mais antigo da história de tratamento de muitas doenças, nesse sentido vale ressaltar a introdução dos nabiximóis para manejo da dor crônica e espasticidade (GIACOPPO et al., 2015). Os nabiximóis, conhecido comercialmente por Savitex (CBD e THC), são recomendados para o tratamento da espasticidade da EM caso a terapia convencional não seja suficiente (OŽAROWSKI et al., 2021).

O Savitex foi aprovado pela primeira vez no Reino Unido em 2010 e hoje é recomendado em mais de 25 países (OŽAROWSKI et al., 2021). Esse medicamento é uma formulação de pulverização oromucosa que contém THC e CBD em uma proporção de 1:1 (GIACOPPO et al., 2015). O THC interage com os receptores CB1 e CB2 que desempenham um papel fundamental na modulação do tônus muscular, enquanto que o CBD limita os efeitos psicoativos do THC (PATTI et al., 2016).

Os estudos de Patti et al. (2016) e Turri et al. (2018) confirmam a eficácia do uso do spray oromucoso Savitex como terapia complementar para a melhora dos sintomas de espasticidade de EM, justificando o uso desse fármaco em diversos países.

5. METODOLOGIA

As referências foram identificadas por meio de um banco de dados eletrônico da literatura revisada por pares (PubMed). A pesquisa incluiu o termo “esclerose múltipla” em combinação com “canabidiol” e “tratamento” no título do artigo ou resumo,



publicado entre 2015 e 2021. Depois de remover registros duplicados, a lista de referência foi pesquisada manualmente para identificar estudos potencialmente relevantes. Os resumos foram lidos e avaliados em relação aos critérios de inclusão predefinidos, que incluiu estudos realizados em pacientes com EM, relatos de dados originais ou revisão da literatura. Os artigos selecionados a partir de seus resumos foram revisados na íntegra, e as informações relevantes foram extraídas para serem utilizadas na síntese deste trabalho.

6. DISCUSSÃO

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória imunodulada do SNC que causa neurodegeneração progressiva. Embora a patogênese da doença ainda permanece desconhecida e não muito bem compreendida, existe tratamento. O tratamento mais atual para EM ainda é complexo e envolve principalmente os tratamentos modificadores da doença (DMTs) que apresentam muitos efeitos colaterais quando administrados a longo prazo. Os relatos de melhora nos sintomas e curso da doença em pacientes que fazem uso de canabinoides instigou o uso desse fitocanabinoides como tratamento adjunto para EM.

O potencial do canabidiol no uso medicinal se deve as propriedades ansiolíticas, antidepressivas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e capacidade de reduzir a psicose. A propriedade imunomoduladora do CBD faz com que este fitocanabinoide seja considerado um agente terapêutico promissor. O potencial de imunomodulação do CBD corrobora com estudos em modelos animais de encefalite autoimune (EAE) em que o seu uso mostrou atenuar a inflamação do SNC, retardar o início dos sintomas e diminuir os sintomas de espasmos. Apesar dos benefícios evidenciados, o CBD combinado com THC parece ser mais eficaz, o que nos permite compreender a aprovação de Savitex em diversos países como tratamento alternativo e complementar para a espasticidade da EM.

7. CONCLUSÃO

Há um crescente corpo de evidências que sugere os benefícios do canabidiol para o tratamento da esclerose múltipla. A partir da literatura pode-se dizer que o CBD é



altamente eficaz em reduzir a neuroinflamação e retardar a progressão da doença em camundongos com EAE induzidos, especialmente quando combinado com THC. Toda via, os mecanismos subjacentes de ação do CBD ainda não estão claros e definidos. Portanto, os mecanismos de ação do CBD precisam ser mais elucidados para o desenvolvimento de medicamentos regulamentados que contribuam para o tratamento da EM, seja de forma alternativa ou complementar.

REFERÊNCIAS

- AKGÜN, K. et al. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 11, p. 1179573519831997, 11 mar. 2019.
- AL-GHEZI, Z. Z. et al. Combination of Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1921, 21 ago. 2019.
- AXISA, P.-P.; HAFLER, D. A. Multiple Sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. **Current opinion in neurology**, v. 29, n. 3, p. 345–353, jun. 2016.
- BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. **Neuron**, v. 97, n. 4, p. 742–768, 21 fev. 2018.
- BRUNI, N. et al. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 10, p. E2478, 27 set. 2018.
- DOSHI, A.; CHATAWAY, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. **Clinical Medicine (London, England)**, v. 16, n. Suppl 6, p. s53–s59, dez. 2016.
- FURGIUELE, A. et al. Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. **Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on Neuroimmune Pharmacology**, v. 16, n. 2, p. 251–269, jun. 2021.
- GARG, N.; SMITH, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. **Brain and Behavior**, v. 5, n. 9, p. e00362, set. 2015.
- GIACOPPO, S. et al. Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of Cannabis sativa, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple sclerosis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 24, p. 4906–4919, dez. 2015.

- JONES, É.; VLACHOU, S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 4930, 25 out. 2020.
- KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. **Neuroepidemiology**, v. 44, n. 4, p. 199–214, 2015.
- KOZELA, E. et al. Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. **Journal of Neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 136, 3 jun. 2016.
- KOZELA, E.; JUKNAT, A.; VOGEL, Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. E1669, 31 jul. 2017.
- LEMUS, H. N.; WARRINGTON, A. E.; RODRIGUEZ, M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. **Neurologic Clinics**, v. 36, n. 1, p. 1–11, fev. 2018.
- MACDONALD, E.; ADAMS, A. **The Use of Medical Cannabis with Other Medications: A Review of Safety and Guidelines - An Update**. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.
- MAROON, J.; BOST, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surgical Neurology International**, v. 9, p. 91, 2018.
- OŻAROWSKI, M. et al. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4294, 21 abr. 2021.
- PATTI, F. et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 87, n. 9, p. 944–951, set. 2016.
- REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 169–180, 11 jan. 2018.
- RUDROFF, T.; SOSNOFF, J. Cannabidiol to Improve Mobility in People with Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 183, 22 mar. 2018.
- RUIZ, F.; VIGNE, S.; POT, C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 6, p. 711–726, nov. 2019.
- SILVESTRO, S. et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 21, p. E5186, 7 nov. 2020.
- SMITH, A. L.; COHEN, J. A.; HUA, L. H. Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. **Neurotherapeutics: The Journal of the**



American Society for Experimental NeuroTherapeutics, v. 14, n. 4, p. 952–960, out. 2017.

STYS, P. K.; TSUTSUI, S. Recent advances in understanding multiple sclerosis. **F1000Research**, v. 8, p. F1000 Faculty Rev-2100, 2019.

THOMPSON, A. J. et al. Multiple sclerosis. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10130, p. 1622–1636, 21 abr. 2018.

TURRI, M. et al. Pain Modulation after Oromucosal Cannabinoid Spray (SATIVEX®) in Patients with Multiple Sclerosis: A Study with Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials. **Medicines (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 3, p. E59, 21 jun. 2018.

WILDNER, P.; STASIOŁEK, M.; MATYSIAK, M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 37, p. 101452, jan. 2020.



ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA MALFORMAÇÃO DE DANDY-WALKER UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE DANDY-WALKER MALFORMATION USING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-5

Yuri Borges Morais¹
Vitória Silveira Oliveira²
Sofia Campos Neres Grangeiro²
Sophia Rodrigues Augusto Gonçalves²

¹ Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus

² Discente de Medicina. Centro Universitário Christus – Unichristus

RESUMO

A Síndrome de Dandy-Walker é uma malformação congênita que se manifesta mais acentuadamente nos primeiros anos de vida e que acomete, com mais frequência, o Sistema Nervoso Central (SNC) feminino. Sua gravidade é bastante variável, dependendo de outras malformações associadas ao SNC. Pode ser causada por inúmeras condições, mas, em sua maioria, podem ser resultados de exposições ambientais, aneuploidia cromossômica ou alterações mendelianas, a qual afeta o teto do rombencéfalo, tendo assim, a interrupção do desenvolvimento do vérmis cerebelar e a falha da fenestração do forame do quarto ventrículo, o que acarreta aumento da bolsa de Blake, e, conseqüentemente, compressão do vérmis. Tal distúrbio é caracterizado por hiperplasia ou agenesia do vérmis cerebelar com dilatação cística do quarto ventrículo e alargamento da fossa posterior, além de ter associação com outras anomalias do SNC, como aforia do corpo caloso, epilepsia, heterotopia e déficits visuais. Em casos mais graves, pode afetar, até mesmo, o desenvolvimento cerebral do paciente. Muitos pacientes com essa síndrome podem apresentar inúmeras manifestações clínicas, mas, é evidenciado, principalmente, a hidrocefalia, desenvolvimento motor e intelectual comprometidos, convulsões e instabilidade postural, além de outros sintomas associados,

como vômitos e dor de cabeça. Tal anomalia pode ser ainda diagnosticada no útero, por meio da ressonância magnética fetal, tendo como principais achados característicos da síndrome de Dandy-Walker, a fossa posterior aumentada, associado a uma dilatação cística do quarto ventrículo e de um vérmis cerebelar caudal hipoplásico rodado superiormente, o que evidencia a importância do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento precoce.

Palavras chave: Malformação de Dandy-Walker. Diagnóstico por Imagem. Alterações Patológicas.

ABSTRACT

The Dandy-Walker Syndrome is a congenital malformation that significantly manifests itself in the first years of life and that most frequently affects the Central Nervous System (CNS) in women. Its severity varies greatly, as it depends on other malformations associated with the CNS. It can be caused by a number of conditions, but it mostly results from environmental exposure, chromosomal aneuploidy or Mendelian alterations, which affect the roof of the hindbrain, causing an interruption of the development of the cerebellar vermis and a failure of the fenestration process of the fourth ventricle foramen, which leads to an enlarged Blake's pouch and, consequently, compression

of the vermis. This disorder is characterized by hyperplasia or cerebellar vermis agenesis with cystic dilatation of the fourth ventricle and enlargement of the posterior fossa, in addition to being associated with other CNS anomalies, such as agenesis of the corpus callosum, epilepsy, heterotopia and visual deficits. In more severe cases, it may even affect the patient's brain development. Many patients with this syndrome may present numerous clinical manifestations, but its most frequent tend to be hydrocephalus, impaired motor and intellectual development, seizures and postural instability, in addition to other associated symptoms, such

as vomiting and headaches. Such anomaly may also be diagnosed in utero by means of fetal magnetic resonance imaging, with the main characteristic findings associated with Dandy-Walker Syndrome being an enlarged posterior fossa related to a cystic dilatation of the fourth ventricle and a hypoplastic caudal cerebellar vermis rotated upwardly, which highlights the importance of diagnosis and, consequently, of early treatment.

Key-words: Dandy-Walker Malformation. Imaging Diagnosis. Pathological Changes.

1. INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso (SN) representa a rede de comunicações do organismo, responsável por controlar as funções voluntárias, como falar e correr, e involuntárias, por exemplo, respiração e batimentos cardíacos, sendo subdividido em SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) (MARTIN, 2013).

O SNC recebe e assimila os impulsos nervosos, a fim de enviar as ações para os órgãos efetores, o que apresenta duas porções distintas, chamadas de substância branca e substância cinza. Quando acometido, o paciente pode apresentar alterações cognitivas e problemas com o equilíbrio e movimentação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; NETTER, 2014; GARTNER, 2018).

O cerebelo faz parte do SNC, sendo importante para a coordenação dos movimentos e do equilíbrio do ser humano, sendo bastante comprometido quando o paciente apresentar a Síndrome de Dandy-Walker (KANDEL *et al.*, 2014).

A Malformação de Dandy-Walker (MDW) é uma anomalia congênita ocorre mais comumente no sexo feminino, a qual se manifesta, na maioria das vezes, na primeira infância, o que afeta o desenvolvimento cerebral em um estágio inicial, sendo a sua principal característica a presença de hidrocefalia (ÁLVAREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2021; SPENNATO *et al.*, 2011).

Tal malformação cerebral é caracterizada por alargamento da fossa posterior, agenesia ou hipoplasia do vérmis e aumento cístico do quarto ventrículo. A MDW apresenta, também, outras anormalidades do SNC, como agenesia do corpo caloso,

heterotopia, epilepsia e, até mesmo, déficits visuais (ZAMORA *et al.*, 2022; REITH *et al.*, 2018).

Em alguns casos a etiologia de tal síndrome pode ser isolada ou associada a anormalidades cromossômicas, distúrbios mendelianos, infecções congênitas e, até mesmo, exposição durante o primeiro trimestre de gravidez a doenças, como sarampo e toxoplasmose, e ao álcool. Os distúrbios do SNC relacionados a essa síndrome, incluem malformações do desenvolvimento cortical, como holoprosencefalia, disgenesia do corpo caloso e defeitos do tubo neural (ZAMORA *et al.*, 2022; GARCÍA *et al.*, 2009).

Em pacientes portadores dessa malformação, podem-se observar diversas manifestações clínicas, como hidrocefalia, em aproximadamente 80% dos casos, desenvolvimento motor lento, deficiência intelectual, falta de coordenação muscular e função comprometida de alguns nervos cranianos (SPENNATO *et al.*, 2011).

A apresentação clínica é inespecífica e sujeita a vários fatores, incluindo a gravidade da hidrocefalia, hipertensão intracraniana e comorbidades associadas. Além disso, muitos pacientes permanecem clinicamente assintomáticos por anos, enquanto outros podem apresentar uma variedade de comorbidades que levam a um diagnóstico mais precoce. Na maioria dos casos, os sintomas geralmente aparecem durante a infância, levando ao aparecimento de um aumento perímetro cefálico e occipital proeminente, podendo apresentar outras anomalias, como alterações musculares ou oculares (ZAMORA *et al.*, 2022; GARCÍA *et al.*, 2009).

A presença de sinais cerebelares, como ataxia ou nistagmo, é comum, assim como hipotonia e convulsões. O diagnóstico dessa doença na idade adulta é raro já que, normalmente, manifesta-se com sintomas mais leves, e por isso, geralmente, é um achado acidental após exames de imagem clínicos relacionados à fossa posterior (GARCÍA *et al.*, 2009).

O diagnóstico é realizado, na maioria dos casos, no período pré-natal ou na primeira infância decorrente de anormalidades no desenvolvimento fetal ou de sinais e/ou sintomas de hidrocefalia. Um diagnóstico diferencial importante da MDW é o cisto da Bolsa de Blake (ZAMORA *et al.*, 2022).

As formas de diagnóstico dessa síndrome podem se apresentar de diversas formas, a ressonância magnética destaca-se como a mais inovadora e como a “padrão ouro”, visto que esta capta imagens ricas em detalhes, em diversos planos e de modo



não invasivo, dado que não possui radiação, podendo ser utilizada tanto no período pré quanto pós-natal (HANIGAN *et al.*, 1985; SPENNATO *et al.*, 2011; TEKSAM *et al.*, 2005).

Além disso, tem-se também à ultrassonografia, a qual, embora apresente algumas limitações de uso diante da anatomia craniana fetal, configura-se como de extrema importância para o diagnóstico no período pré-natal, permitindo, assim, o aconselhamento aos pais e o planejamento entre profissionais de saúde, o que possibilita um melhor prognóstico para o paciente (FILENI *et al.*, 1983; SPENNATO *et al.*, 2011).

Ademais, pode ser utilizada, após o nascimento, a tomografia computadorizada, mormente nos casos em que já se constatou a existência de uma possível síndrome de Dandy-Walker, pois esta forma de exame, associada à ressonância magnética, possibilita a confirmação e o detalhamento do caso clínico (FILENI *et al.*, 1983).

É substancial evidenciar que, em tais exames de imagem, o sinal alarmante de uma possível MDW é a apresentação de um conjunto de malformações características chamada de “a tríade de Dandy e Blackfan” além de outras características patológicas que remetem à existência de tal malformação (SPENNATO *et al.*, 2011, CORREA *et al.*, 2011).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC, por meio de ligações, resulta em uma rede de comunicação que se distribui por todo o organismo do ser humano, a qual constitui o SNC e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC possui a medula espinhal e o encéfalo, sendo subdividido em cérebro, cerebelo e tronco encefálico. Já o SNP é constituído de nervos, gânglios e receptores (terminações nervosas), o qual envia informações do cérebro e da medula espinhal para o restante do corpo (MARTIN, 2013).

O SNC atua como um centro integrador, onde ocorre o processamento do corpo, ou seja, recebe os impulsos nervosos, assimila-os e, posteriormente, ações são enviadas para os órgãos efetores. No SNC, os corpos celulares dos neurônios e seus prolongamentos concentram-se em locais diferentes, fazendo com que sejam



reconhecidas duas porções distintas, denominadas de: (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; NETTER, 2014; GARTNER, 2018).

- **Substância branca:** onde constitui as vias de comunicação com os locais externos do sistema nervoso central, formada por axônios mielinizados e células da glia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; NETTER, 2014; GARTNER, 2018).
- **Substância cinza:** local onde ocorre a integração e a comunicação de informações, possuindo corpos celulares de neurônios, axônios amielínicos e células da glia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; NETTER, 2014; GARTNER, 2018).
- O cérebro e medula espinhal, que compõem o SNC, são protegidos pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), pelas 3 membranas das meninges e pelos ossos da coluna vertebral e do crânio (MARTIN, 2013).

2.1.1. FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO

A função cerebral é responsável pela regulação da função voluntária e involuntária, possibilitando respostas físicas e emocionais aos estímulos externos. É por meio do sistema nervoso que se pode perceber e interagir com o ambiente e, assim, sermos o que somos (KREBS; WEINBERG; AKESSON, 2013).

A parte central do sistema nervoso é responsável pelo processamento e integração das informações e a parte periférica do sistema nervoso pela condução de informações entre órgãos receptores de estímulos, a parte central do sistema nervoso e órgãos efetores, como os músculos (KREBS; WEINBERG; AKESSON, 2013).

As células nervosas são as unidades sinalizadoras do sistema nervoso. Um neurônio típico tem quatro regiões morfológicamente definidas: o corpo celular, os dendritos, o axônio e os terminais pré-sinápticos (KANDEL, 2014). Os neurônios são a unidade fundamental de funcionamento do SN (HALL; GUYTON, 2017).

As funções do SN são baseadas em interações que ocorrem entre neurônios em ações especializadas chamadas sinapses. Os impulsos nervosos são transmitidos pelas sinapses, podendo ser elas elétricas ou químicas. O neurônio pré-sináptico libera uma substância transmissora que se liga aos receptores pós-sinápticos, promovendo uma excitação ou inibição (HALL; GUYTON, 2017).

Potenciais de ação são os sinais pelos quais o encéfalo recebe, analisa e transmite a informação (KANDEL, 2014). Cada potencial de ação começa com uma alteração

repentina do potencial de repouso normal negativo para um potencial de membrana positivo e, em seguida, termina com uma alteração quase que igualmente rápida de volta para o potencial de repouso negativo (HALL; GUYTON, 2017).

Grande parte da atividade do sistema nervoso se origina da estimulação de receptores sensoriais, localizados nas terminações distais dos neurônios sensoriais. Sinais seguem pelos nervos periféricos até alcançar a medula espinal e são, então, transmitidos para todo o cérebro. Dessa forma, mensagens sensoriais recebidas são processadas e integradas, de modo que os sinais resultantes sejam empregados para gerar uma resposta motora apropriada (HALL; GUYTON, 2017).

A divisão motora do sistema nervoso controla uma variedade de atividades corporais, como a contração de músculos lisos e estriados e a secreção das glândulas exócrinas e endócrinas (HALL; GUYTON, 2017).

2.2. CEREBELO

O cerebelo é uma grande massa encefálica que faz parte do sistema extrapiramidal, sendo responsável pelo planejamento e correção do movimento do ser humano. É localizado sobre a fossa posterior do crânio, situando-se, dorsalmente, à ponte e ao bulbo, o que contribui para a formação do IV ventrículo. Sua vascularização se dá pelas artérias cerebelar superior, posteroinferior, anteroinferior e seus ramos (NETTER, 2019; KANDEL, 2014).

Tal órgão do sistema nervoso é importante para a coordenação dos movimentos, aprendizagem de habilidades motoras e manutenção da postura e do equilíbrio do ser humano. Embora tenha, fundamentalmente, função motora, também está envolvido em algumas funções cognitivas. Assim, caso houver algum distúrbio cerebelar, pode acarretar desarranjo no deslocamento, fala desarticulada, e desequilíbrio da marcha, por exemplo, hipotonia, ataxia, tremor de intenção e astasia-abasia (KANDEL, 2014).

É revestida pela tenda ou tentório cerebelar, uma prega da dura-máter; a qual divide a cavidade craniana em supra e infratentorial, e há, também, a Foixe do cerebelo, que difere os hemisférios cerebelares em direito e esquerdo, situando-se abaixo da tenda (NETTER, 2019; KANDEL, 2014).

Na sua face inferior, possui três pedúnculos: pedúnculo cerebelar superior, pedúnculo cerebelar médio e pedúnculo cerebelar inferior, os quais fixam,

respectivamente, o cerebelo no mesentério, na ponte e no bulbo, e delimitam, nas laterais, o IV ventrículo, cavidade onde é produzido e escoado o LCR para o espaço subaracnóideo e, em seguida, para todo o sistema nervoso (NETTER, 2019; KANDEL, 2014).

Tal órgão é dividido em vérmis e hemisférios direito e esquerdo, tendo, em toda sua superfície, na face superior e inferior, as fissuras, as quais são sulcos profundos que dividem o cerebelo em lobo anterior, posterior e flóculo-nodular. Tais fissuras e lóbulos do cerebelo são importantes, pois aumentam, consideravelmente, a superfície sem grande aumento do seu volume (NETTER, 2019; KANDEL, 2014).

2.2.1. VÉRMIS

Está na porção mediana e faz ligação com os hemisférios cerebelares direito e esquerdo, sendo pouco separado dos hemisférios na face dorsal do cerebelo, o que não ocorre na face ventral, onde dois sulcos bem evidentes o separam das partes laterais. Tal estrutura possui 9 lóbulos, os quais são melhores vistos em um corte sagital mediano, recebendo denominações diferentes dos hemisférios (NETTER, 2019).

Em um corte sagital mediano, vê-se todos os seus lóbulos, mas, superficialmente, na face superior, é observado apenas o lóbulo central, cúlmen, declive, folha e língula. Já na face inferior, apenas o nódulo, úvula, pirâmide e túber são visualizados. Entretanto, a maioria dessas estruturas não possuem, isoladamente, importância funcional ou clínica (NETTER, 2019; KANDEL, 2014).

2.2.2. FISILOGIA DO CEREBELO

Pode-se dividir funcionalmente o cerebelo em:

- **Vestibulocerebelo:** apresenta o lobo flóculo-nodular, sendo responsável pelo equilíbrio, postura básica e movimentos oculares e alguns reflexos, como o reflexo vestibulo-ocular.
- **Espinocerebelo:** representado pelo vérmis e pelos pares intermediárias dos hemisférios cerebelares (região paravermiana), realizando o controle muscular e postural e o tônus, sendo o verme, também, responsável por regular a locomoção e a postura.

- **Cerebrocerebelo:** compreende as porções laterais dos hemisférios cerebelares, tendo importante participação no planejamento e na execução do movimento (KANDEL, 2014).

Diferentes regiões do cerebelo recebem projeções de diferentes partes do encéfalo e da medula espinal e projetam-se para diferentes componentes dos sistemas motores (KANDEL, 2014).

O cerebelo é vital para o controle de movimentos rápidos. Danos ao cerebelo normalmente não causam paralisia muscular, mas provocam incapacidade de usar os músculos afetados de forma rápida, suave e coordenados. Dessa forma, lesões cerebelares são conhecidas porque causam incapacidade para realizar movimentos alternados rápidos (HALL; GUYTON, 2017).

Os sintomas das lesões cerebelares fornecem a nítida impressão de que o cerebelo participa do controle do movimento. Nesse contexto, um aspecto nítido dos distúrbios cerebelares é a perda da natureza automática, inconsciente, da maioria dos movimentos, em especial para os atos motores constituídos de diversos movimentos sequenciais (KANDEL, 2014).

2.3. FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE DANDY-WALKER

2.3.1. DEFINIÇÃO E VISÃO GERAL

A síndrome de Dandy-Walker é uma malformação cerebral que pode ser caracterizada por hipoplasia ou agenesia do vérmis cerebelar com dilatação cística do quarto ventrículo e alargamento da fossa posterior (REITH *et al.*, 2018).

Além disso, três outras características patológicas estão geralmente associadas à MDW: elevação do seio transversal, alargamento da fossa posterior e falta de permeabilidade dos forames de Luschka e Magendie (SPENNATO *et al.*, 2011).

A doença de Dandy-Walker é uma anomalia congênita que geralmente aparece na infância, sendo mais frequente no sexo feminino, e muitas vezes se caracteriza principalmente pela presença de hidrocefalia (ÁLVAREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2021).

Essa malformação é caracterizada por outras anormalidades do SNC, incluindo agenesia do corpo caloso, heterotopia, meningocele occipital, déficits visuais e epilepsia. Exames neurogenéticos e de imagem permitiram uma melhor compreensão desta síndrome (REITH *et al.*, 2018).



A MDW pode ser causada por muitas condições que afetam o desenvolvimento cerebral em um estágio inicial (SPENNATO *et al.*, 2011). A maioria dos casos são esporádicos, no entanto, alguns podem resultar de aneuploidia cromossômica, distúrbios mendelianos e exposições ambientais, incluindo infecções congênitas e exposição fetal ao álcool (ZAMORA *et al.*, 2022).

Originalmente, supunha-se que o distúrbio era devido à falta de permeabilidade dos forames de Luschka e Magendie e que a hipoplasia do vérmis era causada pela compressão crônica do cisto (REITH *et al.*, 2018). No entanto, evidências recentes sugerem que a Síndrome de Dandy-Walker resulta de anormalidades de desenvolvimento que afetam o teto do rombencéfalo, levando a graus variáveis de hipoplasia do vérmis e aumento cístico (ZAMORA *et al.*, 2022).

Essa síndrome pode iniciar por dois diferentes mecanismos fisiopatológicos: a interrupção do desenvolvimento do vérmis cerebelar e a falha da fenestração do forame do quarto ventrículo, levando a um aumento da bolsa de Blake e causando compressão do vérmis (ZAMORA *et al.*, 2022).

A embriogênese do cérebro humano é um processo complexo que envolve múltiplos estágios e etapas. O período prolongado de desenvolvimento do cerebelo é o que o torna vulnerável à maior exposição de eventos nocivos. Estudos comprovam que a Síndrome de Dandy-Walker provavelmente resulta do desenvolvimento disgenético do teto do rombencéfalo, em particular ao nível da área membranosa anterior (REITH *et al.*, 2018).

2.3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Muitos pacientes permanecem clinicamente assintomáticos por anos, enquanto outros podem apresentar uma variedade de comorbidades que levam a um diagnóstico mais precoce (ZAMORA *et al.*, 2022). O quadro clínico em pacientes com MDW é altamente variável e depende principalmente da gravidade de outras malformações do SNC associadas (REITH *et al.*, 2018).

Em pacientes portadores da síndrome de Dandy-Walker é possível observar diversas manifestações clínicas, como hidrocefalia (presente em 80% dos casos), desenvolvimento motor lento, falta de coordenação muscular, nistagmo, deficiência



intelectual, função comprometida de alguns nervos cranianos, convulsões, papiledema e instabilidade postural (SPENNATO *et al.*, 2011).

Crianças com menos de 1 ano de idade geralmente evidenciam sintomas de hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana. Em crianças com mais de 1 ano, essa malformação geralmente apresenta-se com atraso na realização de marcos cognitivos e motores (SPENNATO *et al.*, 2011).

Em crianças maiores e em adultos o quadro clínico é indistinguível de um tumor de fossa posterior, apresentando cefaleia occipital, marcha atáxica, vômitos, sinais do trato piramidal, paralisia de nervos cranianos, alterações do estado mental e aumento da pressão intracraniana. A duração dos sintomas, antes do diagnóstico, varia de semanas a anos (SPENNATO *et al.*, 2011).

O quadro clínico de pessoas acometidas pela MDW é variável e dependente de outras malformações do SNC. Entre estas malformações, as mais comuns são agenesia do corpo caloso, estenose do aqueduto, cérebro ectópico, tecido cerebelar ectópico, holoprosencefalia e defeitos no tubo neural (SPENNATO *et al.*, 2011).

Na primeira infância, os principais sinais costumam ser: desenvolvimento motor e cognitivo lento, dificuldade na marcha e coordenação e aumento gradativo do crânio, caso a criança tenha hidrocefalia associada (o que ocorre em, aproximadamente, 80% dos casos) (SPENNATO *et al.*, 2011).

Em casos mais graves ela se manifesta de forma acentuada nos dois primeiros anos de vida, e, em outros casos, pode se manifestar com sintomas leves, até mesmo na vida adulta. Em crianças mais velhas pode ocorrer aumento da pressão intracraniana, sendo indistinguível de um tumor de fossa posterior, causando: dor de cabeça, vômitos e irritabilidade (SPENNATO *et al.*, 2011).

As convulsões são um dos sintomas mais comuns apresentados por pacientes com DWM, sendo, por isso, muitas vezes, associada à presença de outras malformações cerebrais (SPENNATO *et al.*, 2011).

Já no que diz respeito aos exames de imagem, os principais achados característicos da DWM são uma fossa posterior aumentada, associada a uma dilatação cística do quarto ventrículo e um vérmis cerebelar caudal hipoplásico rodado superiormente (SPENNATO *et al.*, 2011).



Para diagnosticar um indivíduo com a MDW é suficiente e necessária a presença de tais características:

1. Comunicação do quarto ventrículo com o cisto da fossa posterior mediana grande;
2. Ausência da porção inferior do vérmis em diferentes graus;
3. Desenvolvimento defeituoso ou incompleto (hipoplasia) do remanescente do vérmis, bem como rotação anterior e deslocamento para cima do mesmo;
4. Ângulo fastígio ausente ou achatado;
5. Fossa posterior saliente com elevação do tortuoso;
6. Deslocamento ântero-lateral de hemisférios-cerebelares normais ou hipoplásicos (SPENNATO *et al.*, 2011).

2.3.3. DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

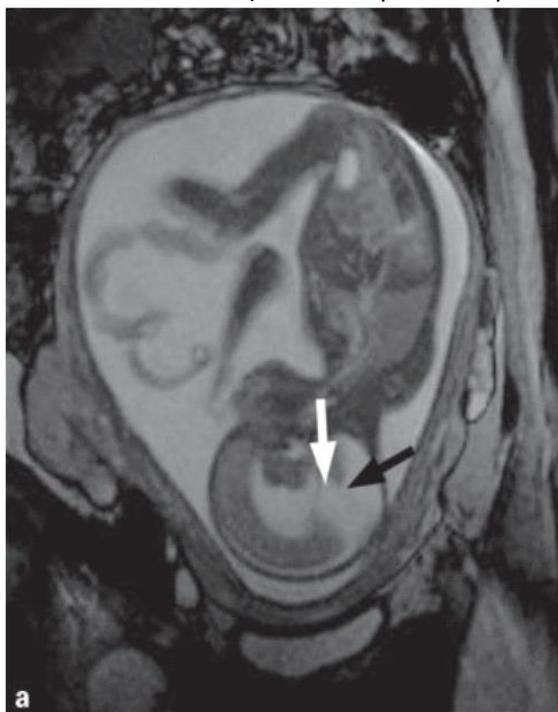
Muitas vezes, tal malformação pode ser diagnosticada ainda no útero, por meio de amniocentese, uma pesquisa ultrassonográfica para anomalias ou uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN) fetal (SPENNATO *et al.*, 2011).

A técnica de imagem que mais frequentemente tem sido escolhida para o diagnóstico pré-natal de anomalias do SNC é a RMN de crânio fetal, a qual possui maior qualidade de imagem e sequências de maior velocidade (HANIGAN *et al.*, 1985; SPENNATO *et al.*, 2011, TEKSAM *et al.*, 2005).

Desse modo, evidencia-se a importância de tais exames de imagem, dado que o diagnóstico precoce de anormalidade do SNC é essencial no aconselhamento dos pais e na busca por informações acerca da doença, de suas formas de tratamento e, conseqüentemente, de seu prognóstico (TEKSAM *et al.*, 2005).

Se o bebê nascer sem este diagnóstico, após o nascimento, diante de manifestações clínicas, como as citadas anteriormente, urge-se pela realização de exames que utilizem como métodos de diagnóstico a ressonância magnética e/ou a ultrassonografia, as quais serão detalhadas a seguir.

Figura 1 - Como mecanismo de exemplificação, nesta imagem de RMN ponderada em T2 sagital observam-se achados fetais de um caso de MDW grave em uma gestação de 22 semanas. O feto demonstra cisto de fossa posterior aumentado (sinalizada pela seta branca), extrusando através da incisura do tentório (sinalizado pela seta preta) (TEKSAM *et al.*, 2005).



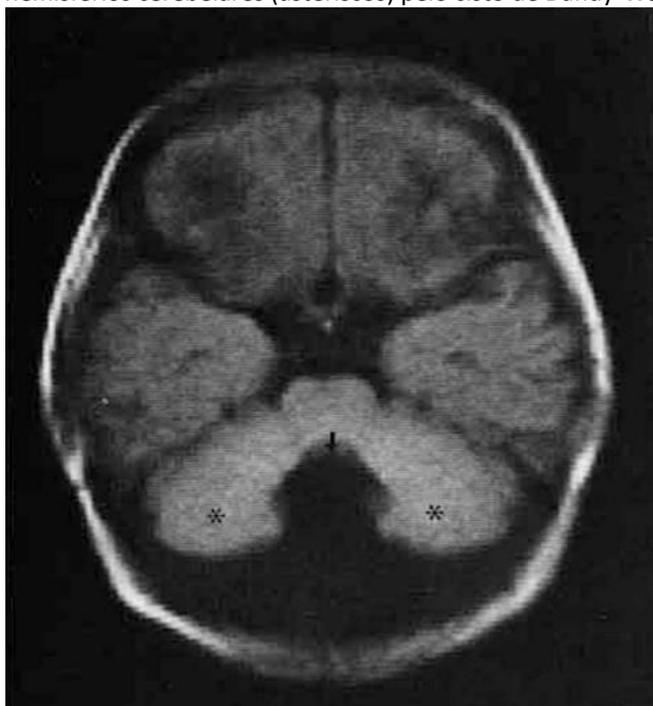
Fonte: Teksam *et al.*, 2005.

2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A RMN é um exame de diagnóstico por imagem, o qual não possui radiação e permite a captação de imagens detalhadas e tridimensionais de forma não invasiva. Ela foi descoberta em 1946 por Purcell e Bloch, e pode ser utilizada tanto no período pré quanto pós natal, e, diferentemente da ultrassonografia, a qual possui limitações devido ao obscurecimento de partes da anatomia intracraniana fetal; a ressonância magnética não sofre de tais limitações, já que não é prejudicada pela presença de osso, podendo, muitas vezes, até mesmo ser facilitada pela presença de oligodrânio, o qual, muitas vezes, ocasiona redução de movimento fetal e, no caso da ultrassonografia, dificultaria o seu resultado (HANIGAN *et al.*, 1985; SPENNATO *et al.*, 2011, TEKSAM *et al.*, 2005).

A RMN é um avanço muito significativo no diagnóstico radiológico da MDW, visto que tal técnica possui a capacidade de delinear a morfologia intracraniana em múltiplos planos, como pode ser demonstrado na imagem a seguir (HANIGAN *et al.*, 1985; SPENNATO *et al.*, 2011, TEKSAM *et al.*, 2005).

Figura 2 - Corte axial de RMN logo acima das órbitas mostra hipoplasia e deslocamento ântero-lateral dos hemisférios cerebelares (asteriscos) pelo cisto de Dandy-Walker.



Fonte: Magnetic Resonance Imaging of the Dandy-Walker Malformation, 1985.

Figura 3 - RMN sagital mediana evidência fossa posterior sutilmente aumentada, véu medular anterior dilatado até a parede anterior do cisto (setas únicas) e o cisto dilatado interiormente para o canal cervical superior (setas duplas), o sistema ventricular supratentorial e o aqueduto não se encontram aumentados.



Fonte: Magnetic Resonance Imaging of the Dandy-Walker Malformation, 1985.

Devido a tais capacidades, a RMN fornece informações anatômicas para aconselhamento do paciente e/ou de seus responsáveis e tomadas de decisões, bem como auxilia no planejamento cirúrgico. A RMN está aumentando em uso também para determinar as anormalidades subjacentes do SNC no feto e para confirmar ou fornecer mais evidências de anomalias representadas por ultrassonografia (HANIGAN *et al.*, 1985; CORREA *et al.*, 2011).

2.5. ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia é largamente utilizada para que o diagnóstico de anomalias congênitas do feto seja feito durante a gravidez, permitindo, por exemplo, como já citado anteriormente, o diagnóstico da síndrome de Dandy-Walker *in útero*. Tal formato de exame está em constante aprimoramento tecnológico e é cada vez mais utilizado, podendo, futuramente, permitir o diagnóstico precoce de um número ainda maior de doenças congênitas do sistema nervoso central (FILENI *et al.*, 1983).

Os principais achados ultrassonográficos em pacientes com Dandy-Walker são: grande cisto da fossa posterior, vérmis cerebelar ausente e hemisférios cerebelares alargados (SPENNATO *et al.*, 2011).

Após o nascimento, caso já tenha sido constatada a existência de uma possível DWM, é substancial a realização de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância magnética (RM) para confirmação e maior detalhamento do caso clínico (FILENI *et al.*, 1983).

Embora a RM seja considerada o critério padrão para investigações da fossa posterior (principalmente por permitir uma melhor visualização da posição torcular), é válido ressaltar que radiografias simples do crânio podem também demonstrar algumas características de DWM, visto que demonstra aumento da fossa posterior e elevação do sulco para o seio transversal e torcular (FILENI *et al.*, 1983).

É necessário deixar claro, para que não haja confusão de diagnósticos, que diferentes formas de lesões císticas podem se originar na fossa posterior, e nem todas estas caracterizam a MDW. Estas formas são, geralmente, cistos que não se comunicam diretamente com o quarto ventrículo (classificado como variante Dandy-Walker) ou quarto ventrículo cístico que se associa a uma fossa posterior de tamanho normal e

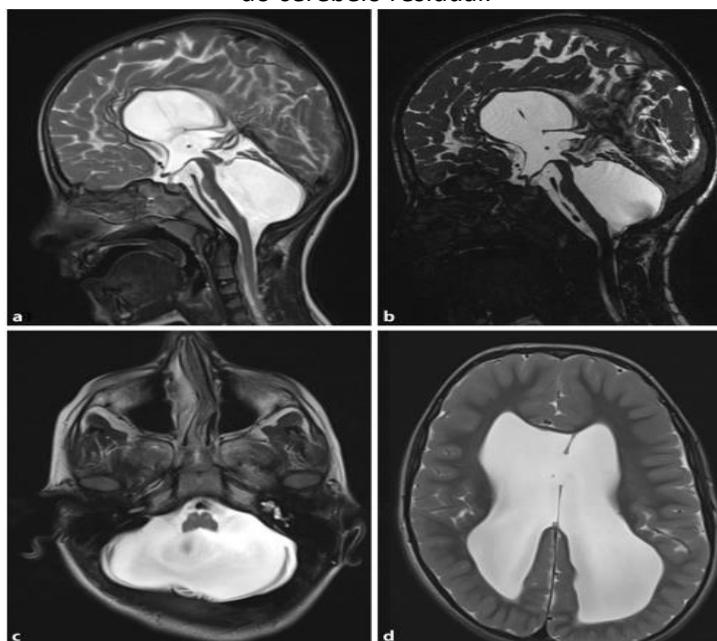


tentório inserido de forma normal (classificado como complexo de Dandy-Walker) (SPENNATO *et al.*, 2011).

2.6. ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO SNC PRESENTES NA SÍNDROME DE DANDY-WALKER

A tríade de Dandy e Blackfan é um conjunto de malformações características da síndrome de Dandy-Walker, ela é composta por: dilatação cística do quarto ventrículo, ausência completa ou parcial do vérmis cerebelar e hidrocefalia. Além de tal tríade, outras características patológicas são geralmente associadas com Dandy-Walker, como: elevação do seio transversal, alargamento da fossa posterior e inexistência de permeabilidade dos forames de Luschka e Magendie. O conhecimento de tal informação é de extrema importância, visto que facilita o diagnóstico da malformação (SPENNATO *et al.*, 2011, CORREA *et al.*, 2011).

Figura 4 - como forma de exemplificação, tais imagens são de um paciente de 13 anos que apresenta MDW, nelas evidencia-se uma atrofia acentuada de cerebelo com aplasia do vérmis na sequência sagital e axial, extensão significativa do quarto ventrículo e deslocamento cranial do cerebelo residual.



Fonte: Reith *et al.*, 2018.

Ademais, sabe-se que na DWM clássica um enorme quarto ventrículo encistado ocupa quase toda a fossa posterior, o que causa deslocamento do tronco encefálico para frente e o achatamento da ponte contra o clívus, o qual é uma superfície lisa e inclinada da porção central da base do crânio e localiza-se entre a sela túrcica e o forame magno.

Além disso, tal quadro completa-se por aplasia do vérmis (ou seja, desenvolvimento incompleto desse órgão), heterotopia do córtex cerebelar e alargamento da fossa posterior com posição alta do tentório e seios transversos (SPENNATO *et al.*, 2011).

É válido destacar ainda que o teto do quarto ventrículo dilatado é formado por uma membrana fina e translúcida, colocada entre os dois hemisférios cerebelares, e o polo inferior do ventrículo cístico é deslocado para baixo. Em alguns casos, pode haver herniação através do forame magno e contribuir para a formação de siringomielia (SPENNATO *et al.*, 2011).

Na DWM, o vérmis inferior é o mais afetado, sendo, por muitas vezes, representado apenas por uma estrutura gliótica membranosa, que, em alguns casos, pode permitir a fuga do líquido cefalorraquidiano. O restante do vérmis superior é deslocado superiormente e girado anteriormente. Além disso, os hemisférios cerebelares são deslocados lateralmente e dorsalmente (SPENNATO *et al.*, 2011).

Sob tal óptica, com o uso crescente de RM e TC, a agenesia do vérmis foi reconhecida como uma condição mais comum do que se imaginava anteriormente. Assim, urge-se que a DWM seja diferenciada de outras condições que também são, não raramente, caracterizadas por agenesia do vérmis, as quais, geralmente, diferentemente do que ocorre na DWM, não apresentam ampliação do quarto ventrículo (SPENNATO *et al.*, 2011).

Outrossim, o cisto da linha média aberto livremente no quarto ventrículo é também uma das alterações morfológicas consideradas pontos-chaves no diagnóstico de DWM, e sua avaliação é crucial para diferenciar outras lesões císticas da fossa posterior (CORREA *et al.*, 2011).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destacou-se, por meio deste capítulo, mediante as informações apresentadas, que as modalidades de imagem desempenham um papel fundamental no diagnóstico da DWM, na descoberta de distúrbios relacionados e de anormalidades do SNC associadas, bem como da análise recorrente do grau de hidrocefalia e de seu tratamento cirúrgico (CORREA *et al.*, 2011).



Outrossim, tendo em vista os aspectos observados, ficou claro que a ultrassonografia pré-natal e a ressonância magnética podem demonstrar, com sucesso, as características da DWM durante a gravidez, o que tem enorme importância, visto que possibilita o diagnóstico precoce de tal síndrome, o que pode contribuir para um aconselhamento familiar, um prognóstico mais favorável etc. No período pós-natal, em bebês e crianças maiores, a TC pode mostrar hipoplasia vermiana e o quarto ventrículo comunicando-se com um grande cisto da fossa posterior (CORREA *et al.*, 2011).

A ressonância magnética, no entanto, fortalece-se como o padrão de critério para investigar lesões da fossa posterior, devido ao seu melhor contraste tecidual e capacidade de imagem multiplanar, permitindo, desse modo, uma distinção mais precisa entre os diagnósticos diferenciais para as lesões daquela localização (CORREA *et al.*, 2011).

REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ-ÁLVAREZ, A.; COSTA-ROMERO, M.; SAAVEDRA, S. S.; RIAL, J. C.; BERMEJO, L. A. M.; GONZÁLEZ, G. N.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, H. Malformación de Dandy-Walker asociada a malformaciones extracraneales en un neonato. **Arch Argent Pediatr**. Spanish. v. 119, n. 5, oct. 2021. p. 526-30.
- CORREA, G. G.; AMARAL, L. F.; VEDOLIN, L. M. Neuroimaging of Dandy-Walker malformation: new concepts. **Top Magn Reson Imaging**, [S.l.], v. 22, n. 6, dec. 2011. p. 303-12.
- FILENI, A.; COLOSIMO, C. J. R.; MIRK, P.; DE GAETANO, A. M.; DI ROCCO, C. Dandy-Walker syndrome: diagnosis in utero by means of ultrasound and CT correlations. **Neuroradiology**, [S. l.], v. 24, n.4, abr. 1983. p. 233-35.
- GARTNER, L. **Atlas Colorido de Histologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018. 590p.
- GARTNER, L. **Tratado de Histologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2022. 592p.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. 13ª ed. [S. l.], GEN Guanabara Koogan, 2017. 1176p.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica** - Texto e Atlas. 13ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017. 568p.



- KANDEL, E.; SCHWARTZ, J.; JESSEL, T.; SIEGELBAUM, S. **Princípios de Neurociências**. 5ª ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2014. 1544p.
- MARTIN, J. H. **Neuroanatomia**. 4ª ed. São Paulo: Grupo AMGH, 2013. 560p.
- NETTER, F. H. **Atlas de Anatomia Humana**. 7ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018. 672p.
- OVALLE, William. **Netter Bases da Histologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2014. 536p.
- REITH, W. H. A. Dandy-Walker malformation. **Radiologe**. German. v. 58, n. 7, p. 629-635, jul. 2018. p. 629-35.
- RODRIGUEZ, V. J.; CABAL, G. A. A. Síndrome de Dandy-Walker [Dandy-Walker syndrome]. Spanish: *Atencion Primaria*. v. 42, n. 1, p. 50-51, jan. 2010.
- SPENNATO, P; MIRONE, G; NASTRO, A; BUONOCORE, MC; RUGGIERO, C; TRISCHITTA, V; ALIBERTI, F; CINALLI, G. Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. **Childs Nerv Syst**. [S.l.], v. 27, n. 10, oct. 2011. p. 1665-81.
- TANK, P. W.; GEST, T. R. **Atlas de Anatomia Humana**. 1ª ed. São Paulo: Grupo Artmed, 2009. 448p.
- TEKSAM, M; OZYER, U; MCKINNEY, A; KIRBAS, I; CAKIR, B. Fetal MRI of a severe Dandy-Walker malformation with an enlarged posterior fossa cyst causing severe hydrocephalus. *Fetal Diagn Ther.*, [S.l.], v. 20, n. 6, nov./dec. 2005. p. 524-7.
- ZAMORA, E. A.; AHMAD, T. Dandy-Walker Malformation. [S.l.], **StatPearls Publishing**. jan. 2022.



CIRURGIA NEUROLÓGICA COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA ENXAQUECA

NEUROLOGICAL SURGERY AS A THERAPEUTIC OPTION FOR MIGRAINE

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-6

Cynthia Moraes Alvim¹
 Alanno Franco Santos¹
 Bárbara Ferreira de Brito²
 Bárbara Queiroz de Figueiredo³
 Robson Florentino Azevedo¹
 Túlio Mohammad da Costa Sahori⁴

¹ Graduandos em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

² Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduando em Medicina. Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)

RESUMO

A enxaqueca pode ser uma condição debilitante que confere um fardo substancial ao indivíduo afetado e à sociedade. Apesar dos avanços significativos no manejo médico desse distúrbio desafiador, dados clínicos revelaram uma proporção de pacientes que não respondem adequadamente à intervenção farmacológica e permanecem sintomáticos. Informações recentes sobre a patogênese da enxaqueca argumentam contra uma causa vasogênica central e fundamentam um mecanismo periférico envolvendo nervos craniofaciais comprimidos que contribuem para a geração da enxaqueca. Assim, a injeção de toxina botulínica é uma abordagem de tratamento relativamente nova com eficácia demonstrada e suporta um mecanismo periférico, e os pacientes que falham no tratamento médico ideal e experimentam melhora da dor de cabeça após a injeção em locais anatômicos específicos podem ser considerados aptos para cirurgia subsequente para descomprimir os nervos periféricos aprisionados. Portanto, a cirurgia de enxaqueca é uma perspectiva empolgante para pacientes adequadamente selecionados que sofrem de enxaqueca e continuará a ser um campo florescente repleto de oportunidades de investigação.

Palavras-chave: Enxaqueca. Migrânea. Cirurgia. Gatilhos. Toxina botulínica do tipo A.

ABSTRACT

Migraine can be a debilitating condition that places a substantial burden on the affected individual and society. Despite significant advances in the medical management of this challenging disorder, clinical data has revealed a proportion of patients who do not respond adequately to pharmacological intervention and remain symptomatic. Recent information on the pathogenesis of migraine argues against a central vasogenic cause and substantiates a peripheral mechanism involving pinched craniofacial nerves that contribute to the generation of migraine. Thus, botulinum toxin injection is a relatively new treatment approach with demonstrated efficacy and supports a peripheral mechanism, and patients who fail optimal medical treatment and experience headache improvement after injection at specific anatomic sites may be considered fit for subsequent surgery to decompress the entrapped peripheral nerves. Therefore, migraine surgery is an exciting prospect for appropriately selected migraine sufferers and will continue to be a thriving field filled with research opportunities.

Keywords: Migraine. Migraine. Surgery. Triggers. Botulinum toxin type A.

1. INTRODUÇÃO

Em geral, a enxaqueca é uma cefaleia episódica associada a determinadas manifestações, como sensibilidade à luz, som ou movimento, bem como náuseas e vômitos frequentemente acompanham a cefaleia. Uma crise de migrânea tem três fases: fase premonitória (pródromo), fase de cefaleia e fase de resolução; cada uma delas apresenta sintomas distintos e, algumas vezes incapacitantes, e cerca de 20 a 25% dos pacientes com migrânea têm uma quarta fase: a aura. A migrânea muitas vezes é reconhecida por seus desencadeadores, chamados gatilhos. Com a ausência de uma causa identificável, o modo de ativação trigeminal na enxaqueca tem sido calorosamente debatido. As teorias tradicionais têm sido dominadas por dois pontos de vista (TEDESCHI et al., 2012).

A teoria vascular baseia-se na premissa da isquemia focal ser a causa da aura da enxaqueca. As auras seriam devidas à hipoperfusão secundária à vasoconstrição do vaso sanguíneo, responsável pela irrigação da área cortical correspondente ao sintoma da aura (visual, sensitiva ou motora). A vasodilatação reativa (rebote) poderá explicar a gênese da dor através da estimulação das fibras perivasculares sensíveis à dor. Esta teoria está em concordância com o caráter pulsátil da dor, com as suas várias localizações e com o alívio proporcionado pelos vasoconstritores, como a ergotamina (SPRENGER et al., 2017).

Estudos mais recentes com tomografia por emissão de pósitrons (PET) durante a fase da aura da enxaqueca confirmaram estes resultados e demonstraram ainda hipoperfusão lentamente alastrante e nenhum estudo mostrou evidência de isquemia. A demonstração recente pelo grupo de Olesen que o sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase, induz enxaqueca sem provocar alterações no diâmetro da artéria cerebral média, foi o último prego no caixão da teoria vascular (MAIO, 2016).

A hipótese alternativa, a teoria neurogênica, identificou o cérebro como o gerador da enxaqueca e sustentava que a suscetibilidade de qualquer indivíduo aos ataques de enxaqueca refletiria limiares intrínsecos ao cérebro; as alterações vasculares que ocorrem durante a enxaqueca seriam o resultado e não causa do ataque. Os partidários da hipótese neurogênica destacaram a observação de que os ataques de enxaqueca são frequentemente acompanhados de uma gama de sintomas neurológicos

focais (na aura) e vegetativos (nos pródromos) que não podem ser explicados simplesmente pela vasoconstrição em uma única distribuição neurovascular. É provável que elementos de ambas as teorias expliquem aspectos da fisiopatologia da enxaqueca e de outros distúrbios cefalálgicos primários. A imagenologia (ressonância magnética e tomografia computadorizada) e os estudos genéticos confirmam que a enxaqueca e as cefaleias relacionadas são distúrbios da regulação neurovascular (WEILLER et al., 2015).

A enxaqueca apresenta duas categorias principais: enxaqueca sem aura (antigamente chamada de enxaqueca comum), que ocorre em cerca de 85% dos pacientes, e enxaqueca com aura (antigamente chamada de enxaqueca clássica), que ocorre em cerca de 15 a 20% dos pacientes (AFRIDI et al., 2015). Os pacientes com enxaqueca com e sem aura podem relatar sintomas prodrômicos que começam 24 a 48 horas antes do ataque de dor de cabeça. Estes sintomas podem incluir hiperatividade, leve euforia, letargia, depressão, desejo por certos alimentos, retenção de líquidos e bocejos frequentes. Os sintomas prodrômicos não devem ser confundidos com a aura da enxaqueca, que consiste em episódios transitórios de disfunção neurológica focal aparecendo 1 a 2 horas antes do início da cefaleia enxaquecosa e desaparecendo em 60 minutos. Os sintomas da aura podem ser de diferentes tipos, e mais de um tipo de sintoma pode estar presente em uma dada aura. Os sintomas da aura típicos incluem distúrbio visual homônimo (raramente monocular), classicamente um escotoma expansivo com uma margem cintilante; parestesias e/ou dormências unilaterais, afetando frequentemente as partes distais das extremidades ou a região perioral da face; fraqueza unilateral; e disfasia ou outros distúrbios da linguagem (DENUELLE et al., 2017).

Algumas vezes os sintomas da aura se localizam no tronco cerebral e podem incluir vertigem, disartria, zumbido, perda flutuante da audição, diplopia, fraqueza bilateral, parestesias bilaterais e uma diminuição do nível de consciência. A enxaqueca basilar é o diagnóstico nos pacientes nos quais predominam os sintomas do tronco cerebral. Em muitos pacientes, os ataques basilares estão misturados com ataques de enxaqueca mais típicos. A tontura é frequentemente relatada como uma característica de um ataque de enxaqueca típica em outros aspectos, sem aura. As parestesias bilaterais também podem ocorrer com a ansiedade e com a hiperventilação (RUSSO et al., 2012).



A fase de cefaleia de um ataque de enxaqueca (com ou sem aura) consiste em 4 a 72 horas de dor de cabeça latejante unilateral com intensidade de moderada a grave, agravada pelos esforços físicos rotineiros, e associada com náuseas, fotofobia e fonofobia. Enxaqueca complicada ou enxaqueca com uma aura prolongada se refere a ataques de enxaqueca associados com sintomas da aura que persistem por mais de 1 hora, porém por menos de 1 semana, com estudos neuroimagiológicos normais. Se os sintomas persistem por mais de 1 semana ou resultam em anormalidades neuroimagiológicas, é provável que tenha ocorrido um infarto de enxaqueca (RUSSO et al., 2012). Portanto, por ser uma doença muitas vezes incapacitante, a cirurgia para enxaqueca pode ser uma alternativa para a redução da dor, por isso, o objetivo deste estudo é explorar acerca das indicações para tratamento cirúrgico da enxaqueca, bem como descrever os principais gatilhos e técnicas utilizadas no procedimento.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou explorar acerca das indicações para tratamento cirúrgico da enxaqueca, bem como descrever os principais gatilhos e técnicas utilizadas no procedimento. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de julho de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "migraine", "migraine", "surgery", "triggers" "botulinum toxin type A" e em português: "enxaqueca", "migrânea", "cirurgia", "gatilhos" "toxina botulínica do tipo A".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2012 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com o objetivo do estudo, sendo excluídos 10. Assim, totalizaram-se 13 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O tratamento clínico da enxaqueca intervenções não farmacológicas e farmacológicas. O tratamento não farmacológico inclui técnicas de modificação do comportamento, tais como evitar fatores desencadeantes (como ingestão de alimentos desencadeantes, cheiro fortes, luz brilhante) e o estabelecimento de padrões regulares de alimentação e de sono. Outras técnicas para minimizar os efeitos do estresse ambiental, tais como biofeedback, treinamento em relaxamento, terapia motivacional, hipnose, são, às vezes, úteis. O tratamento farmacológico inclui a terapia abortiva dada para encurtar o ataque ou para diminuir a gravidade da cefaleia. Nos pacientes com ataques infrequentes e não complicados, as medicações abortivas são, com frequência, suficientes (DENUELLE et al., 2017).

Se a enxaqueca causa incapacidade de mais de 3 dias por mês, o tratamento profilático diário deve ser tomado para diminuir a frequência e, menos comumente, a gravidade dos ataques. Se tomados no momento dos ataques, os agentes profiláticos são usualmente ineficazes, e os agentes usados para o tratamento durante um ataque oferecem pouca proteção contra ataques subsequentes. O uso de medicações analgésicas por mais de 3 dias por semana pode aumentar a frequência e a gravidade das dores de cabeça. Em alguns casos, a enxaqueca intermitente progride para uma síndrome de cefaleias graves diárias a despeito do uso escalonado da medicação profilática ou de analgésicos (AFRIDI et al., 2015).

Para ataques leves, devem ser tratados com analgésicos simples como acetaminofeno ou anti-inflamatórios não esteroidais (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno). Ataques de leve a moderados durante a gravidez podem ser tratados com paracetamol, se o tratamento não farmacológico for ineficiente, e opiáceos orais têm pouco lugar no tratamento das cefaleias primárias e devem ser evitados. Para ataques de moderados a graves, podem ser tratados com derivados da ergotamina, ou triptanos (sumatriptano), sendo contraindicados para hipertensos e ateroscleróticos devido à vasoconstricção causadas por esses medicamentos. Já para ataques muito graves os pacientes necessitam, às vezes, da administração de agentes endovenosos ou intramusculares no departamento de emergência. Diidroergotamina IV, associado a um antiemético; opioide Meperidina IV, também associado ao antiemético. Para os



pacientes que não são responsivos ou que apresentem contraindicações aos agentes abortivos, neurolépticos endovenosos podem ser dados para tratar ataques graves ou prolongados de enxaqueca, como clorpromazina IV, proclorperazina (GUYURON et al., 2020).

Ademais, em geral, o tratamento preventivo é recomendado se as cefaleias limitarem o trabalho ou as atividades diárias por 3 ou mais dias por mês, se os sintomas que acompanham a cefaleia são graves ou prolongados, e se a enxaqueca estiver associada com uma complicação (como infarto cerebral). O tratamento preventivo é, em grande parte, empírico, e as drogas listadas atualmente foram descobertas por acaso, enquanto eram desenvolvidas para o tratamento de outros distúrbios. A taxa de resposta em experiências clínicas controladas de tratamento profilático raramente é mais de 50% melhor que placebo. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, com aumentos graduais até a melhora da cefaleia ou o início dos efeitos colaterais (SPRENGER et al., 2017). Os cinco primeiros grupos descritos no Quadro 1 são geralmente considerados os agentes de primeira linha e tendem a estar associados com menos efeitos colaterais. São eles:

Quadro 1: Linhas de tratamento profilático para enxaqueca e medicações preconizadas.

Linhas de tratamento profilático	Medicações preconizadas
Bloqueadores β -adrenérgicos	propranolol (maior nível de evidencia), atenolol, nadolol, timolol e metoprolol
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	aspirina, naproxeno, cetoprofeno
Antidepressivos tricíclicos	amitriptilina, nortriptilina
Antagonistas de canal de cálcio	verapamil, flunarizina
Anticonvulsivantes	divalproato de sódio, gabapentina, topiramato, lamotrigina
Drogas serotoninérgicas	metisergida, ciproeptadina
Inibidor da monoamino oxidase	fenelzina
Bloqueador do receptor da angiotensina II	candesartan

Fonte: Autores, 2022

Embora os resultados clínicos do tratamento da enxaqueca sejam satisfatórios, alguns pacientes respondem apenas à abordagem cirúrgica, que é feita a partir da descompressão de nervos envolvidos na dor.

3.1. INDICAÇÃO CIRÚRGICA

De início, é de suma importância que um neurologista diagnostique o paciente com enxaqueca e que ele tenha falhado no tratamento conservador antes da apresentação ao hospital. Um diário de cefaleia deve ser mantido por 1 mês para determinar a cronicidade dos sintomas, documentando os locais de início da enxaqueca de forma independente (ADENUGA et al., 2014). Na clínica do cirurgião, o paciente é avaliado usando várias ferramentas de diagnóstico (dependendo do local do gatilho), incluindo constelação de sintomas, ponto de partida da enxaqueca, bloqueio do nervo, ultrassom Doppler e tomografia computadorizada e raramente injeção de toxina botulínica do tipo A (TBA) (GUYURUN et al., 2019).

3.2. DETECÇÃO DO GATILHO

Posteriormente à indicação da cirurgia, é necessário que se detecte corretamente todos os locais de gatilho. Em geral, os locais de gatilho mais comuns são o frontal (I), temporal (II), rinogênico (III), occipital (IV), auriculotemporal (V) e occipital menor (VI). Inicialmente, é obtida uma história completa de enxaqueca, incluindo constelação de sintomas para todos os fatores desencadeantes (KUNG et al., 2016). O paciente é então solicitado a apontar para o local de início da cefaleia com apenas um dedo ou encontrar o ponto mais sensível na zona da crise de enxaqueca.

Um Doppler é usado para identificar um sinal arterial potencial. Se o paciente tiver em crise no momento do exame, o local é confirmado com bloqueio do nervo (ANSON et al., 2018). Embora uma resposta positiva ao bloqueio nervoso seja favorável, uma resposta negativa não significa que o paciente seja um mau candidato à cirurgia. Se o paciente não estiver com dor, a injeção de TBA pode ser considerada, especialmente quando os sintomas estão presentes há muito tempo, haja vista que o bloqueio do nervo pode não ser capaz de eliminar a dor (POGGI et al., 2012).

3.2.1. GATILHO FRONTAL

Conforme descrito por Guyuron et al. (2020), a dor no local do gatilho frontal geralmente começa na área supraorbital geralmente no final da tarde. O estresse pode induzir esse tipo de dor. Ademais, os pacientes apresentam fortes linhas de expressão e sensibilidade na área da incisura/forame supraorbital e pontos de saída do nervo do



músculo corrugador. Durante a enxaqueca ativa, pode ocorrer ptose sobrelance/pálpebra. Este local de gatilho normalmente responde bem à injeção de TBA, pressão e compressas quentes/frias. A tomografia computadorizada de crânio geralmente mostra um forame supraorbital em vez de um entalhe, que está presente em 27% da população.

A desativação cirúrgica deste local pode ser realizada com abordagem endoscópica ou através de uma incisão na pálpebra superior em pacientes com testa longa ou proeminente. O grupo muscular glabellar (supercílio corrugador, músculo depressor do supercílio e músculo prócero) é removido o mais completamente possível para descomprimir os nervos supraorbital (SON) e supratroclear (STN). Se o SON passar por um forame supraorbital, uma foraminotomia é realizada. Os nervos são liberados dos vasos circundantes e as bandas fasciais e os vasos são removidos (GFRERER et al., 2014).

3.2.2. GATILHO TEMPORAL

Os pacientes apresentam dor temporal com sensibilidade no pontogatilho à palpação e costumam acordar pela manhã com enxaqueca, têm histórico de dor em aperto e disfunção da articulação temporomandibular, sendo que o estresse pode induzir essa dor. O paciente geralmente pode identificar o local do gatilho apontando para uma área oca na têmpora sem pêlos em média cerca de 1,7 cm lateral e 0,6 cm cefálica à comissura orbital lateral (DUCIC et al., 2014). A cirurgia é realizada usando um endoscópio para remover ou descomprimir o ramo zigomático-temporal (ZT) do nervo trigêmeo por meio de duas pequenas incisões de cerca de 1 a 5 cm de comprimento e 3,5 cm de distância na têmpora de cabelo. O ZT pode ser comprimido pelo músculo temporal, fásia temporal profunda ou vasos acompanhantes. Muitos pacientes apresentam sintomas frontais e temporais e, nesse caso, a cirurgia no local do gatilho geralmente é realizada por via endoscópica (JANIS et al., 2015).

3.2.3. GATILHO RINOGÊNICO

As dores de cabeça são cíclicas e sensíveis ao clima, alergia e alterações hormonais, que podem aumentar os cornetos. Demonstrou-se que o nervo auriculotemporal (AT) intercepta a artéria temporal superficial (STA) em 34% da população. Portanto, amarrar ou remover a STA pode aliviar a compressão do nervo sem



um Doppler e oss descongestionantes podem aliviar a dor. A tomografia computadorizada de crânio de seios perinasais geralmente demonstra desvio de septo, pontos de contato entre o septo, cornetos, concha bolhosa e/ou irritação sinusal. Dependendo dos achados intranasais, os pacientes podem ser submetidos a septoplastia e turbinectomia inferior/ou média (DUCIC et al., 2016).

3.2.4. GATILHO OCCIPITAL

Nesse local, os pacientes experimentam dor na parte superior do pescoço e occipital, rigidez muscular e sensibilidade nos pontos-gatilho. Dores de cabeça são causadas por estresse, exercícios e levantamento de peso, bem como uma história de lesão na cabeça/pescoço e cervicite é comum (JANIS et al., 2014).

A cirurgia envolve a descompressão do nervo occipital maior e a remoção de um manguito do músculo semiespinal da cabeça ao redor do nervo. Um retalho subcutâneo é levantado e enrolado ao redor do nervo para protegê-lo de compressão adicional pelo músculo. Para locais menos comuns, como o nervo occipital menor, bem como locais de gatilho correspondentes a ramos terminais no alto da cabeça/vértice frontal, o ultrassom Doppler é uma boa ferramenta de diagnóstico. As dores geralmente acordam pela manhã com enxaqueca. Normalmente, um sinal pode ser identificado quando o paciente aponta para o local de dor máxima, que geralmente é latejante. Esta localização corresponde de forma confiável às artérias que se cruzam ou entrelaçam com os nervos. Ademais, o nervo occipital menor também demonstrou interagir com ramos da artéria occipital em 55% dos casos. Se o Doppler for positivo no local, a artéria occipital pode ser facilmente removida ou ligada no consultório. Além disso, a fáscia muscular proximal e distal ao nervo é liberada (MATHEUS, 2014).

3.2.5. GATILHO AURICULOTEMPORAL

Demonstrou-se que o nervo auriculotemporal (AT) intercepta a artéria temporal superficial (STA) em 34% da população. Portanto, amarrar ou remover a STA pode aliviar a compressão do nervo se um sinal no Doppler for detectado no local da dor. Este procedimento pode ser feito na sala de procedimentos do consultório sob anestesia local e os pacientes podem retornar ao trabalho no mesmo dia ou no dia seguinte (MCGEENEY, 2015).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O procedimento consiste em descomprimir os nervos associados à sensibilidade, sendo a operação indicada para pacientes com diagnóstico de enxaqueca feito por neurologistas e que não respondam bem ao tratamento convencional ou que sofram muitos efeitos colaterais causados pelos medicamentos. Sendo assim, é um procedimento que cada vez mais está ganhando espaço no tratamento da enxaqueca, sendo empolgante para pacientes adequadamente selecionados que sofrem de enxaqueca e continuará a ser um campo florescente repleto de oportunidades de investigação.

REFERÊNCIAS

- ADENUGA, P. B. S., et al. Pré-operatório em cirurgia de enxaqueca. **Plast Reconstr Surg.**, v. 134, n. 11, p. 113-119, 2014.
- AFRIDI, S. K., et al. Estudo tomográfico por emissão de pósitrons em migrânea espontânea. **Arco Neurol.**, v. 62, n. 8, p. 1270–1275, 2015.
- ANSON, J., et al. Tratamento cirúrgico da enxaqueca. **Plast Reconstr Surg.**, v. 29, n. 2, p. 106-108, 2018.
- DENUELLE, M., et al. Ativação hipotalâmica em crises espontâneas de enxaqueca. **Dor de cabeça**, v. 47, n. 10, p. 1418–1426, 2017.
- DUCIC, I., et al. Uma revisão sistemática de tratamentos intervencionistas de nervos periféricos para dores de cabeça crônicas. **Ann Plast Surg.**, v. 72, n. 6, p. 439-445, 2014.
- DUCIC, I., et al. Indicações e resultados para o tratamento cirúrgico de pacientes com enxaqueca crônica causada por neuralgia occipital. **Plast Reconstr Surg.**, v. 123, n. 4, p. 1453-1461, 2016.
- GFRERER, L., et al. Desativação não endoscópica de gatilhos nervosos em pacientes com enxaqueca: técnica cirúrgica e resultados. **Plast Reconstr Surg.**, v. 134, n. 5, p. 771-778, 2014.
- GUYURON, B., et al. Um ensaio cirúrgico controlado por placebo do tratamento de enxaquecas. **Plast Reconstr Surg.**, v. 124, n. 8, p. 461-468, 2019.
- GUYURON, B., et al. Resultado de cinco anos do tratamento cirúrgico de enxaquecas. **Plast Reconstr Surg.**, v. 127, n. 7, p. 603-608, 2020.

- JANIS, J. E., et al. Uma revisão das evidências atuais no tratamento cirúrgico de enxaquecas. **Plast Reconstr Surg.**, v. 134, n. 2, p. 131-141, 2014.
- JANIS, J. E., et al. Validação da teoria dos pontos-gatilho periféricos das enxaquecas: experiência de um único cirurgião usando toxina botulínica e descompressão cirúrgica. **Plast Reconstr Surg.**, v. 128, n. 7, p. 123-131, 2015.
- KUNG, T., et al. Padrões e atitudes de prática de cirurgia de enxaqueca. **Plast Reconstr Surg.**, v. 129, n. 3, p. 623-628, 2016.
- MAIO A. Uma revisão de diagnóstico e imagem funcional em cefaleia. **Dor de cabeça**, v. 7, n. 4, p. 174–184, 2016.
- MATHEUS, P. G. Uma avaliação crítica da cirurgia de desativação do local do gatilho da enxaqueca. **Dor de cabeça**, v. 54, n. 3, p. 142-152, 2014.
- MCGEENEY, B. E. A cirurgia no local do gatilho da enxaqueca é tudo placebo. **Dor de cabeça**, v. 55, n. 8, p. 1461-1463, 2015.
- POGGI, J. T., et al. Confirmação de descompressão cirúrgica para aliviar enxaquecas. **Plast Reconstr Surg.**, v. 122, n. 3, p. 115-122, 2012.
- RUSSO, A., et al. A dor na enxaqueca além da dor da enxaqueca. **Arco Neurol.**, v. 33, n. 1, p. 103-106, 2012.
- SPRENGER, T., et al. Tomografia por emissão de pósitrons na pesquisa da dor: da estrutura à atividade do sistema receptor opiáceo. **Schmerz**, v. 21, n. 7, p. 503–513, 2017.
- TEDESCHI, G., et al. Neuroimagem funcional na enxaqueca: utilidade para o neurologista clínico. **Neurol Sci.**, v. 33, n. 1, p. 91–94, 2012.
- WEILLER, C., et al. Ativação do tronco cerebral em ataques espontâneos de enxaqueca humana. **Nat Med.**, v. 1, n. 7, p. 658–660, 2015.



ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR EXAMES DE IMAGENS SECCIONAIS

MORPHOLOGICAL CHANGES IN ALZHEIMER'S DISEASE BY SECTIONAL IMAGES EXAMINATION

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-7

Yuri Borges Morais ¹
 Anna Julia Ribeiro Cunha ²
 Lara Maria Fujita Vieira Lima ²

¹ Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus

² Discente de Medicina. Centro Universitário Christus – Unichristus

RESUMO

Esta obra é um estudo sobre as alterações morfológicas da Doença de Alzheimer (DA) por meio de exames de imagem seccionais. A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva que causa demência e compromete, ao longo de sua evolução, a autonomia dos pacientes. A fisiopatologia da DA envolve diversos mecanismos patológicos, como o acúmulo de agregados β -amiloide, emaranhados neurofibrilares e neurodegeneração. O objetivo do estudo foi analisar a DA bem como os seus exames de imagem e sua relação com a progressão e o tratamento da doença. Nesse sentido, exames de neuroimagem estruturais, como a Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN), são indicados na avaliação diagnóstica da síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias. Já exames de neuroimagem funcional (Positron Emission Tomography (PET) e Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica e colaboram no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. Após a análise dos estudos, percebe-se que os exames de imagem são ferramentas fundamentais, pois são capazes de constatar alterações antes mesmo do aparecimento de comprometimento cognitivo leve, por exemplo. Sendo assim, vê-se que é imprescindível o investimento e desenvolvimento dessa área a fim de que se tenha diagnósticos cada vez mais precoces, permitindo maior qualidade de vida aos pacientes.

Palavras chave: Alzheimer. Diagnóstico por Imagem. Alterações Patológicas.

ABSTRACT

This article is a study on the morphological alterations of Alzheimer's Disease (AD) through sectional imaging exams. Thus AD is a progressive neurodegenerative disease that causes dementia and compromises, throughout its evolution, patients autonomy. The pathophysiology of AD involves several pathological mechanisms, such as accumulation of β -amyloid aggregates, neurofibrillary tangles and neurodegeneration. The aim of the study is to analyze AD as well as its imaging tests and its relationship with the progression and treatment of the disease. In this sense, structural neuroimaging tests, such as Computed Tomography (CT) or Nuclear Magnetic Resonance (NMR), are indicated in the diagnostic evaluation of dementia syndrome, to exclude secondary causes. Functional neuroimaging tests (Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)), when available, increase diagnostic reliability and collaborate in the differential diagnosis of other forms of dementia. After analyzing the studies, it is clear that imaging tests are fundamental tools, as they are able to detect changes even before the onset of mild cognitive impairment, for example. Thus, it is seen the importance of greater investment and development in this area in order to have increasingly early diagnoses, allowing a better quality of life for patients.

Key-words: Alzheimer. Imaging Diagnosis. Pathological Changes.

1. INTRODUÇÃO

A DA é a desordem neurodegenerativa mais comum da atualidade e apresenta-se como a causa mais comum de demência (BRASKIE *et al.*, 2013). Essa condição, que possui elevada prevalência com o aumento da idade, representa um grave problema de saúde pública, afetando mais de 35,6 milhões de pessoas mundialmente (BAGNOLI *et al.*, 2014).

Ela é clinicamente caracterizada como um comprometimento cognitivo progressivo, incluindo déficits na linguagem e no julgamento, e diversas vezes é acompanhada, em estágios mais graves, por distúrbios psicocomportamentais. Ademais, acredita-se que sua fisiopatologia se inicia anos antes de serem detectadas alterações cognitivas (BAGNOLI *et al.*, 2014).

Apesar da relevância de identificar e rastrear a presença de doenças nos seus estágios iniciais, na DA, quando detectada, o cérebro normalmente já tem sofrido significativa e irreversível perda neuronal e sináptica. Esta neurodegeneração pode ser promovida por processos nocivos ao longo do tempo, como a agregação amilóide, a formação de emaranhados neurofibrilares e a inflamação (BRASKIE *et al.*, 2013).

Além disso, a possibilidade de avaliar os níveis de placas amiloides e de emaranhados neurofibrilares no cérebro vivo foi um grande avanço recente nas pesquisas de imagem, pois, antes disso, a DA só poderia ser diagnosticada definitivamente com base em características microscópicas do exame de autópsia (BRASKIE *et al.*, 2013).

Nesse contexto, o diagnóstico clínico da DA só é possível após um certo limiar alcançado e quando há a ocorrência de perda significativa de neurônios e sinapses, sendo a perda da memória o sintoma mais precoce do quadro. Acresça-se, ainda, que em idosos cognitivamente normais, a perda de volume do lobo temporal pode indicar o início da evolução da doença em até 6 anos antes do início da demência (KANTARCI, 2005).

Ademais, sendo encontrada em grande parte dos pacientes com Alzheimer, a atrofia hipocampal é considerada um dos achados característicos na doença, estando associada à déficits de memória como um sintoma clínico prevalente. No entanto, não

apresenta alta especificidade, pois pode ser observada em outras condições patológicas (CHÉTELAT *et al.*, 2018).

Sendo assim, com a evolução da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), muitos estudos constataram que a atrofia hipocampal pode ser identificada em diversos indivíduos com comprometimento cognitivo leve, indicando um estágio pré-clínico da doença (SCHRÖDER *et al.*, 2014).

Ainda nesse sentido, a RMN é um método capaz de auxiliar na caracterização das condições neurológicas presentes na DA, podendo prover informações a partir de biomarcadores mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos ou acontecimento de danos neuronais irreversíveis (LEDIG *et al.*, 2018).

Dessa maneira, a partir dos marcadores, deve ser capaz de detectar uma característica fundamental da neuropatologia da doença, ser sensível e específica em casos neurais patologicamente confirmados e apresentar boa e precisa reprodutibilidade teste-reteste para monitorar os efeitos terapêuticos na patologia (KANTARCI, 2005).

Acresça-se, ainda, que, devido ao processo degenerativo, alterações funcionais a nível molecular precedem, na maioria dos casos, a atrofia cerebral vista em ressonância magnética e podem ocorrer antes do aparecimento de sintomas cognitivos (VALOTASSIOU *et al.*, 2018).

Desse modo, técnicas funcionais de neuroimagem molecular, como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e a tomografia por emissão de pósitrons, conhecidos por SPECT e PET, respectivamente, são ferramentas promissoras ao diagnóstico da doença de Alzheimer (VALOTASSIOU *et al.*, 2018).

A título de exemplo, avanços na realização de PET forneceram ideias que relacionam o tempo de curso da neuroinflamação, fundamental na patogênese do Alzheimer, com patologias centrais da doença (ZHOU *et al.*, 2021).

Por fim, avanços recentes nos exames de imagens estruturais do cérebro são capazes de fornecer ferramentas importantes para mudanças no cérebro associadas à neurodegeneração que podem ser usadas para a identificação precoce de indivíduos em risco de demência futura (LI, 2021).



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso monitora e gera respostas às mudanças no ambiente externo e interno. Ele também é responsável pela percepção, comportamento e memória (FARLEY *et al.*, 2014). Tal sistema baseia-se na obtenção de informações de órgãos especializados em tecidos periféricos, filtragem, processamento e transmissão de estímulos por meio de vias convergentes e divergentes, excitatórias e inibitórias/modulatórias, coordenando, assim, as respostas apropriadas ao estímulo inicial (MAURER *et al.*, 2015).

Sua formação começa muito cedo no processo de desenvolvimento e envolve a ação de diversos mecanismos que atuam de forma interdependente e sinérgica, incluindo a proliferação, determinação e diferenciação celular, o estabelecimento de identidades posicionais, a histogênese e morfogênese, as extensas migrações celulares e a formação de um grande número de sinapses (BUENO, 2020).

Os neurônios são as unidades funcionais do sistema nervoso, compostos por três partes: corpo celular, dendritos e axônio. Nesse contexto, o cérebro adulto contém quase 100 bilhões de células nervosas ou neurônios (FARLEY *et al.*, 2014).

Os impulsos são conduzidos de um neurônio para outra célula através de um tipo de junção conhecida como sinapse, em que esta outra célula pode ser outro neurônio, célula ou órgão efetor. Nesse sentido, a comunicação geralmente ocorre do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico ou célula efetora. Ademais, numa sinapse, a atividade de um neurônio afeta as características da membrana de outra célula. Tal fato depende da presença de substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores (FARLEY *et al.*, 2014).

Além disso, uma das características diferenciais dos neurônios é que eles são pós-mitóticos. No entanto, a perda de um neurônio não significa a perda de função, visto a capacidade dos neurônios adjacentes de restabelecerem contato com os neurônios sobreviventes por meio de mecanismos de plasticidade neuronal dentro do Sistema Nervoso Central (SNC) (MAURER *et al.*, 2015).

Por fim, a dependência constante de fontes de energia os torna vulneráveis à ausência de reservas metabólicas. Sendo assim, o cérebro depende da glicólise aeróbica



diretamente e, como não armazena glicogênio, é muito sensível a interrupções pequenas ou temporárias no fornecimento de glicose e oxigênio (MAURER *et al.*, 2015).

2.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC é composto pelo encéfalo e pela medula espinhal. Nessa perspectiva, há seis grandes divisões no encéfalo adulto: cérebro, diencéfalo, cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo (HENDRY *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o cérebro é composto por substância cinzenta, que contém os corpos de neurônios, e substância branca, composta pelos axônios. Ademais, o córtex cerebral possui giros e sulcos, que aumentam a área de superfície do órgão, além de possuir dois hemisférios que são conectados pelo corpo caloso, que contém substância branca e possibilita a transmissão de informações de um lado do cérebro para o outro (HENDRY *et al.*, 2014).

Cada hemisfério é dividido em lobos, cada um tendo funções específicas. Sendo assim, o lobo frontal é responsável pela função motora voluntária, agressividade e humor e o lobo parietal recebe e interpreta sensações de receptores na pele, músculo e vísceras. Ademais, o lobo temporal contém o centro olfativo, que é responsável pela percepção do cheiro, e o centro posterior da fala (área de Wernicke), que é relacionada ao vocabulário e compreensão. Por fim, o lobo occipital é responsável por conter o centro visual (HENDRY *et al.*, 2014).

No SNC, uma variedade de neurônios e células gliais devem se comunicar entre si para alcançar a estrutura e a função características do sistema maduro. Nesse sentido, incluídos entre estes tipos de células, estão a micróglia, o macrófago cerebral residente, que compreende aproximadamente 5-10% do total de células do SNC (FROST *et al.*, 2016).

Nesse contexto, descobertas recentes revelam que a micróglia já atua no cérebro antes da diferenciação de outros tipos de células do SNC e se torna reguladora crítica do desenvolvimento deste sistema (FROST *et al.*, 2016).

Os tipos de células gliais presentes no SNC são: astrócitos, oligodendrócitos, micróglia e células endoteliais (HENDRY *et al.*, 2014). Sob esse viés, sabe-se que os astrócitos modulam a capacidade mielinizante dos oligodendrócitos, a homeostase do



meio extracelular do SNC, o início das respostas inflamatórias e imunes e a construção de barreiras entre os tecidos normais e lesados (SICA *et al.*, 2016).

2.3. FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO

Sabe-se que os neurônios são as unidades funcionais do sistema nervoso. Sob esse viés, as informações são transmitidas ao SNC por meio de neurônios sensoriais ou aferentes e o SNC processa essas informações antes de iniciar uma resposta por meio de neurônios motores ou eferentes (FARLEY *et al.*, 2014).

Ressalta-se que o osso, as meninges e o líquido cefalorraquidiano (LCR) oferecem proteção significativa ao cérebro e à medula espinhal. Acresça-se, ainda, que há uma classe especial de células, conhecidas como neuroglia, que também protege as delicadas estruturas do cérebro (HENDRY *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o LCR é composto por 99% de água e se apresenta límpido e incolor. Ele contém glicose, proteínas, ácido láctico, ureia e glóbulos brancos e tem como funções sustentar o peso do cérebro, atuar como amortecedor de impactos, garantir uma pressão uniforme ao redor das estruturas do encéfalo e da medula espinhal e fornecer alguma nutrição para o cérebro e a coluna vertebral (HENDRY *et al.*, 2014).

Além disso, o cérebro exige um suprimento constante de oxigênio e glicose. Desse modo, o órgão recebe cerca de 15% do débito cardíaco. Nesse contexto, o sangue chega ao cérebro por meio de duas artérias carótidas internas e duas artérias vertebrais que, dentro do cérebro, formam o polígono de Willis, relacionado a garantia de que nenhuma parte do cérebro receba um suprimento inadequado de sangue, pois a circulação pode alcançar qualquer parte do cérebro a partir deste arranjo de vasos sanguíneos (FARLEY *et al.*, 2014).

No SNC, os lipídios são usados principalmente para alimentar o metabolismo da energia celular à sustentação da função, da sobrevivência e da integridade estrutural das células e organelas, além de servir como moléculas sinalizadoras (NGO, 2021).

2.4. DEMÊNCIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A prevalência de doenças neurodegenerativas varia entre os países, entretanto, sabe-se que a doença mais prevalente em escala mundial é a demência, com incidência estimada de 9,33% no mundo. Nesse sentido, o aumento na incidência de demência,



como ocorre em diversas doenças neurodegenerativas, é em parte devido ao envelhecimento da população, uma vez que, no cérebro envelhecido, espera-se que o SNC se torne mais suscetível a danos (STEPHENSON *et al.*, 2018).

A demência é um distúrbio comum que afeta o funcionamento do cérebro. Tal distúrbio apresenta perda progressiva de tecido cortical do córtex cerebral, que leva a um declínio progressivo no funcionamento mental, incluindo deterioração universal na memória, cognição, função motora, capacidade de resposta emocional e comportamento social (HENDRY *et al.*, 2014).

Nesse contexto, mudanças estruturais e funcionais no cérebro relacionadas à idade podem alterar a velocidade de processamento de informações e dificultar certas atividades na vida cotidiana. Porém, estas mudanças cognitivas não afetam severamente a rotina básica, em contraste com os distúrbios neurodegenerativos, como a demência, caracterizados por déficits cognitivos graves que eventualmente levam a uma perda completa da autonomia (TOEPPER, 2017).

Sabe-se que a doença neurodegenerativa mais comum é a DA, que se caracteriza por alterações cerebrais patológicas já manifestadas na quinta década de vida, antes que as primeiras alterações cognitivas se tornem aparentes ou a atrofia estrutural possa ser identificada por técnicas de ressonância magnética (TOEPPER, 2017).

Nesse contexto, em toda a medicina, a genética continua a fornecer importantes informações moleculares à patogênese da doença. Sob esse viés, as causas genéticas de distúrbios cerebrais raros, como a doença de Huntington e formas familiares de DA, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica, foram reveladas nas últimas três décadas (PANKEVICH *et al.*, 2015).

2.5. DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a principal causa de demência e está rapidamente se tornando uma das doenças mais letais, caras e opressivas da atualidade (SCHELTENS *et al.*, 2021). Do ponto de vista neuropatológico, a DA é caracterizada pela co-ocorrência de placas beta-amiloides (βA), emaranhados neurofibrilares, perda sináptica e de células nervosas no cérebro dos indivíduos afetados (SCHRÖDER *et al.*, 2015).

Nesse contexto, estudos de correlação clínico-patológica indicam fortemente que, embora as placas βA possam desempenhar papel fundamental na patogênese da

DA, a gravidade do comprometimento cognitivo se relaciona mais diretamente com a carga de emaranhados neurofibrilares neocorticais (SCHRÖDER *et al.*, 2015).

A perda de sinapses e neurônios na DA resulta em redução do volume global de matéria cinzenta, com taxas anuais de atrofia entre 2-3% e um declínio acelerado com a progressão da doença. Além disso, a perda de volume segue um padrão semelhante à expansão das placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares (TOEPPER, 2017).

Tal doença se apresenta como a sexta causa mais comum de morte nos EUA e, segundo estudos, cerca de 13,2 milhões de americanos serão diagnosticados com DA até o ano de 2050 (BRASKIE *et al.*, 2013). Acresça-se, ainda, que a idade é o principal fator de risco, o que resulta em taxas de incidência e prevalência exponencialmente crescentes ao longo da vida (TOEPPER, 2017).

Por fim, a etiologia genética da DA é bem documentada, mas complexa. Sabe-se que, do ponto de vista genético, ela pode ser dividida em duas formas diferentes, a DA familiar e a DA esporádica (BAGNOLI *et al.*, 2014).

2.6. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Histopatologicamente, a DA é caracterizada pela deposição de proteínas anormais que formam placas senis ou amiloides localizadas, principalmente, em meio extracelular e representam os depósitos β A e por emaranhados neurofibrilares celulares, que consistem em agregados de proteína tau fosforiladas (VALOTASSIOU *et al.*, 2018).

Ademais, a deposição proteica anormal é acompanhada por outros processos patológicos, por exemplo ativação de microglia, e bioquímicos, como inflamação, danos oxidativos e disfunção lisossomal (VALOTASSIOU *et al.*, 2018), além de alterações macro estruturais e funcionais no cérebro em uma variedade de áreas, incluindo regiões frontais, parietais e estriadas bilaterais (MANCA *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a principal hipótese é que o acúmulo de β A é o agente causador dos mecanismos fisiopatológicos da DA e os emaranhados tau-neurofibrilares, disfunção neuronal, perda celular, dano vascular, deterioração cognitiva e demência seguem como resultado direto da deposição de β A inicial (CHÉTELAT, 2018).

Enfim, o processo neurodegenerativo irreversível da DA surge a partir de uma perda neuronal e sináptica progressiva que resulta em atrofia do tecido cerebral. Desse

modo, atrofia significativa pode ser observada em estágios iniciais da doença no hipocampo e no córtex entorrinal (CHEN *et al.*, 2022).

2.7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Atualmente, a estratégia clínica não invasiva padrão para se realizar a predição prognóstica da DA é a avaliação manual por meio de métodos de neuroimagem estrutural, como RMN ou a Tomografia Computadorizada (TC). Acresça-se, ainda, que métodos assistidos pela computação e firmados em algoritmos de Inteligência Artificial (IA) estão sendo utilizados para realizar diagnósticos de DA (LIM *et al.*, 2022).

A RMN não invasiva do cérebro pode amparar a caracterização quantitativa de condições neurológicas, como a DA. Nesse contexto, a RMN pode fornecer biomarcadores informativos mesmo antes que os sintomas clínicos sejam aparentes ou que ocorram danos neuronais irreversíveis. Sendo assim, os biomarcadores extraídos podem fornecer suporte à decisão diagnóstica, aumentar a objetividade na avaliação da doença e melhorar o diagnóstico diferencial (LEDIG *et al.*, 2018).

O PET e SPECT são técnicas funcionais de neuroimagem molecular que, na DA, têm sido utilizadas à pesquisa *in vivo* de várias alterações metabólicas e bioquímicas no cérebro, proporcionando importantes informações ao entendimento da patologia da doença e contribuindo nos diagnósticos precoce e diferencial (VALOTASSIOU *et al.*, 2018).

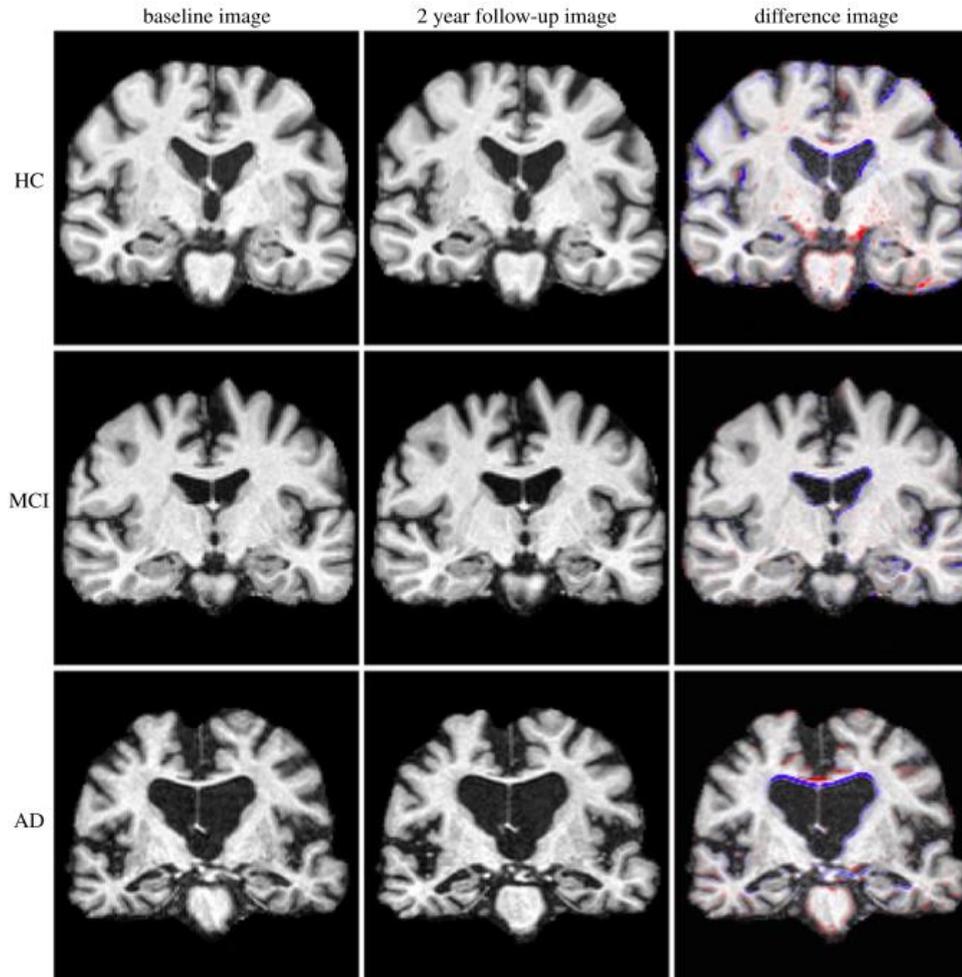
Por fim, os três biomarcadores de neuroimagem mais bem validados para a DA são a atrofia do lobo temporal medial na RMN, hipometabolismo cingulado posterior e temporoparietal em fluordeoxiglicose (18FDG-PET) como medida de neurodegeneração e deposição AB em imagens de PET (SCHELTENS *et al.*, 2021).

2.8. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NOS EXAMES DE IMAGEM

As diferenças são visualmente sutis, mas a atrofia aumentada no lobo temporal medial e os ventrículos aumentados são aparentes na imagem da diferença (LEDIG *et al.*, 2018).

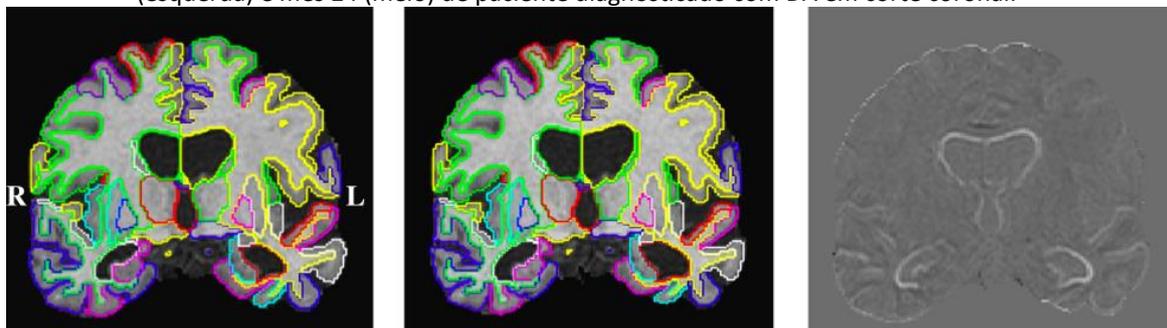


Figura 1 - Imagens de RMN do encéfalo em corte coronal. Linha superior: indivíduo controle saudável (homem, 84,8 anos no início do estudo). Linha do meio: sujeito com comprometimento cognitivo leve (mulher, 71,8 anos na linha de base) que se converteu a DA após três anos. Linha inferior: paciente com DA (homem, 77,5 anos na linha de base). Esquerda: linha de base. Meio: seguimento de 2 anos. Direita: linha de base com imagem de diferença sobreposta de imagens rigidamente alinhadas (azul: perda/atrofia de volume, vermelho: mudança de volume positiva).



Fonte: Ledig *et al.*, 2018.

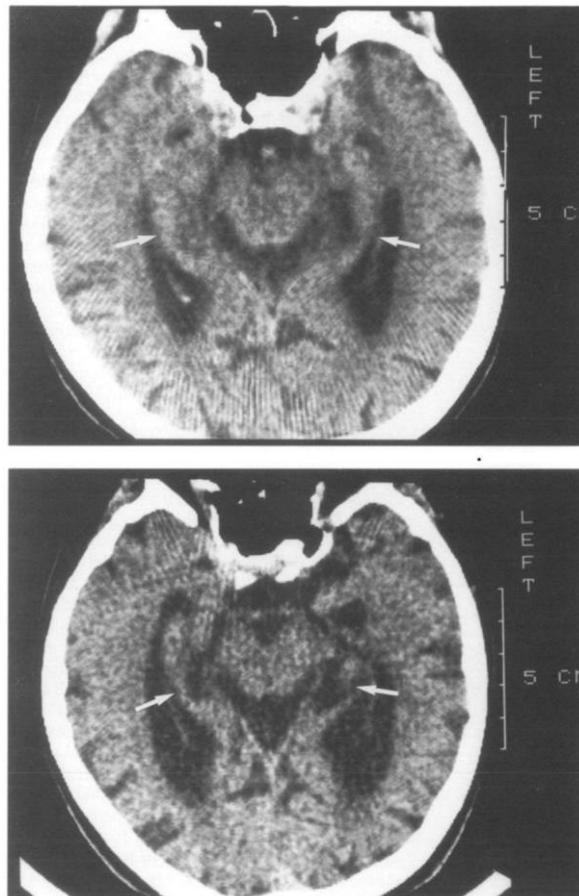
Figura 2 - Resultados de segmentação longitudinal de imagens de acompanhamento de linha de base (esquerda) e mês 24 (meio) de paciente diagnosticado com DA em corte coronal.



Fonte: Ledig *et al.*, 2018.

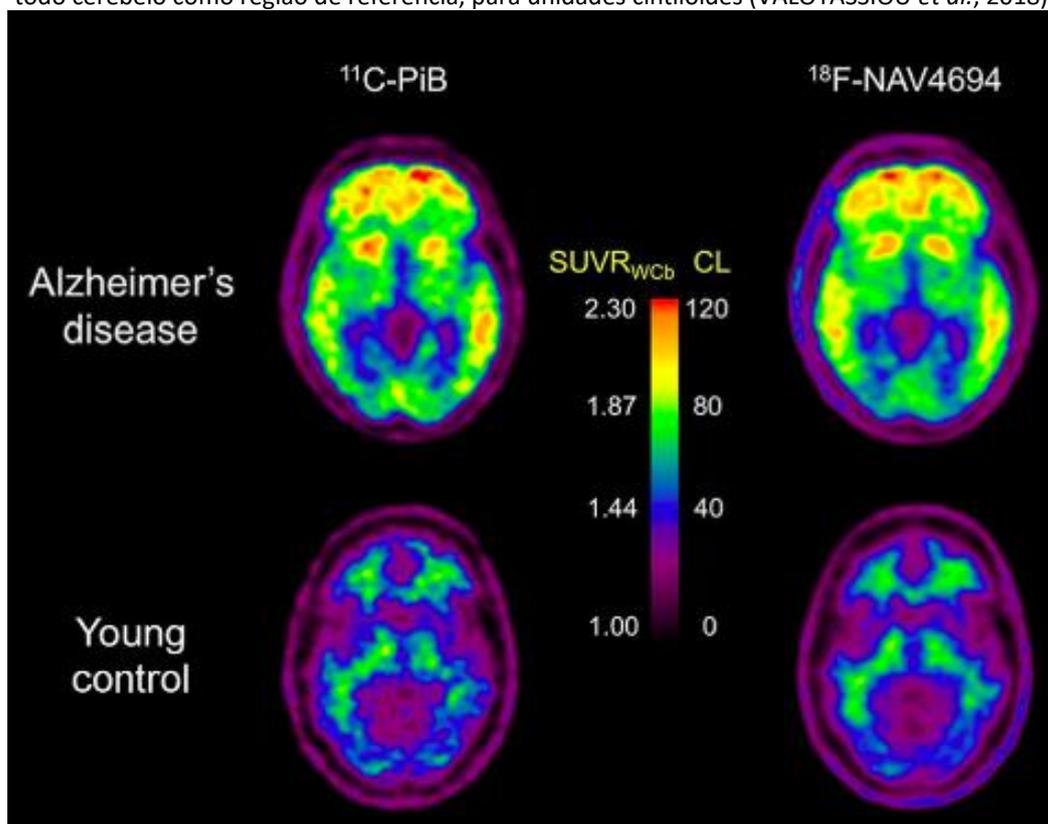
Na imagem de diferença após registro afim (direita), é aparente atrofia hipocampal substancial (medida: -7,81%) e aumento ventricular (16,5%) (LEDIG *et al.*, 2018).

Figura 3 - Lobo temporal em TC de paciente do sexo feminino com DA diagnosticada que retrata a diferença de 3 anos na morfologia da imagem superior para a inferior, ressaltando a atrofia desse lobo (SMITH *et al.*, 1996).



Fonte: Smith *et al.*, 1996.

Figura 4 - Imagem PET de β A com $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ e $[^{18}\text{F}]\text{NAV4694}$ de um paciente com DA leve e um paciente jovem controle. Método cintiloide combinando proporções de valor de absorção padronizadas, usando todo cerebello como região de referência, para unidades cintiloides (VALOTASSIOU *et al.*, 2018).



Fonte: Valotassiou *et al.*, 2018.

2.9. TRATAMENTO

Apesar da alta e crescente prevalência e substancial carga econômica, não há terapias que contribuam efetivamente ao tratamento de distúrbios neurodegenerativos (PANKEVICH *et al.*, 2014). Nesse contexto, atualmente não existem medicamentos ou terapias eficazes e seguras para curar a DA ou alterar o processo da doença no cérebro (LIM *et al.*, 2022).

Entretanto, há medicamentos que podem proporcionar alívio moderado temporário dos sintomas ou retardar a progressão da DA. Estes tratamentos demonstraram ajudar os pacientes com DA a atingir a função cognitiva máxima e manter a independência por um período de tempo (LIM *et al.*, 2022).

Nesse contexto, hoje, apenas cinco medicamentos foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) ao tratamento da DA, sendo eles donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina e memantina, em que os quatro primeiros fármacos são inibidores

da acetilcolinesterase (AChEs) e o último é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) (YU *et al.*, 2021).

As diretrizes americanas e europeias listam os AChEs como farmacoterapias de primeira linha para DA leve a moderada. Porém, eles mostram apenas eficácia modesta nos déficits cognitivos e eficácia não significativa na capacidade funcional na DA leve a moderada. Ademais, a memantina mostra eficácia muito limitada nos sintomas cognitivos sem melhora funcional (YU *et al.*, 2021).

Por fim, como os tratamentos atuais são incapazes de interromper a progressão da doença ou alcançar efeitos terapêuticos satisfatórios, torna-se urgente encontrar novos tratamentos para a DA. Sendo assim, entender a patogênese da doença pode guiar o desenvolvimento de novas terapias (YU *et al.*, 2021).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o que foi visto, melhorias nos exames de imagem e nas ferramentas para analisá-los oferecem uma riqueza de oportunidades no campo de pesquisa da DA, permitindo análises de alto rendimento e novas descobertas sobre os processos e a progressão da doença (BRASKIE *et al.*, 2013).

Sabe-se, também, que as diferenças neurocognitivas qualitativas entre a DA e o envelhecimento normal sugerem que ela não pode ser considerada apenas um processo de envelhecimento acelerado. Em vez disso, a DA representa uma doença com alterações específicas relacionadas a alterações na cognição, estrutura e função cerebral (TOEPPER., 2017).

Nesse sentido, diversos estudos usam da técnica de neuroimagem para rastrear algumas das primeiras alterações associadas à DA e forneceram uma nova visão sobre a relação entre a atrofia cortical e a doença (BAGNOLI *et al.*, 2014). Além disso, estudos mostram que, em muitos pacientes, a presença de sintomas psicopatológicos e déficits cognitivos típicos de demência, quando relacionados à atrofia hipocampal, pode corresponder ao diagnóstico de DA (SCHRÖDER *et al.*, 2015).

Por fim, evidencia-se que os avanços nas metodologias de imagem aumentam o entendimento da patogênese da DA e trazem novas contribuições para possíveis novas

terapias. Desse modo, contribuem para o tratamento da doença e promovem uma melhor qualidade de vida aos que convivem com essa condição.

REFERÊNCIAS

- BAGNOLI, Silvia; PIACERI, Irene; SORBI, Sandro. Advances in imaging-genetic relationships for Alzheimer's disease: clinical implications. **Neurodegenerative disease management**, [s. l.], v. 4, p. 73-81, 2014.
- BRASKIE, Meredith; TOGA, Arthur; THOMPSON, Paul. Recent advances in imaging Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 33, 2013.
- CHEN, Zhenpeng; MO, Xiao; CHEN, Rong; FENG, Pujie; LI, Haiyun. A reparametrized CNN model to distinguish Alzheimer's disease applying multiple morphological metrics and deep semantic features from structural MRI. **Frontiers in aging neuroscience**, [s. l.], v. 14, 2022.
- CHÉTELAT, Gaël. Multimodal neuroimaging in Alzheimer's disease: early diagnosis, physiopathological mechanisms, and impact of lifestyle. **Journal of Alzheimer's disease**, [s. l.], v. 64, p. 199-211, 2018.
- FARLEY, Alistair; JOHNSTONE, Carolyn; HENDRY, Charles; MCLAFFERTY, Ella. Nervous system: part 1. **Nursing Standard**, p. 46-51, 2 abr. 2014.
- FROST, Jeffrey; SCHAFER, Dorothy. Microglia: architects of the developing nervous system. **Trends in cell biology**, [s. l.], v. 26, p. 587-97, 2016.
- HENDRY, Charles; FARLEY, Alistair; MCLAFFERTY, Ella. Nervous system: part 2. **Nursing Standard**, [s. l.], v. 28, p. 45-9, 15 abr. 2014.
- KANTARCI, Kejal. Magnetic resonance markers for early diagnosis and progression of Alzheimer's disease. **Expert review of neurotherapeutics**, [s. l.], v. 5, p. 663-70, 2005.
- LEDIG, Christian; SCHUH, Andreas; GUERRERO, Ricardo; HECKEMANN, Rolf; RUECKERT, Daniel. Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. **Scientific reports**, [s. l.], v. 8, 2018.
- LI, Binyin; JANG, Ikbeom; RIPHAGEN, Joost; ALMAKTOUM, Randa; MORRISON YOCHIM, Kathryn; ANCES, Beau; BOOKHEIMER, Susan; SALAT, David. Identifying individuals with Alzheimer's disease-like brains based on structural imaging in the human connectome project aging cohort. **Human brain mapping**, [s. l.], v. 42, p. 5535-46, 2021.

- MANCA, Riccardo; PARDIÑAS, Antonio F; VENNERI, Annalena. The neural signatures of psychoses in Alzheimer's disease: a neuroimaging genetics approach. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, [s. l.], 2022.
- MAURER, Laura; PHILBERT, Martin. The mechanisms of neurotoxicity and the selective vulnerability of nervous system sites. **Handbook of clinical neurology**, [s. l.], v. 131, p. 61-70, 2015.
- NGO, Shyuan. Lipids: key players in central nervous system cell physiology and pathology. **Seminars in cell & developmental biology**, [s. l.], v. 112, p. 59-60, 13 fev. 2021.
- PANKEVICH, Diana; ALTEVOGT, Bruce; DUNLOP, John; GAGE, Fred; HYMAN, Steve. Improving and accelerating drug development for nervous system disorders. **Neuron**, [s. l.], v. 84, p. 546-53, 2014.
- SCHELTENS, Philip; STROOPER, Bart De; KIVIPELTO, Miia; HOLSTEGE, Henne; CHÉTELAT, Gael; TEUNISSEN, Charlotte E; CUMMINGS, Jeffrey; FLIER, Wiesje M van der. Alzheimer's disease. **Lancet**, [s. l.], v. 397, p. 1577-90, 2021.
- SCHRÖDER, Johannes; PANTEL, Johannes. Neuroimaging of hippocampal atrophy in early recognition of Alzheimer's disease-a critical appraisal after two decades of research. **Psychiatry Research Neuroimaging**, [s. l.], v. 247, p. 71-8, 2016.
- SMITH, David; JOBST, Kim. Use of structural imaging to study the progression of Alzheimer's disease. **British Medical Bulletin**, [s. l.], v. 52, p. 575-86, 1996.
- TOEPPER, Max. Dissociating normal aging from Alzheimer's disease: a view from cognitive neuroscience. **Journal of Alzheimer's disease**, [s. l.], v. 57, p. 331-352, 2017.
- VALOTASSIOU, Varvara; MALAMITSI, Julia; PAPATRIANTAFYLLOU, John; DARDIOTIS, Efthimios; TSOUGOS, Ioannis; PSIMADAS, Dimitrios; ALEXIOU, Sotiria; HADJIGEORGIOU, George; GEORGOULIAS, Panagiotis. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. **Annals of nuclear medicine**, [s. l.], v. 32, p. 583-93, 2018.
- YAN LIM, Bing; WEE LAI, Khin; HAIKIN, Khairunnisa; A SANEERA HEMANTHA KULATHILAKE, K; CHAO ONG, Zhi; CHAI HUM, Yan; DHANALAKSHMI, Samiappan; WU, Xiang; ZUO, Xiaowei. Deep learning model for prediction of progressive mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using structural MRI. **Frontiers in aging neuroscience**, [s. l.], v. 14, 2022.
- YU, Tien-Wei; LANE, Hsien-Yuan; LIN, Chieh-Hsin. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 22, 2021.



ZHOU, Rong; JI, Bin; KONG, Yanyan; QIN, Limei; REN, Wuwei; GUAN, Yihui; NI, Ruiqing. PET Imaging of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 12, 2021.

A IMPORTÂNCIA DA CORPO CALOSOTOMIA COMO TRATAMENTO CIRÚRGICO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS

THE IMPORTANCE OF THE CORPUS CALLOSOTOMY AS A FORM OF SURGICAL TREATMENT FOR NEUROLOGICAL SYNDROMES

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-8

Yuri Borges Morais¹
Juliana Alencar Isacksson Vieira²

¹ Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus

² Discente de Medicina. Universidade Federal do Amapá – UNIFAP

RESUMO

No presente capítulo se discute a secção cirúrgica do corpo caloso, a corpo calosotomia, que é definida como um procedimento operatório que pode ser indicado para um determinado grupo de indivíduos selecionados. Podendo esta ser indicada para pacientes epiléticos que evoluem com crises refratárias - permanência de crises convulsivas mesmo com a utilização de Drogas Antiepiléticas (DEA) em doses máximas e plausíveis para o tipo de tratamento - e que não são aspirantes à cirurgia ressectiva focal. Essa intervenção continua sendo estudada pela medicina atual por apresentar resultados positivos na melhora de algumas síndromes neurológicas como as crises de quedas – convulsões tônicas e atônicas – com diminuição da frequência das crises, melhoria do comportamento social, satisfação do paciente e familiares além da melhora da cognição e da fala. Esse mecanismo é fundamentado na conjectura de que a estrutura cerebral conhecida como corpo caloso - uma banda proeminente de substância branca compacta composta de fibras nervosas orientadas transversalmente as quais conectam ambos hemisférios cerebrais, fazendo parte do sistema nervoso central – é uma via elementar para a difusão inter-hemisférica da atividade epilética. Portanto, deve-se ressaltar neste capítulo a importância de um estudo aplicado sobre a relevância da secção cirúrgica do corpo caloso como forma de tratamento para síndromes neurológicas.

Palavras-chave: Corpo Caloso. Corpo Calosotomia. Síndromes Neurológicas. Crises Epiléticas.

ABSTRACT

In this chapter is discussed the surgical section of corpus callosum, corpus callosotomy, which is defined as a surgical procedure that can be indicated for a certain group of selected individuals. Which may be indicated for epileptic patients that evolve into refractory seizures - permanence of seizures even with the use of antiepileptic drugs (AEDs) in maximum and plausible doses for the type of treatment - and who are not aspirants for focal resective surgery. This intervention continues to be studied by current medicine for presenting positive results in the improvement of some neurological syndromes such as falls crisis - tonic and atonic seizures - reducing seizure frequency, improving social behavior, patient and family satisfaction and also improvement of cognition and speech. This mechanism is based on the conjecture that the brain structure known as the corpus callosum - a prominent portion of compact white matter composed of transversely oriented nerve fibers which connect both cerebral hemispheres, forming part of the central nervous system - is an elementary pathway for the interhemispheric diffusion of epileptic activity. So, the importance of an applied study on the relevance of the surgical section of the corpus callosum as a form of treatment for neurological syndromes should be emphasized in this chapter.

Key-words: Corpus callosum. Corpus callosotomy. Neurological syndromes. Epileptic activity.



1. INTRODUÇÃO

O corpo caloso é o maior feixe de fibras comissurais do encéfalo e a calosotomia, em suas diferentes variações e extensões, tem por objetivo retardar a propagação e sincronização das recargas epileptogênicas entre os hemisférios cerebrais e, assim, diminuir ou cessar as crises de queda (FRIGERI *et al.*, 2019).

A calosotomia é um tratamento desconectivo paliativo, indicado para pacientes com crises epilépticos generalizados que apresentam crises de ataques de queda e que não sejam candidatos à cirurgia ressectiva, bissincronia secundária no Eletroencefalograma (EGG), independente da etiologia da epilepsia (FRIGERI *et al.*, 2019).

O procedimento pode ser total ou parcial, tanto as calosotomias parciais quanto as totais resultam em significativo controle das crises. Devido às complicações inerentes à calosotomia total, associadas ao sucesso que alguns pacientes obtêm na ressecção parcial, alguns serviços têm optado pela calosotomia em estágios (PEREIRA *et al.*, 2007).

A corpo calosotomia tem sido adotado para o tratamento de espasmos epilépticos, com estudos aumentando desde 2010. Nesses estudos, predominaram pacientes sem lesões observadas na ressonância magnética ou lesões igualmente bilaterais, em contraste com estudos sobre cirurgias de ressecção (OKANISHI; FUJIMOTO, 2021).

Sendo assim, a calosotomia de corpo é um tratamento eficaz para alguns tipos de convulsões e abordagens mais novas e menos invasivas estão sendo exploradas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. SISTEMA NERVOSO

O Sistema Nervoso (SN), de forma geral, está intrinsecamente ligado ao processo de evolução dos seres vivos, sendo aprimorado para ser capaz de gerar respostas que estejam aptas aquele ambiente. Entre as principais formas de adaptação, há três propriedades fundamentais que evoluíram para garantir estas respostas ao meio, são elas: irritabilidade, condutibilidade e contratilidade (MACHADO; HAERTEL, 2013).



A irritabilidade se refere a capacidade de uma célula ser sensível ao meio ambiente, por exemplo, dando origem a um impulso nervoso que será conduzido por meio do protoplasma (condutibilidade), e que por sua vez gera uma resposta do ser vivo a aquele estímulo (contratilidade) (MACHADO; HAERTEL, 2013).

O SN é dividido anatomicamente em duas partes fundamentais que são o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). A divisão é topográfica e também funcional, embora as duas porções sejam interdependentes (DANGELO; FATTINI, 2002).

O SNC é constituído por estruturas localizadas no esqueleto axial (coluna vertebral e crânio), são elas: medula espinhal e encéfalo. Já o SNP é constituído pelos nervos cranianos e espinhais os gânglios e as terminações nervosas (DANGELO; FATTINI, 2002).

O encéfalo e a medula espinhal são envolvidos e protegidos por lâminas (ou membranas) de tecido conjuntivo chamadas, em conjunto, meninges. Essas lâminas são, de fora para dentro: a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter (DANGELO; FATTINI, 2002).

O tecido nervoso tem dois tipos principais de células: neurônios (células nervosas) e neuróglias (células gliais), que sustentam os neurônios (MOORE; DALEY-LI; AGUR, 2014).

2.2. CORPO CALOSO

O Corpo Caloso (CC) é uma banda proeminente de substância branca compacta composta de fibras nervosas orientadas transversalmente as quais conectam ambos hemisférios cerebrais, fazendo parte do SNC. Está localizado nas porções profundas da fissura longitudinal cerebral, sendo considerado a maior via comissural do cérebro humano (ZICARELLI *et al.*, 2015).

As duas regiões cerebrais (hemisférios) são autônomas em termos de consciência, armazenamento de memórias, comunicação e controle das atividades motoras. A estrutura conhecida como CC tem como uma de suas principais funções a capacidade de disponibilizar informações armazenadas no córtex de um hemisfério para a área cortical do hemisfério oposto (HALL; GUYTON, 2021).

Garantindo assim, que as duas porções cerebrais, mesmo que independentes uma da outra, realizem suas funções cooperando entre si a nível subconsciente

superficial. Portanto, essa estrutura garante uma organização unitária com alimentação cruzada, evitando uma interferência entre os lados do cérebro (HALL; GUYTON, 2021).

Basicamente o CC é dividido em quatro partes: uma porção anterior chamada de rostró; o joelho ou fim bulbar anterior; o esplênio ou porção posterior e por fim o corpo que corresponde a parte entre o joelho e o esplênio (ZICARELLI *et al.*, 2015).

Figura 1 – ilustração do encéfalo em secção sagital com visão medial, em evidência, o corpo caloso.



Fonte: Autoria própria.

2.3. HISTÓRIA DA CORPO CALOSOTOMIA

O Dr. Willian Perrine Van Wegener (1897-1961) - médico neurocirurgião, foi um dos fundadores da Harvey Cushing Society (atual AANS) em homenagem ao seu mentor Dr. Harvey Cushing e foi o primeiro chefe de neurocirurgia do Centro Médico da Universidade de Rochester. Ele foi um personagem de grande impacto e relevância para a medicina no século XX e trouxe um exímio trabalho para a neurocirurgia (MATHEWS *et al.*, 2008).

Primeiro neurocirurgião a estudar e publicar trabalhos acerca da Corpo Calosotomia ainda em 1940, quando ele e Herren fizeram múltiplas demarcações de corte no CC em vários pacientes (OKANISHI; FUJIMOTO, 2021).

Van Wagenen descobriu que uma descarga convulsiva confinada a uma hemisfera não produziria um estado inconsciente, então ele tratou seus pacientes com cortes parciais ou completos do corpo caloso com mais sucesso com o corte completo (AMACHER, 1976).

O aprimoramento da técnica cirúrgica e a simplificação da "comissurotomia total" inicial fizeram com que esse procedimento fosse proposto para diminuir a frequência e a gravidade das crises que ocorrem nas epilepsias generalizadas secundárias (DELALANDE *et al.*, 1998).

Em 1981, Roger W. Sperry primeiro psicólogo a receber um prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia por contribuir com a descoberto das especializações funcionais dos hemisférios cerebrais havia estudado o pensamento conductista que até então era o predominante sobre as estruturas cerebrais (PUENTE, 2007).

Por meio de inúmeros experimentos com várias espécies utilizando sistemas motores e sensoriais, Sperry pode concluir que a estrutura cerebral era na verdade integrada o que ocorria através de um mecanismo químico que possibilitava que fibras nervosas separadas pudessem se comunicar entre si. Isso ocorria porque, cada axônio só teria afinidade pelo seu próprio axônio, o que fazia com que nervos desconectados não pudessem ser reconectados a outros não relacionados a eles (PUENTE, 2007).

A hipótese de Sperry sobre a existência de um sistema químico está interligada com os seus estudos sobre neuroespecificidade além da sua contestação a teoria de Lashley, afirmando que era inadequado dizer que as células nervosas do cérebro estavam organizadas verticalmente (PUENTE, 2007).

Para comprovar sua teoria, Sperry optou por trabalhar com o corpo caloso, conjunto de fibras mais extenso que une os dois hemisférios do cérebro, comprovando dessa forma seu pensamento anterior da interconexão do sistema nervoso (PUENTE, 2007).

Atualmente, a corpo calosotomia continua sendo estudada e aprimorada para seu uso na medicina, ajudando diversos pacientes com síndromes neurológicas, oportunizando a estes por meio deste tratamento cirúrgico uma vida digna e mais saudável.



2.4. INTERVENÇÃO DA CORPO CALOSOTOMIA EM SÍNDROMES NEUROLÓGICAS

A corpo calosotomia é um procedimento cirúrgico que tem sido usado principalmente para tratar ataques de queda, que são classificados como convulsões tônicas generalizadas ou atônicas (OKANISHI; FUJIMOTO, 2021).

Nas crises clônicas, tônicas e atônicas pode ocorrer perda da consciência com componente clônico (mioclonias), tônicas (contração muscular) e atônicas caracterizadas por queda brusca ao solo (COSTA; BRANDÃO; SEGUNDO, 2020).

Já as crises tônico-clônicas (grande mal) são caracterizadas pela perda súbita da consciência, com contração tônica e posteriormente clônica dos quatro membros, ocorrendo apneia, liberação dos esfíncteres e sialorreia (COSTA; BRANDÃO; SEGUNDO, 2020).

Além da das epilepsias mencionadas acima a calosotomia também pode ser uma intervenção cirúrgica para epilepsias refratárias, que são crises incapacitantes que persistem a despeito de testes com todos os principais anticonvulsivantes, isolados ou em combinação, e nas doses mais elevadas que o paciente consegue tolerar (GREENBERG; AMINOFF; SIMON, 2014).

2.5. PROCEDIMENTO PRÉ-CIRÚRGICO

A avaliação pré-cirúrgica começa com uma história e um exame neurológico detalhados, para explorar a causa das convulsões e seu local de origem dentro do cérebro, e para documentar a adequação das tentativas anteriores de tratamento medicamentoso (GREENBERG; AMINOFF; SIMON, 2014).

Antes da cirurgia, é preciso uma investigação cuidadosa para que o paciente evolua com ausência de crises, de déficits neurológicos e possa melhorar sua qualidade de vida (NETO *et al.*, 2001).

São realizados exames de ressonância magnética e estudos eletrofisiológicos para identificar a zona epileptogênica dentro do cérebro. São usadas várias técnicas eletrofisiológicas (GREENBERG; AMINOFF; SIMON, 2014):

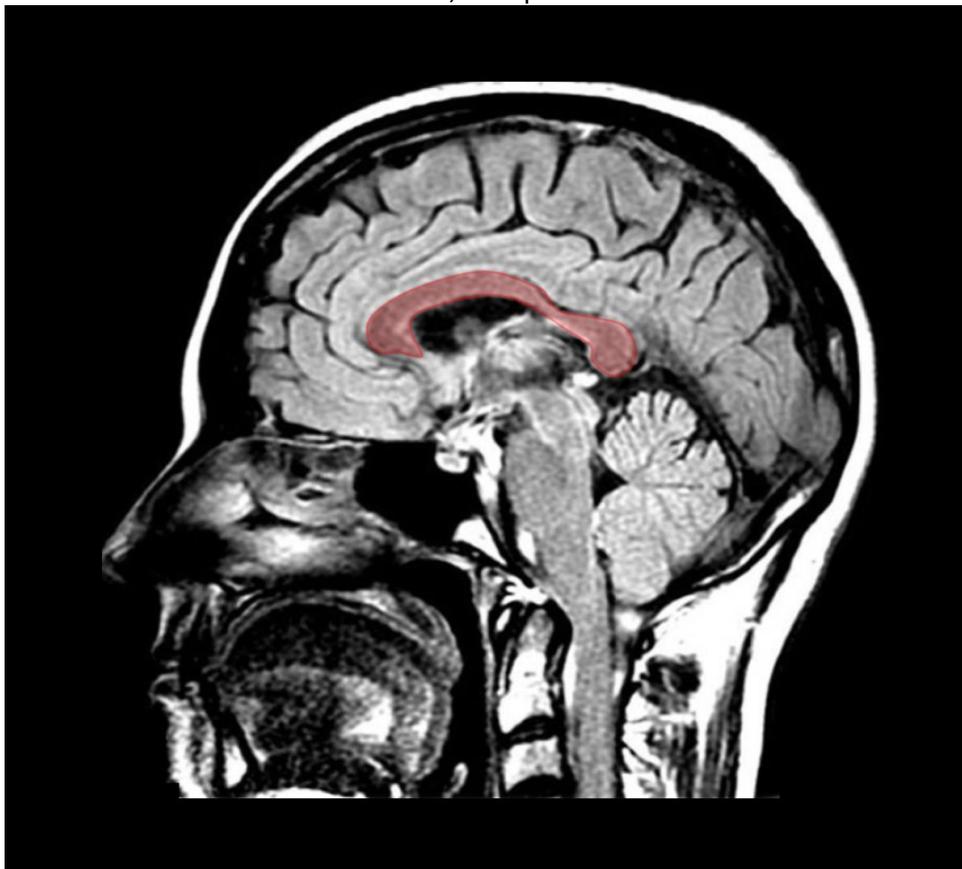
- **Eletroencefalograma**, no qual se registra a atividade elétrica cerebral de forma não invasiva a partir do couro cabeludo;

- **Eletroencefalograma intracraniano ou invasivo**, no qual a atividade é registrada a partir de eletrodos (eletrodos de profundidade) inseridos no cérebro ou posicionados sobre a superfície cerebral (eletrodos subdurais);
- **Eletrocorticografia**, que envolve o registro intraoperatório da superfície cerebral.

Deve-se reconhecer as formas de epilepsia que tem um curso catastrófico, evitando tentativas demoradas de controle com fármacos antiepilépticos que não mudarão a evolução da doença e que retardando o tratamento cirúrgico podem piorar o prognóstico (COSTA; PORTELA, 2006.)

Certamente, o fator que mais contribui para o sucesso de uma cirurgia de epilepsia é a seleção criteriosa do paciente. O paciente considerado “ideal” para indicação cirúrgica é aquele no qual há concordância entre a descrição das crises epiléticas, os exames eletrofisiológicos e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (LIBERALESSO, 2011).

Figura 2 – ilustração do encéfalo em exame de RMN em secção sagital com visão medial, em evidência, o corpo caloso.



Fonte: Autoria própria.

2.6. CONDIÇÕES CLÍNICAS DO PÓS-CIRÚRGICO

Crises astáticas atônicas e tônicas são as mais responsivas. Um resultado favorável, de redução > 50% na frequência de crises até a cessação completa, é favorável varia de 40% a 80% principalmente de acordo com a extensão da secção (ROUGIER *et al.*, 1997).

Além disso, a calosotomia total do corpo em um estágio em uma idade jovem pode fornecer uma taxa mais alta de ausência de convulsões, especialmente para pacientes sem anormalidades na RMN e sem etiologia identificada de epilepsia (IWASAKI *et al.*, 2012).

É importante também considerar o seguimento global do paciente, incluindo a satisfação dos familiares, a melhora no desenvolvimento neuropsicomotor e social, as atividades da vida diária e as modificações comportamentais (COSTA; PORTELA, 2006).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia da corpo calosotomia ainda é discutida 82 anos após os relatos dos primeiros casos. Apesar do aprimoramento da seleção dos pacientes, das características que definem o tipo de convulsão e do conhecimento mais aprofundado das síndromes epiléticas (ROUGIER *et al.*, 1997).

Complicações da calosotomia não são incomuns, sendo a mais prevalente a síndrome da desconexão aguda, entretanto, esta geralmente desaparece em 2 a 3 semanas. Também são relatados aumento de crises focais, também geralmente transitórias (SILVA; MACHADO, 2020).

Ademais, diversos aspectos são ainda controversos, como os critérios para seleção de pacientes, qual a idade adequada, extensão da ressecção e significância das alterações do eletroencefalograma (PEREIRA *et al.*, 2007).

Por se tratar de procedimento paliativo e não curativo, a utilização da calosotomia se reserva a casos selecionados. Apesar dos tipos de crise que respondem à calosotomia ainda estarem sendo elucidados, existem evidências que comprovam o fato de que crises atônicas, tônicas e menos frequentemente tônico-clônicas generalizadas constituem indicações primárias (PEREIRA *et al.*, 2007).



Portanto, ainda são necessários estudos acerca do procedimento da calosotomia do corpo, porém já é possível perceber seus resultados e sua influência positiva para a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- AMACHER, A. Loren. Midline commissurotomy for the treatment of some cases of intractable epilepsy: preliminary report. **Child's Brain**, v.2, n.1, p.54-8, 1976.
- COSTA, Jaderson Costa da; PORTELA, Eduardo Jardel. Tratamento cirúrgico das epilepsias na criança. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.12, n.1, p.32-43, 2006.
- COSTA, Lílian Lúcia de Oliveira; BRANDÃO, Eralyne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcia de Brito Marinho. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, v.99, n.2, p.170-81, 2020.
- DANGELO, José Geraldo; FATTINI, Carlo Américo. **Anatomia Humana Básica**. 2ªed. São Paulo: Atheneu, set. 2002. 198p.
- DELALANDE, O.; PINARD, J. M.; JALIN, C.; FOHLEN, M. Surgery and epilepsy. French: **Neuro-chirurgie**, v.44, n.1, p.127-32. may. 1998.
- FRIGERI, Thomas Moré. PALMINI, André Luiz Fernandes. Controle de crises de queda (drop attacks) com calosotomia posterior seletiva: resultados e dados anátomo-radiológicos e prognósticos. **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações - PUCRS**. Rio Grande do Sul. abr. 2019.
- GREENBERG, David A.; AMINOFF, Michael J.; SIMON, Roger P. *Neurologia clínica*. 8ª ed. Porto Alegre: AMGH editora Ltda., 2014.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. GEN Guanabara Koogan. 14ª ed., jul. 2021. 1120p.
- IWASAKI, Masaki; UEMATSU, Mitsugu; SATO, Yuko; NAKAYAMA, Tojo; HAGINOYA, Kazuhiro; OSAWA, Shin-ichiro; ITABASHI, Hisashi; JIN, Kazutaka; NAKASATO, Nobukazu; TOMINAGA, Teiji. et al. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. **Journal of Neurosurgery**, v.10, n.1, p.7-13, jul. 2012.
- LIBERALESSO, P. B. N. Perguntas frequentes sobre epilepsia no consultório. In: LIBERALESSO, P. B. N. (ed). Manual de Diagnóstico e tratamento das Epilepsias na Infância. Curitiba: **UTP Editora**; 2011. p. 116-31.
- MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia Funcional**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, nov. 2013. 360p.

- MATHEWS, Marlon S.; LINSKEY, Mark E.; BINDER, Devin K. William P. van Wagenen and the first corpus callosotomies for epilepsy. **Journal of Neurosurgery**, v.108, n.3, p.608-13, mar. 2008.
- MOORE, Keith L.; DALEY-LI, Arthur F. AGUR, Anne M. R. **Anatomia orientada para a clínica**. 7° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. jul. 2014. 1136p.
- NETO, Aziz Rassi; CENTENO, Ricardo; AMANTÉA, Andréa V.; SILVA, Délrio F.; MUSZKAT, Mauro; COSTA, Maristela; RIZZUTI, Sueli; SANTOS, Ana Regina; LIMA, Regina S. Alves. Tratamento cirúrgico das epilepsias. **Revista Neurociências**, v. 9, n. 3, p.118-126, set. 2001.
- PEREIRA, Alessandra Marques; SOUZA, Victor; PALMINI, André; AZAMBUJA, Ney; TORRES, Carolina Machado; MARTINEZ, José Victor; COSTA, Janderson Costa. Callosotomy in patients with primary generalized epilepsy and generalized tonic-clonic seizures: case report. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.13, n.3, p.137-41, sep. 2007.
- PUENTE, Antonio E. La historia incompleta del descubrimiento de la división cerebral y Roger W. Sperry. Bogotá: **Suma psicológica**, v.14, n.2, p. 225-231, sep. 2007.
- ROUGIER, A., CLAVERIE, B., PEDESPAN, J. M., MARCHAL, C., LOISEAU, P. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome. **Journal of neurosurgical sciences**, v.41, n.1, p.51-57, mar. 1997.
- SILVA, Guilherme Junio; MACHADO, Élcio da Silveira. Therapeutic alternatives for epilepsy refractory to pharmacotherapy. **Brazilian Journal of Health Review**, v.3, n.2, p.2025-2037, mar. 2020.
- OKANISHI, Tohru; FUJIMOTO, Ayataka. Corpus callosotomy for controlling epileptic spasms: a proposal for surgical selection. **Brain sciences**, v.11, n.12, p.1601, dec. 2021.
- ZICARELLI, Carlos Alexandre Martins; GEORGETO, Sérgio Murilo; FERNANDES, Karen; GARIBA, Munir Antonio; DIAS, Camila Hatanaka; AGUIAR, Luiz Roberto. Síndrome da mão alienígena. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 19, n. 1, 2015.



ANÁLISE DA INTERNAÇÃO POR TRAUMATISMO CRANIANO DO BRASIL NO PERÍODO DE 2008 A 2021

ANALYSIS OF HOSPITALIZATION FOR HEAD INJURY IN BRAZIL IN THE PERIOD FROM 2008 TO 2021

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-9

Luis Miguel Carvalho Mendes ¹
 Joaquim Fernandes de Moraes Neto ²
 Diego de Abreu Noletto ³
 Lucas Carvalho Mendes ⁴
 Marcio Adriano Gomes Ferreira Filho ⁵

¹ Graduando do curso de Medicina, Universidade de Gurupi – UNIRG

² Graduando do curso de Medicina, Universidade Federal do Tocantins - UFT

³ Professor e Médico especialista em Saúde da Família e Comunidade – FESP –TO

⁴ Graduando do curso de Medicina, Universidade Federal do Tocantins – UFT

⁵ Graduando do curso de Medicina, Instituto Antonio Carlos- Fahesa Itpac Palmas

RESUMO

Introdução: Acidentes de trânsito, quedas e pancadas são algumas das ocorrências mais frequentes em um Centro de Trauma. Além de escoriações e pequenos ferimentos, essas situações também podem causar lesões mais sérias como o traumatismo craniano. O traumatismo craniano é uma lesão no crânio causada pelo impacto. Além da contusão, a depender da gravidade, pode atingir o cérebro e causar sangramentos, formação de coágulos e edemas. Nestes casos, é classificado como traumatismo cranioencefálico grave, visto que representa risco à vida do paciente. **Objetivo:** Analisar a quantidade e as variáveis dos índices internação por traumatismo intracraniano; **Metodologia:** Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo com coleta de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. A pesquisa foi realizada mediante informações de estatísticas vitais no grupo de Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS). Foram analisados os dados disponíveis pelo CID 10 de ambos os sexos, faixas etárias e região com maior incidência. **Resultados:** Foram constatados no período estudado, 1.418.642 casos de internação por traumatismo craniano. No tocante ao sexo, 76,3% dos casos são do sexo

masculino e 23,7% do sexo feminino. Das faixas etárias, os óbitos estão mais prevalentes entre 20 e 29 anos de idade com 17,6% dos casos totais de internação, sendo 42,3% da região sudeste com os maiores casos de notificações. **Conclusões:** Depreende-se, portanto, que o número de internação por traumatismo intracraniano são mais prevalentes em pessoas do sexo masculino, sobretudo na faixa etária dos 20 aos 29 anos de idade com destaque marcante para região sudeste do país.

Palavras-chave: Traumatismo; Intracraniano; Edemas

ABSTRACT

Introduction: Traffic accidents, falls and blows are some of the most frequent occurrences in a Trauma Center. In addition to abrasions and minor injuries, these situations can also cause more serious injuries such as head trauma. Head trauma is an injury to the skull caused by impact. In addition to the bruise, depending on the severity, it can reach the brain and cause bleeding, clot formation and edema. In these cases, it is classified as severe traumatic brain injury, as it represents a risk to the patient's life. **Objective:** To analyze the number and variables of hospitalization rates for intracranial trauma;

Methodology: This is a quantitative and retrospective study with data collection from the Department of Informatics of the Unified Health System - DATASUS. The research was carried out using information from vital statistics in the Hospital Morbidity Group of the SUS (SIH/SUS). Data available from the CID 10 for both sexes, age groups and regions with the highest incidence were analyzed. **Results:** During the study period, 1,418,642 cases of hospitalization for head trauma were found. Regarding gender, 76.3% of the cases are male and 23.7% are female. Of the age groups, deaths

are more prevalent between 20 and 29 years of age, with 17.6% of the total cases of hospitalization, with 42,3% of the southeast region having the highest cases of notifications.

Conclusions: It appears, therefore, that the number of hospitalizations for intracranial trauma are more prevalent in males, especially in the age group from 20 to 29 years of age, with a marked emphasis on the southeast region of the country.

Keywords: Trauma; intracranial; edema

1. INTRODUÇÃO

O traumatismo craniano é uma das principais causas de mortalidade em crianças e adultos mais jovens. Estima-se que a incidência do traumatismo esteja em torno de 10 milhões de pessoas por ano e observa-se que é maior em países com média ou baixa renda. A lesão encefálica definitiva que se estabelece após o traumatismo é o resultado de mecanismos fisiopatológicos que se iniciam com o acidente e se estendem por dias a semanas. Assim, do ponto de vista didático, as lesões cerebrais são classificadas em primárias e secundárias (ANDRADE et al., 2009).

As lesões primárias são aquelas que ocorrem no momento do trauma. No paciente com ferimentos por projétil de arma de fogo ou arma branca que penetram no crânio, a lesão primária ocorre em virtude do trauma direto ao parênquima encefálico. Por outro lado, nos traumatismos fechados, caracterizados quando não ocorre contato com o conteúdo intracraniano, as lesões primárias podem resultar da movimentação cerebral associada à energia cinética do acidente (ARRUDA, et al., 2015).

As lesões secundárias decorrem de agressões que se iniciam após o momento do acidente, resultantes da interação de fatores intra e extracerebrais, que se somam para inviabilizar a sobrevivência de células encefálicas poupadas pelo trauma inicial. No local do acidente, intercorrências clínicas como hipotensão arterial, hipoglicemia, hipercarbia, hipóxia respiratória, hipóxia anêmica e distúrbios hidroeletrólíticos são os principais fatores de lesão secundária. Posteriormente, são somados outros distúrbios metabólicos e infecciosos sistêmicos, assim como a presença de substâncias neurotóxicas, hidrocefalia e alterações hemodinâmicas no espaço intracraniano (CARVALHO, et al., 2007).

A taxa de mortalidade cresce em consequência dos acidentes e atos praticados de violência no Brasil, sendo um empecilho no avanço da saúde pública, contribuindo, assim, para a necessidade da criação de políticas públicas na saúde para diminuir as mortes por traumatismo intracraniano no país (CICONELLI, et al., 2012).

A pesquisa epidemiológica e a referências bases revelam que em uma década no Brasil ocorreu mais de um milhão de pessoas ficaram inválidas devido a traumas mecânicos, sendo os acidentes de trânsito os principais responsáveis por essas taxas. O traumatismo intracraniano é considerado, ainda, como um dos principais problemas de saúde pública mundial, tomando proporções cada vez maiores no mundo moderno (FARAGE, et al., 2002).

O traumatismo intracraniano leve é definido quando o paciente apresenta um escore de 14 ou 15 na Escala de Coma de Glasgow (ECG). Ocorre em cerca de 8 em cada 10 dos casos, evoluindo em sua maioria sem intercorrências, porém 3 a cada 100 podem apresentar disfunção neurológica grave. Devido ao potencial de gravidade, o TCE leve é classificado conforme o risco para desenvolvimento de lesões neurológicas (GENTILE et al., 2011, JUNQUÉ, et al., 2014)

O trauma intracraniano leve e de médio risco ocorre em pacientes que se envolvem em acidentes graves ou com vítimas fatais e/ou apresentam história desconexa. Pacientes que apresentam equimoses órbito palpebrais, lesão de couro cabeludo, intoxicação por álcool ou drogas de abuso, cefaleia progressiva, vômitos e náuseas, perda momentânea da consciência ou desorientação temporoespacial são pacientes que podem ter risco moderado de desenvolver lesão cerebral. Os que apresentam amnésia pós-traumática, distúrbios de memória, síncope após traumatismo, suspeita de lesão penetrante, fraturas de crânio sem lesão intracraniana e politraumatizados devem ser observados com maior cautela (LAZCANO, et al., 1999)

Logo, objetiva-se analisar a quantidade e variáveis dos pacientes internados por traumatismo intracraniano, nos centros de atendimento, sendo eles hospitais e unidades básicas de saúde do Brasil, no período de 2008 a 2021 demonstrando a manutenção do problema no cenário nacional, no qual se analisou o perfil epidemiológico por sexo, faixa etária e qual a região mais prevalente.



2. MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico de caráter transversal, descritivo, com abordagem quantitativa, realizado através do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN).

O acesso à plataforma do SINAN foi realizado a partir do DATASUS, base de dados secundários, através do item "Epidemiológicas e Morbidade", seção de "Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS)".

Entre os critérios de inclusão foram utilizados dados sobre internação, descrevendo a faixa etária e sexo no período de 2008 a 2021 no Brasil. Como critérios de inclusão foram considerados registros de 2008 a 2021, a faixa etária, o sexo masculino ou feminino, tendo como zona de estudo o Brasil.

Foram utilizados como critérios de exclusão: dados anteriores e posteriores aos períodos estudados e demais dados epidemiológicos que não correspondem à temática abordada. Ademais, foram incluídos dados de notificações referentes à demais faixas etárias, porém demonstrando a faixa etária com maior prevalência (20 a 29 anos) e os dados analisados foram separados por sexo.

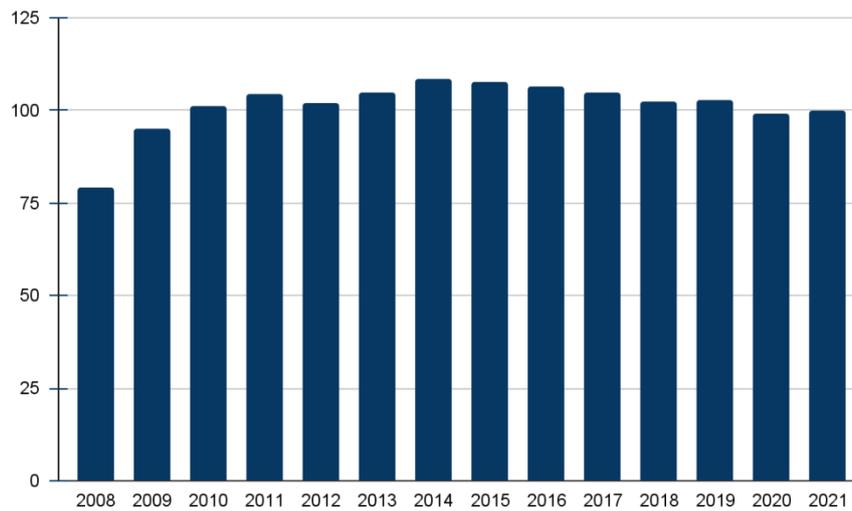
A coleta de dados ocorreu na forma de frequências, médias e valores absolutos. Os softwares utilizados para o armazenamento de dados, criação de tabelas e gráficos foram Microsoft Excel® e Microsoft Word®.

Essa pesquisa não necessitou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), estando de acordo com a Resolução nº 510 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 7 de abril de 2016, artigo 1, inciso III que isenta pesquisa que utilize informações de domínio público em Ciências Humanas e Sociais de registro no Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – sistema CEP/CONEP.

3. RESULTADOS

Foi observado no período de 2008 a 2021 um total de 1.418.642 casos de internação por traumatismo craniano, sendo evidenciado um aumento no número de notificações de infecção ao longo dos anos. Outrossim, 2014 e 2015, foram apresentados os maiores índices de internação por traumatismo craniano no Brasil quando comparado aos demais anos (Figura 1).

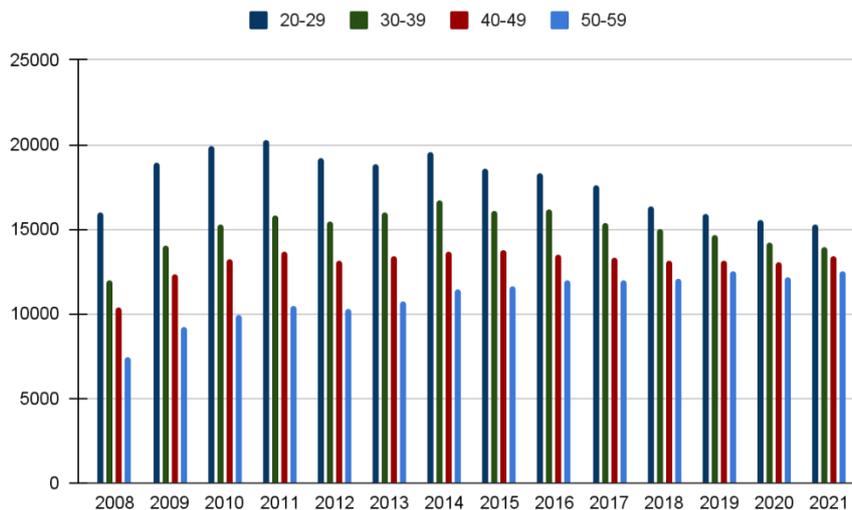
Figura 1: Análise do número de casos de internação confirmados no Brasil no período de 2008 a 2021.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Posterior à análise da prevalência das internações por ano de notificação, realizou-se filtragem e análise de dados onde se observa a relação entre a prevalência por faixa etária de idade. Dessa forma, nota-se a prevalência de casos de internação por traumatismo intracraniano faixa etária de 20 a 29 anos, demonstrando 17,6% dos casos de 2008 a 2021. (Figura 2)

Figura 2: Análise do número de casos de internação por traumatismo intracraniano por faixa etária confirmadas no Brasil no período de 2008 a 2021 segundo o ano de notificação.

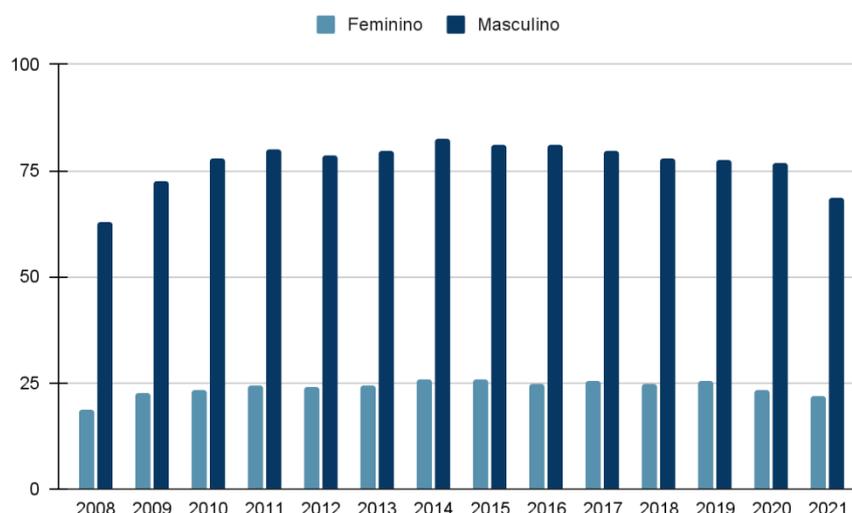


Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Depois da análise de casos por faixa etária, é importante apresentar a incidência por sexo. Dessa forma, delimitando ambos os gêneros, observa-se a maior prevalência

da doença no sexo masculino em 76,3% dos casos em relação a 23,7% do sexo feminino entre os anos de 2008 e 2021. (Figura 3)

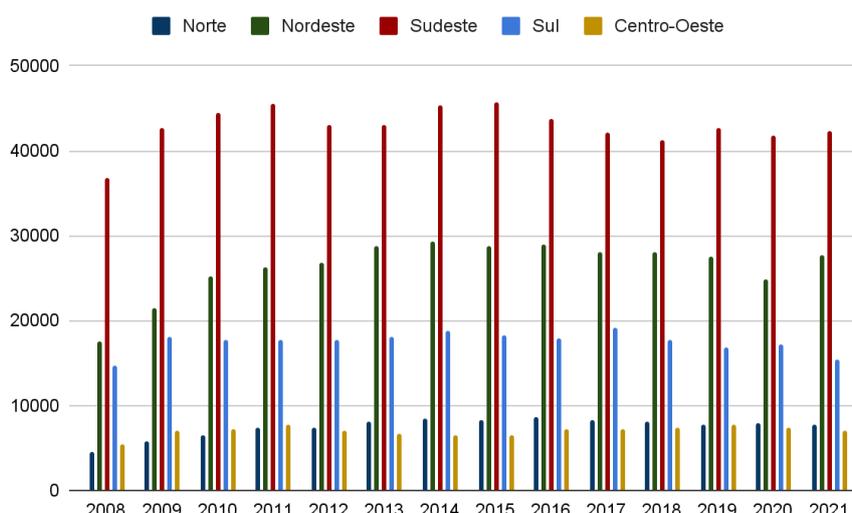
Figura 3: Comparação entre os sexos feminino e masculino quanto aos casos de internação entre os anos de 2008 e 2021 segundo o ano de notificação.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Após a análise de casos por sexo foi analisado a região de maior incidência. Dessa forma, delimitando as regiões em norte, nordeste, centro-oeste, sul e sudeste, observa-se a região sudeste com maior prevalência das internações por traumatismo intracraniano. (Figura 4)

Figura 4: Análise do número de casos de internação por traumatismo intracraniano por região confirmadas no Brasil no período de 2008 a 2021 segundo o ano de notificação.



Fonte: Dados extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), enquadradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).



4. DISCUSSÃO

Acidentes de trânsito, quedas e pancadas são algumas das ocorrências mais frequentes em um Centro de Trauma. Além de escoriações e pequenos ferimentos, essas situações também podem causar lesões mais sérias como o traumatismo craniano. O traumatismo craniano é uma lesão no crânio causada pelo impacto. Além da contusão, a depender da gravidade, pode atingir o cérebro e causar sangramentos, formação de coágulos e edemas. Nestes casos, é classificado como traumatismo cranioencefálico grave, visto que representa risco à vida do paciente (MIOTTO, et al 2015).

Este presente artigo identificou que o traumatismo intracraniano é mais prevalente no sexo masculino, tendo em vista que tal problema é ocasionado por um trauma na região da face por principalmente acidentes de trânsito, e se identificou que o maior número de acidentes de trauma são pessoas do sexo masculino, confirmando a tese e probabilidade de que o traumatismo intracraniano ocorra em homens (SETTERVALL et al ., 2012).

No mesma linha de estudo foi comprovado que o trauma intracraniano é mais recorrente em pessoas de uma faixa etária que se repete ao longo dos anos de 2008 a 2021, tendo em vista que pessoas entre 20 e 29 anos utilizam com mais frequência motocicletas, que segundo estudos tal meio de locomoção possui mais probabilidades de acidentes que cause mais lesão, como o traumatismo intracraniano (SILVA et al ., 2012).

Outra parte da pesquisa é quanto a região com mais prevalência de internação que foi identificada como a região com muitos acidentes por trauma de face, destacando assim a região que apresentou 42,3% dos casos de internações de todo o Brasil, como se comprova por ser uma região com muito uso de motocicletas (SILVA et al ., 2012, WILLIAMS et al., 1990).

Então, o presente estudo buscou identificar e notificar a prevalência dos casos de internações por faixa etária, sexo e número de maior incidência por região e com bases em artigos de pesquisa e uso dados do banco do Data Sus se comprovou as maiores incidências nessas variáveis, mostrando assim a importância de notificar e estudar as causas e as consequências a fim de ter conhecimento e serem usados para profilaxia e reflexão sobre determinados assuntos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por conseguinte, após análise criteriosa das estatísticas nacionais referente as internações por traumatismo intracraniano no Brasil, o atual estudo notabiliza que os dados de saúde notificados entre os anos de 2008 e 2021 convergem ao enfoque de que as internações são mais prevalentes entre sexo masculino, uma vez entre a faixa etária de 20 e 29 anos de idade. Sendo assim, avalia-se que a taxa de internações manteve-se estável com discreto crescimento ao longo dos anos, não ocorrendo decréscimo nas porcentagens.

Isto posto, observa-se que o traumatismo intracraniano compreende uma problema ocasionado por um trauma a qual engloba por fatores externos, os quais podem ser identificados e minimizados pela prevenção e cuidado, visando a redução na incidência de internação e no índice de mortalidade por meio de estratégias de promoção à saúde, do controle efetivo dos fatores de risco identificados e estímulo a adesão de hábitos que não promovam risco para o trauma. Portanto, o estudo sobre o atual parâmetro epidemiológico da internação por traumatismo intracraniano deve contribuir para o desenvolvimento de futuros planos de ação voltados para redução de danos e/ou óbitos da população nos diferentes níveis de atenção à saúde, além de colaborar na ampliação de pesquisas referente aos fatores desencadeantes do problema.

REFERÊNCIAS

- Andrade, Almir Ferreira de et al. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo . cranioencefálico. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2009, v. 55, n. 1 [Acessado 26 Julho 2022], pp. 75-81.
- Arruda BP, Akamatsu PYF, Xavier AP, Costa RCV, Oliveira-Alonso GS de, Madaleno IMP. Traumatismo crânio encefálico e suas implicações cognitivas e na qualidade de vida. Acta Fisiátr. [Internet]. 9 de junho de 2015 [citado 3 de agosto de 2022];22(2):55-9.
- Carvalho LFA. Affonseca CA, Guerra SD, Ferreira AR, Goulart EMA. Traumatismo cranioencefálico grave em crianças e adolescentes. RBTI. 2007;9(1):98-106.



- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*.
- Farage L, Colares VS, Neto MC, Moraes MC, Barbosa MC, Branco JJA. As medidas de segurança no trânsito e a morbimortalidade intra-hospitalar por traumatismo cranioencefálico no Distrito Federal. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(2):163-166.
- Gentile JK, Himuro, HS, Ordinola Rojas SS, et al. Conduas no paciente com trauma cranioencefálico. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(1):74-82.
- Junqué C, Bruna O, Mataró M. Traumatismos cranioencefálicos: uma abordagem da neuropsicologia e fonoaudiologia.
- Lazcano MM, Murga FM, Martin JMB, Morales DR, León-Carrión J. Cambios emocionales después de um traumatismo cranioencefálico grave. *Rev Esp Neuropsicol*. 1999;1(4):75-82.
- Miotto EC, Cinalli FZ, Serrao VT, Benute GG, Lucia MC, Scaff M. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr*.
- Settervall CHC, Sousa RMC. Escala de coma de Glasgow e qualidade de vida pós-trauma cranioencefálico. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(3):364-70
- Silva CB, Brasil ABS, Bonilha DB, Masson L, Ferreira MS. Retorno à produtividade após reabilitação de pacientes deambuladores vítimas de trauma cranioencefálico.
- Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery*. 1990;27(3):422- 8



ASPECTOS CLÍNICOS E ANATÔMICOS DO SITUS INVERSUS

CLINICAL AND ANATOMICAL ASPECTS OF SITUS INVERSUS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-10

Bárbara Queiroz de Figueiredo¹
 Amarildo Borges da Silva Oliveira²
 Ana Caroline Prado Pereira³
 Ana Flávia Vieira Barbosa⁴
 Carina Brauna Leite²
 Itiel Elanã Soares Alencar⁵
 Jéssica Danicki Prado Fernandes²
 Sarah Mitsue de Castro Matsuoka²

¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Médicos residentes de Clínica Médica. Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

³ Graduanda em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

⁴ Graduanda em Medicina. Centro Universitário Unichristus

⁵ Graduanda em Medicina. Universidade Nilton Lins

RESUMO

O situs *inversus* é uma anomalia congênita rara caracterizada pela transposição dos órgãos abdominais, vísceras e vasculatura, em relação ao sentido sagital, oferecendo uma imagem chamada de “imagem no espelho”. Classifica-se como total quando associada à dextrocardia, enquanto o situs *inversus* parcial afeta apenas um ou mais órgãos. No situs *solitus*, o pulmão direito tem três lóbulos e um brônquio eparterial (brônquios acima da artéria pulmonar), enquanto o pulmão esquerdo tem dois lóbulos com um brônquio hiparterial (brônquios abaixo da artéria pulmonar), o estômago e o baço estão à esquerda e o lobo maior do fígado está à direita. O átrio esquerdo morfológico é à esquerda do átrio morfológico direito. Com o situs *inversus*, o pulmão esquerdo tem três lóbulos com um brônquio eparterial e o pulmão direito tem dois lóbulos com um brônquio hiparterial, o estômago e o baço estão no lado direito do corpo, o lobo maior do fígado está à esquerda, e o átrio esquerdo morfológico é à direita do átrio morfológico direito. Sabe-se que essa assimetria anatômica é estabelecida durante a formação embrionária, especificamente, na rotação dos órgãos.

Entretanto, vale ressaltar que os indivíduos portadores do situs *inversus* total por si só não apresentam repercussões clínicas, com exceção dos casos associados a cardiopatias. Assim sendo, quase sempre, o seu diagnóstico é um achado em exames de imagem, como radiografias, tomografias e ultrassonografias.

Palavras-chave: *Situs inversus*; Dextrocardia; Anomalia congênita.

ABSTRACT

Situs *inversus* is a rare congenital anomaly characterized by the transposition of abdominal organs, viscera and vasculature, in relation to the sagittal direction, offering an image called “mirror image”. It is classified as total when associated with dextrocardia, while partial situs *inversus* affects only one or more organs. In situs *solitus*, the right lung has three lobes and an eparterial bronchus (bronchi above the pulmonary artery), while the left lung has two lobes with a hyperarterial bronchus (bronchi below the pulmonary artery), the stomach and spleen are on the left and the greater lobe of the liver is on the right. The morphological left atrium is to the left of the

morphological right atrium. With situs inversus, the left lung has three lobes with an eparterial bronchus and the right lung has two lobes with a hyperarterial bronchus, the stomach and spleen are on the right side of the body, the greater lobe of the liver is on the left, and the morphological left atrium is to the right of the morphological right atrium. It is known that this anatomical asymmetry is established during embryonic formation, specifically, in the

rotation of organs. However, it is noteworthy that individuals with total situs inversus alone do not have clinical repercussions, with the exception of cases associated with heart disease. Therefore, its diagnosis is almost always a finding in imaging tests, such as radiographs, CT scans and ultrasounds.

Keywords: *Situs inversus*; Dextrocardia; Congenital anomaly.

1. INTRODUÇÃO

O situs *inversus* é uma anomalia congênita rara caracterizada pela transposição dos órgãos abdominais, vísceras e vasculatura, em relação ao sentido sagital, oferecendo uma imagem chamada de “imagem no espelho”. Classifica-se como total quando associada à dextrocardia, enquanto o *situs inversus* parcial afeta apenas um ou mais órgãos. Sua incidência é de 1:10.000 na população mundial e apenas 5-10% dos pacientes têm doenças cardíacas associadas e malformações cardiovasculares, sendo o resto dos pacientes geralmente assintomáticos (LIMA et al., 2019). Visto isso, o situs *inversus* total trata-se de uma condição congênita incomum, caracterizada por dextrocardia com reversão completa das câmaras cardíacas, a aorta girada para a direita, pulmão esquerdo com três lobos e o pulmão direito com apenas dois.

Já no situs *inversus* parcial, ao nível de abdome, o estômago, o baço e o pâncreas estão à direita, enquanto o fígado e a vesícula biliar estão do lado esquerdo e as flexuras do cólon estão invertidas (WU et al., 2017). Geralmente, esta anomalia genética rara é descoberta incidentalmente, muitas vezes quando uma avaliação de um paciente é realizada para investigar trauma ou afecção abdominal, por exames de imagens, sendo a maioria dos casos é detectada durante exames médicos usando radiografia simples de tórax ou em outros exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada, quando solicitados para avaliar uma queixa clínica ou quando se tenha uma forte suspeita da presença da patologia. Além disso, estudos recentes colocam que há a possibilidade de ser detectada também por ultrassonografia pré-natal (LIMA et al., 2019).

Sendo assim, a dextrocardia é resultado de anomalias na rotação do tubo cardíaco durante o período embrionário. O dobramento anormal do tubo cardíaco

embrionário para a esquerda em vez de para a direita causa inversão completa da posição do coração, de forma que o ápice fica voltado para a direita em vez da esquerda. Acredita-se que esta é geralmente uma condição genética autossômica recessiva, embora possa ser ligada ao cromossomo X (MOORE et al., 2019). Na dextrocardia com *situs inversus*, a incidência de defeitos cardíacos associados é baixa, e a função cardíaca costuma ser normal. Na dextrocardia isolada, porém, a anomalia congênita pode ser complicada por anomalias cardíacas graves, como a transposição das grandes artérias (MOORE et al., 2019). Ademais, pode haver dupla via de saída do ventrículo direito com comunicação interventricular e obstrução da via de saída do ventrículo direito, atresia da valva atrioventricular, ventrículo único e tetralogia de Fallot. Outras anomalias vasculares são variação do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior (WU et al., 2017).

Há também registros de anomalias do sistema gastrointestinal que incluem: atresia de via biliar, atresia duodenal, veia porta pré-duodenal, má rotação intestinal, polisplenia/asplenia, pâncreas anular, hérnia diafragmática e outros. Além disso, o *situs inversus* associada a síndromes clínicas, como a de Kartagener-*situs inversus*, rinosinusite crônica e bronquiectasia (BASSO et al., 2014). Ademais, a condição está intimamente associada a outra patologia denominada discinesia ciliar primária (DCP). Nesta condição, os cílios não estão funcionando adequadamente, o que leva a infecções respiratórias recorrentes e bronquiectasias observadas na infância que podem apresentar danos pulmonares notáveis na idade adulta. Além disso, os homens podem sofrer de infertilidade secundária à discinesia espermática (DEVERA et al., 2021).

Indivíduos com *situs inversus* devem ser orientados a informar o médico da sua situação, a fim de prevenir qualquer erro médico de diagnóstico devido ao posicionamento alterado dos órgãos. Outrossim, os procedimentos cirúrgicos são considerados mais difíceis em pacientes com *situs inversus* do que em outros pacientes, devido a diferente posição anatômica de órgãos, especialmente em operações laparoscópicas (BASSO et al., 2014; AKBULUT et al., 2019). Aliado a isso, o diagnóstico de *situs inversus* total é um achado importante, pois mesmo que o paciente não tenha nenhuma anomalia congênita e que tenha uma expectativa de vida normal, a apresentação de doenças comuns do paciente pode tornar-se difícil, como, por exemplo, se um paciente com *situs inversus* total desconhecido tivesse apendicite, a



maioria dos médicos a descartaria com base apenas na localização, o que poderia levar a um resultado prejudicial (DASTOURI et al., 2022; ESTORILLO, 2016). Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo responder quais as evidências sobre os aspectos clínicos e anatômicos do situs *inversus*.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as evidências sobre os aspectos clínicos e anatômicos do situs *inversus*. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, nos meses de março e abril de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "*situs inversus*", "*anatomy*", "*dextrocardia*", "*congenital anomaly*", e em português: "*situs inversus*", "*anatomia*", "*dextrocardia*", "*anomalia congênita*".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2005 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com a temática proposta. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 2 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 14 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.



3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No que se refere a colocação do ápice cardíaco, o posicionamento do coração pode ser classificado nas condições de levocardia, dextrocardia e mesocardia (Wilhelm, 2009). A dextrocardia é uma anomalia congênita na qual o dobramento anormal do tubo cardíaco embrionário para a esquerda em vez de para a direita resulta na inversão completa da posição do coração, de forma que seu eixo base – ápice fique inferiormente orientado para a direita. Pode ser uma condição intrínseca ao coração ou extrínseca, quando apresenta alterações anatômicas em outras estruturas (FULTON, 2008). A dextrocardia em *situs solitus* (dextrocardia isolada) acontece devido à má posição congênita, que afeta apenas o coração e mantém o arranjo normal das outras vísceras. Essa condição geralmente é acompanhada de outros defeitos. Já a dextrocardia em *situs inversus* (dextrocardia total - DSI) é a transposição geral das vísceras torácicas e abdominais, mas mantendo as respectivas relações (MOORE et al., 2019; YILMAR et al., 2019).

O *situs* refere-se ao padrão das vísceras e a cada anormalidade em si, como o pulmão, fígado, baço e trato gastrointestinal, e o termo também se aplica ao coração e a cada uma das câmaras cardíacas porque cada uma é assimétrica. No *situs solitus*, o pulmão direito tem três lóbulos e um brônquio eparterial (brônquios acima da artéria pulmonar), enquanto o pulmão esquerdo tem dois lóbulos com um brônquio hiparterial (brônquios abaixo da artéria pulmonar), o estômago e o baço estão à esquerda e o lobo maior do fígado está à direita. O átrio esquerdo morfológico é à esquerda do átrio morfológico direito. Com o *situs inversus*, o pulmão esquerdo tem três lóbulos com um brônquio eparterial e o pulmão direito tem dois lóbulos com um brônquio hiparterial, o estômago e o baço estão no lado direito do corpo, o lobo maior do fígado está à esquerda, e o átrio esquerdo morfológico é à direita do átrio morfológico direito (VAN PRAAGH, 2005).

Se trata de uma condição transmitida por genes recessivos autossômicos, que ficam localizados no longo braço do cromossomo 14, afetando a cascata genética responsável pela diferenciação esquerda-direita. É importante notar que a maioria dos indivíduos podem ter vidas normais (SAADI et al., 2007). Essa discordância anatômica não torna a DSI uma condição patológica, mesmo que a frequência de defeitos cardíacos

congênitos seja maior do que nos pacientes com situs solitus, numa proporção de 3% versus 0,08% (YILMAR et al., 2019). Isso justifica-se pela maioria dos pacientes não possuírem outros defeitos congênitos e a expectativa de vida ser igual à da população geral (ROSSI et al., 2015).

Além disso, $\frac{1}{4}$ dos casos de DSI estão associados a síndrome de Kartagener, uma doença genética rara, definida pela tríade clínico situs inversus total, sinusite crônica e bronquiectase. A prevalência é de 1/15000 – 1/30000 indivíduos, apesar de que estudos mais recentes a coloquem em 1/10000 recém-nascidos vivos (YILMAR et al., 2019). A DSI é rara, representando 0,2% do total das cardiopatias congênitas (ROMERO et al., 2017). Entretanto, pode ocasionar dificuldades no tratamento de doenças abdominais, especialmente em procedimentos laparoscópios, devido a sua imagem em espelho (BARROS et al., 2010). A maioria dos relatos de cirurgia laparoscópica em pacientes com SIT envolveram colecistomie. Uma revisão da literatura inglesa mostrou que a colectomia laparoscópica só foi relatada em 8 pacientes com SIT. Não foram relatadas complicações nesses casos (YAEGASHI et al., 2015).

A importância do diagnóstico precoce é debatida em alguns relatos de caso na literatura, uma vez que pode evitar condutas e procedimentos inadequados nesses pacientes. As formas de detecção mais frequentes é o exame físico, anamnese, investigações radiológicas e o ECG (eletrocardiograma), tendo a tomografia computadorizada como o exame preferido para o diagnóstico definitivo (LIU et al., 2017; FUCHS et al., 2020). Geralmente, o situs *inversus* permanece desconhecida, a menos que esteja associado a outras anormalidades. Além do mais, mesmo que associado, é difícil fazer o reconhecimento oportuno dessa condição devido as etiologias da dor abdominal serem múltiplas e diversas (KASHIWAGI et al., 2013).

Não há relatos da relação etiológica entre *situs inversus* total e câncer (OZBEN et al., 2010), mas a condição pode estar associada com outras anomalias congênitas como atresia duodenal, asplenismo, baços múltiplos, ectópico rim, rim ferradura e vários pulmonares e anormalidades vasculares. Nas complicações do situs *inversus* associadas ao sistema cardiovascular, têm-se as doenças ateroscleróticas coronárias incidências semelhantes à da população geral (YLMAR et al., 2019). No relato de caso encontrado na literatura, mostrou-se uma anomalia na artéria coronária direita, a qual se origina do seio coronário esquerdo e da via anômada, uma rara anomalia coronária



congenita. Nesse caso, a abordagem terapêutica divide opiniões devido à complexidade do procedimento e a necessidade de certas modificações. Há mais relatos da cirurgia de revascularização do miocárdio do que intervenção coronária percutânea (FUCHS et al., 2020).

Nesses casos específicos, destaca-se a identificação precoce e a importância do raciocínio clínico. Para que isso aconteça, o eletrocardiograma é essencial. Quando o ritmo é sinusal e a onda P é negativa em D1 e V6, positiva em D2, D3, e aVF, se aVL parece aVR e vice-versa, há evidências suficientes para reconhecer *situs inversus* atrial pelo ECG. Esta característica resulta da inversão atrial em que o nó sinusal se localiza a esquerda do átrio esquerdo, resultado que o vetor médio de P move-se da esquerda para a direita e inferiormente, em sentido contrário ao normal. Da mesma forma, as forças principais do QRS no tórax apontam para a direita. Dessa maneira, o reposicionamento dos eletrodos dos braços e do tórax produzem virtual normalização do traçado eletrocardiográfico (YILMAR et al., 2019). Ademais, os relatos de casos demonstram a importância de um planejamento cirúrgico cuidadoso e a contribuição multidisciplinar para lidar com patologias graves no cenário do *situs inversus* total, devido as alterações anatômicas presentes, mas também levando em considerações as inadequações fisiológicas que o paciente pode apresentar (YLMAR et al., 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possibilitou entender acerca das evidências a respeito dos aspectos clínicos e anatômicos do *situs inversus*. Com isso, é possível perceber as variações de apresentação desta condição congênita incomum dependendo do nível de anomalia na formação e disposição dos órgãos. A fim de alcançar essa compreensão, foi definido que dependendo do nível de anomalia na formação e disposição dos órgãos a percepção é, clínica e anatomicamente, diferenciada. Percebeu-se que o *situs inversus* total é marcada por uma dextrocardia com reversão completa das câmaras cardíacas, a aorta girada para a direita, pulmão esquerdo com três lobos e o pulmão direito com apenas dois e que, na *situs inversus* parcial, tanto o estômago, o baço e o pâncreas estão à direita, porém o fígado e a vesícula biliar estão do lado esquerdo e as flexuras do cólon estão invertidas.

Logo, a importância dessa constatação está no fato de que as manifestações clínicas serão direcionadas e, caso necessário, o planejamento cirúrgico de uma patologia oriunda de situs *inversus* total deve ser mais cauteloso, visto as variações anatômicas e fisiológicas mais pronunciadas. A respeito do diagnóstico, fica clara a sua importância a fim de evitar um manejo impróprio dos pacientes e que as ferramentas para essa detecção estão focadas no exame físico, anamnese, ECG e investigações de imagem que consideram a tomografia computadorizada como o exame primado. Entretanto, o presente trabalho concluiu que a descoberta dessa condição está, normalmente, associada a um achado acidental, muito relacionada a outras anormalidades e dificilmente distinguida, visto a grande diversidade de etiologias ligadas à dor abdominal. Além disso, mesmo que o situs *inversus* possua uma maior frequência de defeitos cardíacos congênitos, haja vista a dextrocardia total, quando comparada a pacientes com outras anomalias, como o situs *solitus*, não é comum a ocorrência de complicações graves. Por fim, nota-se que a partir das informações discutidas que a maior parte dos indivíduos com essa condição não tem conhecimento disso e tem grandes chances de ter vidas normais, uma vez que a maioria não possui outros defeitos congênitos e que a epidemiologia referente à expectativa de vida é praticamente equivalente à da população geral.

REFERÊNCIAS

- AKBULUT, S., et al. Revisão Sistemática da Colecistectomia Laparoscópica em Situs Inversus. **Journal Of Investigative Surgery**, v. 34, n. 6, p. 637-637, 2019.
- BARROS, C. J. D., et al. Derivação gastrojejunal com anel de contenção no tratamento de obesidade mórbida em paciente com situs inversus totalis. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 37, n. 2, p. 89-91, 2010.
- BASSO, M. P., et al. Câncer colorretal e situs inversus totalis: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 4, p. 303-304, 2014.
- DASTOURI, D., et al. Situs inversus: um caso interessante de ruptura esplênica espontânea. **Journal Of Surgical Case Reports**, v. 1, n. 2, p. 152-160, 2022.
- DEVERA, J., et al. Situs Inversus Totalis no Ambiente Neonatal. **Cureus**, v. 8, n. 9, p. 123-168, 2021.



- ESTORILLO, A. L. A. **Situs inversus: o revés da referência.** Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, p. 1-57, 2016.
- FUCHS, A., et al. Coronary Artery Disease Associated with Coronary Anomaly and Situs Inversus Totalis in Man Submitted to Angioplasty. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 33, n. 2, p. 1-5, 2020.
- FULTON, D. R. **Doença Cardíaca Congênita em Crianças e Adolescentes.** In: Hurst's the Heart, 12th Edition, p. 1855-1921, 2008.
- KASHIWAGI, S., et al. Laparoscopic adrenalectomy in a patient with situs inversus. **Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons**, v. 17, n. 3, p. 487-490, 2013.
- LIMA, S. O., et al. Colecistite calculosa em situs inversus totalis: abordagem laparoscópica. **Revista de Saúde (Santa Maria)**, v. 45, n. 2, p. 1-15, 2019.
- LIU, Y., et al. Delayed diagnosis of abdominal pain in patient with situs inversus totalis in emergency. department: A case report. **Medicine**, v. 96, n. 49, p. 1-9, 2017.
- MOORE, K. L., et al. **Anatomia Orientada para a Clínica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2019.
- OZBEN, V., et al. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis. **Firat Tıp Dergisi**, v. 15, n. 1, p. 67-69, 2010.
- ROMERO, R. M. T., et al. Gestão do paciente afetado pela discinesia ciliar primária. **Protoc Diagn Ter Pediatr.**, v. 1, n. 8, p. 423-437, 2017.
- ROSSI, A. C., et al. Avaliação e comparação da tesoura ventricular esquerda em normal e situs inversus totalis corações por meio de marcação de ressonância magnética. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 308, n. 5, p. 116-123, 2015.
- SAADI, E. K., et al. Revascularização do miocárdio em paciente com situs inversus totalis e dextrocardia. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 22, n. 3, p. 1-8, 2007.
- VAN PRAAGH, R. A importância do situs segmental no diagnóstico de doença cardíaca congênita. **Semin Roentgenol.**, v. 20, n. 8, p. 254-271, 2005.
- WILHELM, A. Abordagem à dextrocardia em adultos: revisão. **Am J Roentgenol.**, v. 188, n. 6, p. 39-46, 2009.
- WU, W., et al. Síndrome de VACTER com situs inversus totalis. **Medicine**, v. 96, n. 25, p. 60-72, 2017.
- YAEGASHI, M., et al. Sigmoidectomia laparoscópica para paciente com situs inversus totalis: efeito da mudança de posição do operador. **Cirurgias internacionais**, v. 100, n. 4, p. 638-642, 2015.



YILMAR, S., et al. Dextrocardia and situs inversus totalis in a turkish subject: a case report. **Int. J. Morphol.**, v. 37, n. 3, p. 900-902, 2019.

SÍNDROMES PÓS TROMBÓTICA

POST THROMBOTIC SYNDROME

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-11

Jessica Cristina de Oliveira ¹
Kayo Augusto Salandin Pacher ²
Italo Frizo ³
Selma Eva Silvério ⁴
Marcelo Vicente de Castro ⁵

¹Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

²Professor, Mestre - Tatui-Faesb.

³ Professor, Mestre - Tatui-Faesb

⁴ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

⁵ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

RESUMO

Introdução: A Trombose venosa profunda (TVP) é caracterizada, sendo uma obstrução venosa, podendo se desenvolver em vários locais, a obstrução venosa, sendo denominada pelo trombo, pode-se desprender e levar ao agravamento da patologia, ocasionando a embolia pulmonar. Pacientes com TVP pode apresentar um elevado risco ao desenvolvimento da Síndrome Pós Trombótica (SPT). A síndrome pode ser caracterizada pelos sintomas como dor, edema, sensação de peso, e em casos mais graves, até desenvolver úlceras. **Objetivo:** descrever o papel do enfermeiro na prevenção, na profilaxia e nos cuidados, da trombose venosa profunda ao paciente com Síndrome pós-trombótica. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa desenvolvido a partir da resolução de um problema, através de referências teóricas encontradas em livros, revistas, artigos, e literaturas afins, com o objetivo de conhecer e analisar as contribuições sobre determinado assunto. **A delimitação temporal** de janeiro de 2015 a junho de 2021. **Resultados:** A partir dos levantamentos obtidos, concluímos a importância do papel do enfermeiro na prevenção e no tratamento da TVP, **Conclusão:** Em até 50% dos casos de pacientes que tiveram TVP, podem desenvolver a Síndrome Pós-trombótica, sua incidência se torna maior em TVP de membros inferiores, como região ilefemoral, pois logo após um evento de TVP,

uma resposta inflamatória é ativada que regula a fibrinólise endógena, devido à recanalização e absorção do trombo, na qual altera o processo de falha na recanalização, apresentando então aumento da parede do vaso, dano valvular, hipertensão venosa, onde denominamos como síndrome pós-trombótica

Palavras-chave: Trombose Venosa Profunda. Síndrome Pós Trombótica.

ABSTRACT

Introduction: Deep vein thrombosis (DVT) is characterized, being a venous obstruction, which can develop in several places, the venous obstruction, being called by the thrombus, can detach and lead to the worsening of the pathology, causing pulmonary embolism. Patients with DVT may be at high risk for the development of Post Thrombotic Syndrome (PTS). The syndrome can be characterized by symptoms such as pain, swelling, heaviness, and in more severe cases, even ulcers develop. **Objective:** to describe the role of nurses in the prevention, prophylaxis and care of deep vein thrombosis in patients with post-thrombotic syndrome. **Method:** This is an integrative review study developed from the resolution of a problem, through theoretical references found in books, magazines, articles, and related literature, in order to know and analyze the contributions on a given subject. The temporal



delimitation from January 2015 to June 2021
Results: From the surveys obtained, we conclude the importance of the nurse's role in the prevention and treatment of DVT,
Conclusion: In up to 50% of cases of patients who had DVT, they can develop Post-thrombotic Syndrome, its incidence becomes higher in DVT of lower limbs, such as the iliofemoral region, as soon after a DVT event, an inflammatory response is activated that regulates endogenous

fibrinolysis, due to recanalization and thrombus absorption, which alters the process of recanalization failure, thus presenting an increase in the wall of the vessel, valvular damage, venous hypertension, which we call as post-thrombotic syndrome

Keywords: Deep vein thrombosis; Post Thrombotic Syndrome

1. INTRODUÇÃO

Segundo MELO (2006), caracteriza a Trombose Venosa (TV), sendo uma obstrução ao fluxo sanguíneo, ocorrendo em membros inferiores, podendo assim desenvolver em outros locais como: veias jugulares, veia cava, seio cavernoso e nos membros superiores. Dependendo da lesão pelo trombo a patologia clínica apresenta de maneira sistêmica ou distúrbios como embolia pulmonar (MACHADO; LEITE; PITTA, 2008).

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (2008) publicou um protocolo dos diferentes tipos de TV, nas quais encontrava uma das principais causas de óbito chegava a 500.000 casos ao ano, desta forma não necessitava aguardar sintomas para o diagnóstico ou tratamento (MACHADO; LEITE; PITTA, 2008).

Baseado em dados, pacientes com trombose venosa profunda, apresenta um risco elevado de desenvolver síndrome trombótica, e causando também uma diminuição na qualidade de vida, na maioria dos casos as síndromes são resultantes da associação entre a oclusão venosa e a insuficiência valvular, o que leva a quase 18% de casos graves na síndrome pós-trombótica (STAIN, 2005).

Com base no estudo levantado, a Síndrome pós-trombótica, é uma complicação da TVP (Trombose Venosa Profunda) que se torna frequente, mesmo com o uso de meios compressivos. Esse risco se torna ainda maior em mulheres, obesos, pacientes com histórico de TVP proximal, e também com veias varicosas; já em idosos, o risco pode ser reduzido; pois estudos mostram que a recanalização do trombo, é um processo rápido, na grande maioria, as veias podem ser recanalizadas em 3 meses, é no idoso, esse processo se torna instável podendo levar até 1 ano após a TVP (PRANDONI, AGENO, 2004).

TVP em veia femoral e ilíaca foram associadas a 1,3 vezes maiores ao risco para desenvolver a síndrome pós-trombótica, em comparação com trombose em outras veias como, por exemplo, a poplítea (TICK, 2008).

A Síndrome pós-trombótica (PTS) e a hipertensão venosa são causadas pela obstrução e incompetência da válvula venosa, a síndrome pode ser caracterizada por sintomas como edema, sensação de peso, dor, hiperpigmentação, a síndrome em estado grave, pode levar a úlceras. O diagnóstico da síndrome é baseada nas características clínicas, ainda não se tem um teste padronizado capaz de definir o diagnóstico da PTS (NEUMANN, 1994).

Segundo BRANDJES (1997) mostrou que os ensaios clínicos mostram, que as meias elásticas reduz 50% do risco de desenvolvimento do síndrome, pois a mesma auxilia na bomba muscular da panturrilha, reduzindo o retorno venoso e a hipertensão venosa, melhorando o edema e microcirculação (PRANDONI, LENSING, PRINS, 2004)

Os fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome ainda não são compreendidos, pois se torna difícil prever quais pacientes irão desenvolver a PTS, se a TVP não foi ocasionada de forma secundária, como por exemplo, por imobilizações, cirurgias, trauma, câncer, então o risco da síndrome, parece não influenciar (STAIN, 2005).

KAHN (2014) demonstrou uma escala na qual é capaz de diagnosticar a PTS, embora três escalas possam ser utilizadas, somente a Villalta, é ampliada e também recomendada pela Sociedade internacional de Trombose e Hemóstasia em 2009. Essa escala avalia 5 subjetivos, a escala se mostrou válida, o diagnóstico pela escala, requer de um exame físico junto com uma avaliação clínica, o uso da escala Villalta apresentou uma boa especificidade, sendo de 98% para a PTS. (UTNE, GHANIMA, FOYN, 2016)

São especialmente suscetíveis a PTS graves, pacientes com obstrução crônica da veia ilíaca, onde se inclui dor intensa, claudicação venosa, edema não controlado e úlcera venosa, as mesmas afetam significativamente a qualidade de vida, com aumento aos custos de saúde, expõe o paciente a infecções, podendo até exigir terapia cirúrgica (KAHN, 2016). Pacientes que apresenta úlceras venosas, pós-trombóticas, devem ser acompanhadas pela equipe multidisciplinar, tanto como tratamento, a terapia de compressão (GALANAUD, VEDANTHAM, 2016).



Segundo os estudos de NEGLEN (2006) sugerem, que a terapia endovascular, guiada por imagem e baseada em cateter (com stent), pode eliminar a obstrução em veia íliaca, assim reduzindo a gravidade da PTS, melhorando também a qualidade de vida, buscando alívio para os sintomas e também cura para úlceras. Geralmente, o stent é aceito, como tratamento em obstruções venosas mais profundas e residuais, onde é localizada entre as veias femoral e veia cava inferior. Essas intervenções estão associadas em riscos e custos, e a eficácia prospectivamente, não foi validada. ((NEGLEN, 2007)

Muitas intervenções são capazes de reduzir o risco, no desenvolvimento de PTS, em pessoas com TVP. A garantia adequada, a duração e também a intensidade da anticoagulação e trombo-profilaxia se torna um fator apropriado, após o término de anticoagulantes orais no tratamento da TVP. Para prevenir a PTS, deve-se prevenir a TVP inicial (KAHN, 2016).

A Qualidade de vida segundo a Organização Mundial da Saúde (2021) pode ser definida como: As percepções dos indivíduos de seu status na vida no contexto da cultura e sistema de valores em que vivem, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações, quanto aos sintomas de PTS, as terapias com compressão vêm sendo usada, com o intuito de reduzir os sintomas, como edema e dor com o objetivo de melhorar as funções do dia a dia. Cada caso deve ser avaliado individualmente e com cuidado, pois o tratamento deve ser em cima da gravidade e potencial de dano (AZIRAR, 2019).

Ainda se encontra uma falta de evidências, em relação à terapia de compressão na prevenção da PTS; com isso, é apropriado continuar com os cuidados habituais, como intervenções no estilo de vida, atividade física, a terapia de compressão será para controlar os sintomas como edema, farmacoterapia, e cuidados com a pele e úlceras (KEARON e KAHN, 2020).

Dados apontam uma incidência mundial de 5 casos a cada 100.000 pessoas por ano de TVP, esse dado pode variar de acordo com a idade, no qual acomete cerca de 2 a 3/100.000 indivíduos entre 30 a 49 anos, e com a idade de 70 a 79 anos, é em torno de 20/100.000 (FOWKES, 2003). Há uma grande prevalência de TVP em pacientes hospitalizados, o que se torna uma grande causa de morbi-mortalidade, devido o tempo prolongado de internação (SEGAL, 2007)



Objetivo desta pesquisa é descrever o papel do enfermeiro na prevenção da trombose venosa profunda ao paciente com Síndrome pós trombótica, identificar os fatores de risco na trombose venosa profunda, descrever o papel do enfermeiro na profilaxia da trombose venosa profunda e identificar os cuidados de enfermagem ao paciente com síndrome pós trombótica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

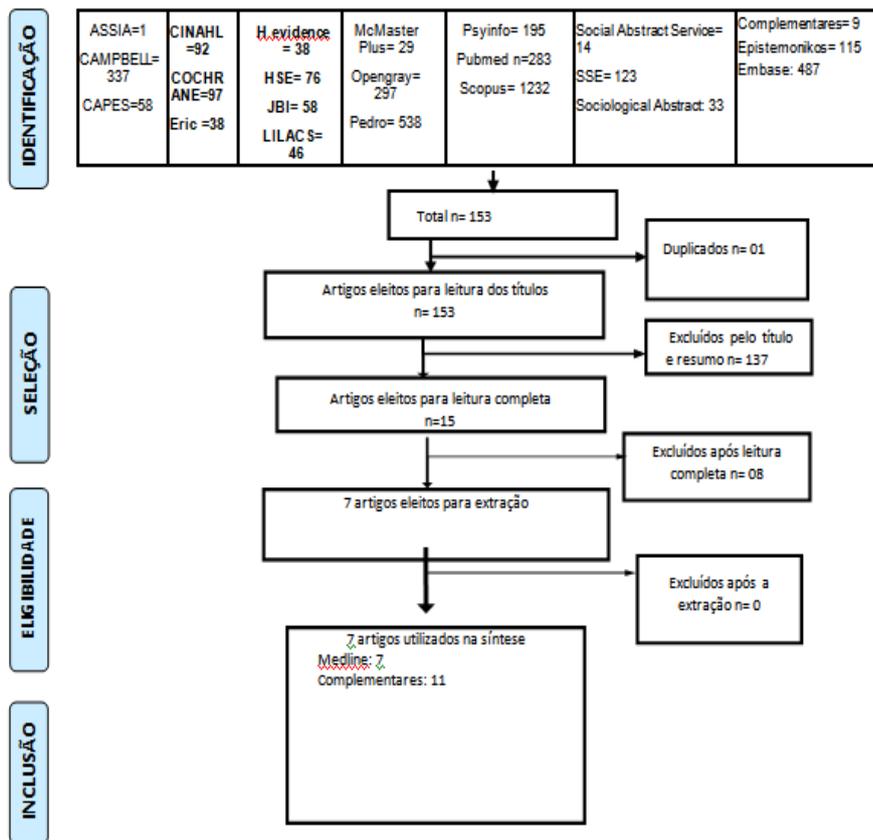
Segundo MENDES (2008), a revisão integrativa da literatura é realizada de acordo as etapas metodológicas, seguindo MOHER (2009) e MINAYO (2010).

A análise foi realizada com base nos princípios temáticos de MINAYO (2010), a qual é dividida em três etapas, seguindo a recomendação PRISMA, na qual consiste uma avaliação dos artigos. Na primeira, foi realizada uma pré-análise dos artigos selecionados, buscando identificar suas hipóteses. Na segunda etapa, foi realizada a exploração do material, identificando as idéias centrais dos artigos a fim de compreendê-los. Na terceira e última etapa, os artigos foram interpretados e discutidos conforme os objetivos propostos.

A busca ocorreu através de livros de literaturas, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e nas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Banco de dados em enfermagem (BDENF) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) A delimitação temporal de janeiro de 2015 a junho de 2021

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segue os resultados obtidos após a implantação da metodologia prisma, a qual mostra a seleção e identificação dos artigos pesquisados.



Fonte: Autoria própria

MARQUE (2006), nos mostra que Enfermeira intervém A prevenção e o tratamento da TVP é melhor usar métodos não invasivos, complementados por recomendações organizacionais, que podem ser educacionais ou promocionais. Desta forma, será possível auxiliar no uso do método Indicações de restrição invasiva, sendo confirmado por ZUGAIB (2015).

Os métodos descritos NANDA (2012) incluem: Fornecimento de tratamento Usar meia elástica para comprimir; estimular exercícios para acionar a bomba muscular da panturrilha e caminhar; manter os membros inferiores elevados a 45 graus; proporcionar conforto ao paciente; observar e prestar atenção às características da dor; dar analgesia conforme orientação do médico ; preste atenção aos sinais e sintomas (BARBOSA,2011).

É válido ressaltar que o desenvolvimento da TVP arterial pode estar relacionado a diversos fatores, como aumento da reatividade plaquetária e danos no endotélio, decorrente ao uso do anticoncepcional, embora o uso do contraceptivo oral cause

danos, o estilo de vida pode influenciar muito com o desenvolvimento da TVP, como também o tabagismo, pois o cigarro pode trazer danos na parede vascular.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em um estudo realizado, 34,2% dos pacientes foram diagnosticados com Síndrome Pós-trombótica, após 1 ano de TVP, os pacientes que tiveram frequência maior de síndrome pós-trombótico, foram aqueles que desenvolveram a TVP em membros inferiores (74%).

Entre os pacientes que tiveram TVP em membros inferiores, o risco de síndrome pós trombótica em 1 ano, foram com maior incidência em pacientes com TVP iliofemoral (47,8%), em comparação a TVP em fêmoro-poplitea(34,6%).

Logo após um evento de Trombose venosa, através da resposta inflamatória regula a fibrinólise endógena, devido à recanalização e absorção do trombo, ocorrendo falha no processo de recanalização da veia, também apresenta um aumento na parede venosa com dano valvar, causando uma obstrução do fluxo sanguíneo, também hipertensão venosa na qual é representada como Síndrome Pós trombótica.

Os pacientes com TVP de membros inferiores, iliofemoral tem um desenvolvimento maior de Síndrome pós-trombótica, tendo um volume maior de obstrução venosa, comparado com pacientes com TVP, em outra região.

Dados sugerem que estruturas formadas por redes de fibrina densas, induzida pelo plasminogenio, podem levar a recanalização mais lenta, sendo uma resistência do fluxo e da hipertensão venosa, que pode levar a uma síndrome pós-trombótica, já em uma recanalização mais rápida do trombo, teremos maior preservação da função.

Para complementar seguindo as informações de Nawasrash nos corroboram nos resultados obtidos.

Pontuação Villalta para a escala de diagnostico da Síndrome pós-trombotica, pode também categorizar a gravidade da condição da Síndrome, para pacientes com TVP, ela se caracteriza por seis sinais e cinco sintomas; sendo eles: os sinais: edema, endurecimento de pele, hiperpigmentação, vermelhidão, dor e ectsaia; os cincos sintomas são: dor, câimbras, peso, parestesia, prurido.

A pontuação é dada para cada um desses 11 descritores, de acordo com sua gravidade, podendo variar de 0 para não presente e a 3 para sintomas graves.

O quadro que apresenta ulcera, esse mesmo pode ser considerável grave, tendo ou não sinais e sintomas, o paciente é diagnosticado com a síndrome, se escore de Villalta for > que ou = a 5 ou quando houver ulcera, de 5 a 9 define-se como leve; 10 a 14 como moderada; maior 15 grave.

Para complementar seguindo as informações de Betensky nos corroboram nos resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

- Agno W, Piantanida E, Dentali F, et al., O índice de massa corporal está associado ao desenvolvimento tratamento da síndrome pós-trombótica. *Thromb Haemost* 2003; 89 :305–9
- Azirar S, Appelen D, Prins MH, et al., Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; DOI: 10.1002/14651858.CD004177.pub2
- Barbosa GM. Intervenção fisioterapêutica na profilaxia da trombose venosa Profunda. Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva – SOBRATI. Maceió/AL, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492008000400008>
- Betensky, Amankwah, Brandal, et al., *Blood Adv* 2021; 5 (1): 233–239. Para complementar seguindo as informações de Betensky nos corroboram nos resultados obtidos. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002974>
- Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al., Ensaio randomizado de efeito de meias de compressão empacientes com trombose venosa proximal sintomática. *Lancet* 1997;349 : 759–62
- Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2003;25;1-5. doi: 10.1053/ejvs.2002.1778
- HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS. Protocolo de profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes internados. Sociedade beneficente de senhoras. São Paulo, p.1-16. [2008
- Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, et al., Orientação para a prevenção e tratamento da síndrome pós-trombótica. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 144-53. DOI: 10.1007/s11239-015-1312-5

- Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al., American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The Postthrombotic Syndrome: Evidence - Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130:1636 -61.
- Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020; 135(5):317–325. DOI: 10.1182/blood.2019002364
- MACHADO, N. L. B.; LEITE, et al., Frequência da profilaxia mecânica para trombose venosa profunda em pacientes internados em uma unidade de emergência de Maceió. *J Vasc. Bras. (UNCISAL), Alagoas*, v.7, n. 4, p. 333-340, 2008.
- Marque FC, Dias IMV, Azevedo L. A percepção da equipe de enfermagem sobre humanização do parto e nascimento. *Esc Anna Nery R Enferm*. 2006;10(3):439-447 <https://doi.org/10.1590/S1414-81452006000300012>
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – enferm [Internet]*. 2008 ;17(4):758-64
- MELO, R. E. V.A. et al. Trombose venosa profunda. *International Journal of Dentistry, Recife*, v.1, n. 2, p.73-79, 2006.
- Minayo MCS. *Pesquisa social: teoria, método e criatividade*. Petrópolis (RJ): Vozes, 2010
- NANDA, *Diagnóstico de enfermagem da 2012/2014. Definição e classificação*. Editora Artimed. 1ª edição. 2012.
- Nawasrash, Zydek, Lucks, et al., *Vasa* 2021 50:1, 30-37. Para complementar seguindo as informações de Nawasrash nos corroboram nos resultados obtidos.
- Neumann HA, Veraart JC. Alteração morfológica e funcional da pele na síndrome pós-trombótica. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144 :204–6.
- Neglen P, Hollis KC, Olivier J, et al., Stenting do fluxo venoso em crônica doença venosa: resultado em longo prazo relacionado ao stent, resultado clínico e hemodinâmico. *JVasc Surg* 2007; 46: 979-90. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.046
- Neglen P, Hollis KC, Raju S. Ablação de safena combinada e colocação de stent ilíaco para doença venosa crônica grave complexa. *J Vasc Surg* 2006; 44: 828-33.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al., Elástico abaixo do joelho de compressão para prevenir a síndrome pós-trombótica: ateste controlado e aleatório. *Ann Intern Med* 2004; 141 : 249–56



- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al., A. Elástico abaixo do joelho meias de compressão para prevenir a síndrome pós-trombótica: ateste controlado e aleatório. *Ann Intern Med* 2004; 141 : 249–56
- Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al., Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:211-222
- Stain M, Schoënaer V, Minar E, et al., A síndrome pós-trombótica: riscos e impacto no curso da doença trombótica. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 2671–6.
- Stain M, Schonauer V, Minar E, et al., The post -thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2671 -6.
- Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, et al., Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2075-81.
- Utne KK, Ghanima W, Foyn S, et al., Development and validation of a tool for patient reporting of symptoms and signs of the post - thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2016; 115:361 -7
- Zugaib M, Bittar RE, Francisco RPV. *Protocolos Assistenciais: Clínica Obstétrica da FMUSP – 5.ª ed.* Atheneu, 2015.



SÍNDROME DRESS COM HEPATITE AGUDA GRAVE EM PACIENTE JOVEM

DRESS SYNDROME WITH SEVERE ACUTE HEPATITIS IN A YOUNG PATIENT

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-12

Larissa Campos Silva Bittencourt¹
Lorena Colodetti Zanandrea²
Letícia Paiva Barreto³
Natália Tebas de Castro⁴

¹ Médica Graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Emescam

² Médica Graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Emescam

³ Médica Graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Emescam

⁴ Médica Graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Emescam

RESUMO

A Síndrome de Reação a Drogas com Eosinofília e Sintomas Sistêmicos (DRESS) ou Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga, como também é conhecida, trata-se de uma reação medicamentosa grave, com envolvimento cutâneo e de múltiplos órgãos. Clinicamente, caracteriza-se por uma erupção cutânea morbiliforme generalizada, por febre, linfadenopatias, alterações hematológicas e envolvimento multiorgânico. Esta síndrome tem uma elevada taxa de mortalidade (10%), associada a hepatite fulminante com necrose hepática. Torna-se então imperioso um diagnóstico precoce e suspensão imediata do(s) fármaco(s) imputável(is). Este relato de caso trata-se de uma Síndrome Dress em um paciente jovem, com a presença de hepatite medicamentosa grave de padrão misto colestático/hepatocelular.

Palavras-chave: Hepatite. Paciente Jovem. Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga.

ABSTRACT

Drug Reaction Syndrome with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) or Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome, as it is also known, is a serious drug reaction with cutaneous and multiple organ involvement. Clinically, it is characterized by a generalized morbilliform rash, fever, lymphadenopathy, hematological changes and multiorgan involvement. This syndrome has a high mortality rate (10%), associated with fulminant hepatitis with hepatic necrosis. An early diagnosis and immediate suspension of the attributable drug(s) becomes imperative. This case report is about a Dress Syndrome in a young patient, with the presence of severe drug-induced hepatitis with a mixed cholestatic/hepatocellular pattern

Keywords: Hepatitis. Young Patient. Drug-induced hypersensitivity syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) ou Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga, como também é conhecida, trata-se de uma reação medicamentosa grave com envolvimento cutâneo e sistêmico, comumente associada a anticonvulsivantes, ao alopurinol e as sulfonamidas. Possui uma incidência de aproximadamente 1:10.000 casos entre os pacientes expostos aos fatores de risco, mas só aproximadamente 2% destas são graves, com uma taxa de mortalidade de 10%^{1,2}.

O diagnóstico de DRESS é baseado na associação das características clínicas (história de exposição à droga), achados cutâneos, linfadenopatia e outros achados sistêmicos, como febre e envolvimento visceral, e achados laboratoriais, sendo a insuficiência hepática a principal causa de morte². Pode acometer múltiplos órgãos e a presença de eosinofilia costuma diferenciar esta entidade de outras reações a medicamentos³. Este relato de caso trata-se de uma síndrome de hipersensibilidade tipo IV (DRESS), apresentando hepatite medicamentosa grave de padrão misto colestático/hepatocelular.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Foram selecionados artigos das bases de dados PubMed e SciELO, com publicações feitas entre 1996 e 2019. A pesquisa foi realizada a partir das palavras-chave “DRESS”, “drug action with eosinofilia” e “drug-induced hypersensitivity syndrome”, selecionando-se, majoritariamente, artigos publicados em inglês, com versões gratuitas online. Também foram considerados materiais da Sociedade Brasileira de Dermatologia e do livro de medicina interna Cecil.

O uso de drogas comumente está relacionado ao desenvolvimento de condições clínicas com sinais cutâneos leves (que variam desde prurido, urticárias e eritemas diversos) até aquelas em que há comprometimento sistêmico importante, como no caso da Síndrome da Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, também conhecida como Síndrome de DRESS (Drug Reaction, Eosinophilia, and Systemic Symptoms Syndrome), um quadro de hipersensibilidade a drogas especialmente grave, mais frequentemente observado com o uso de sulfonamidas e anticonvulsivantes⁴.



A Síndrome DRESS foi descrita pela primeira vez em 1996 e reconhecida em 1981, quando Spielberg e Shear identificaram hepatotoxicidade por medicamentos, juntamente com febre e erupção cutânea, quadro que denominaram de Síndrome de Hipersensibilidade Anticonvulsiva⁵. Estudos atuais revelam que essa condição parece ser resultante de uma alteração no metabolismo de drogas, em que linfócitos T ativados liberam interleucinas 5 (IL-5), levando à eosinofilia característica⁴.

Os primeiros sintomas da síndrome DRESS são semelhantes aos da gripe, incluindo febre superior a 38°C⁶; associam-se presença de erupções cutâneas eritematosas maculopapulares⁵, ausência de acometimento mucoso⁷, linfadenopatia, eosinofilia e envolvimento visceral (como hepatite, pneumonite, miocardite, pericardite, nefrite e colite)⁵, o que diferencia essa síndrome de outras reações comuns à droga⁷.

A patogênese do DRESS é multifatorial, incluindo polimorfismos genéticos e fatores ambientais. Uma hipótese é baseada na combinação de um fármaco ligado covalentemente a uma proteína que atua como hapteno, acompanhada por uma infecção ou reativação viral, infecção bacteriana ou distúrbio inflamatório em um indivíduo geneticamente suscetível, levando a respostas das células T ao antígeno. É aventado, ainda, que o DRESS desencadeie a reativação de uma infecção viral latente, que pode produzir exantema viral, febre e erupção cutânea, que podem se sobrepor ou ser difícil de distinguir do quadro inicial⁵.

Biópsias de pele de indivíduos com diagnóstico de DRESS evidenciam dermatite de interface, com eosinófilos na derme e linfócitos perivasculares⁷. Manifestações hepáticas incluem níveis elevados de transaminases. Havendo acometimento renal, o quadro mais comum é de nefrite caracteristicamente intersticial⁶.

As anormalidades hematológicas descritas são eosinofilia (>1.500 células/ μ L), linfócitos atípicos, leucocitose e, algumas vezes, trombocitopenia⁸. Além disso, a associação de infecções por vírus, como vírus do herpes humano, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus foi confirmada por reações em cadeia da polimerase, com aumento positivo de IgM ou IgG⁶.

O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum. A hepatomegalia pode constituir um achado do exame físico. A hepatite com elevação isolada das transaminases hepáticas é comum (51% dos casos); porém, a insuficiência



hepática concorre para a principal causa de mortalidade. A biópsia hepática demonstra granulomas ou infiltrado de eosinófilos. A reação é acompanhada por colestase e necrose de hepatócitos⁹.

Em 1996, foram estabelecidos três critérios necessários para o diagnóstico da síndrome DRESS: erupção cutânea, eosinofilia e envolvimento visceral (elevação das transaminases ≥ 2 vezes o limite superior da normalidade, linfadenopatia > 2 cm de diâmetro, nefrite, pneumonia intersticial ou cardite)¹⁰. Em 2006, propôs-se incluir como critério diagnóstico a presença da reativação do vírus do herpes humano 6 (HHV-6), pois havia registros da presença de títulos de HHV-6 IgG e o DNA viral 2-3 semanas após o início da erupção cutânea, sugerindo que esse vírus fosse uma causa dessa síndrome de hipersensibilidade¹¹. Finalmente, em 2007, o grupo Regi SCAR desenvolveu um novo sistema de pontuação considerando uma internação hospitalar como resultado da suspeita de reação relacionada a medicamentos e pelo menos três dos seguintes achados: erupção cutânea aguda, febre, linfadenopatia de pelo menos dois locais, envolvimento de pelo menos um órgão interno, linfocitose/linfocitopenia, eosinofilia periférica e trombocitopenia. De acordo com esse sistema de pontuação, os pacientes são classificados em diagnóstico definitivo, provável, possível ou inexistente de DRESS⁵. Em suma os critérios são os expostos na tabela 2.

No manejo terapêutico, os medicamentos possivelmente causadores do quadro devem ser descontinuados o mais rápido possível¹². Corticosteroides têm demonstrado ser eficazes, sendo administrados sistemicamente em quadros graves, com envolvimento de órgãos; e topicamente em quadros leves a moderados⁶. No entanto, a descontinuação prematura ou a rápida diminuição da dose estão associadas a recaídas⁶.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia recomenda o uso de corticosteroide sistêmico, como Prednisolona na dose de 0,5mg a 1mg/Kg/dia ou equivalentes, durante 6 a 8 semanas⁷. Há, ainda, relatos de uso de imunoglobulina intravenosa em razão de seus efeitos antivirais e imunomoduladores; no entanto, seu uso, em geral, pode ser complicado por mal estar grave e embolia pulmonar¹³.

Havendo evidência de infecção ou reativação viral no DRESS, agentes antivirais como o Ganciclovir e o Cloridrato de Valganciclovir foram administrados¹⁴, no entanto, observaram-se baixa eficácia e alta toxicidade¹⁵.



As complicações em longo prazo comumente associadas ao DRESS incluem doenças autoimunes, como doença de Graves, doença de Hashimoto, tireoidite e diabetes tipo 1¹⁶.

O prognóstico dos pacientes com DRESS está relacionado à gravidade do envolvimento visceral⁵, resultado de uma infiltração de eosinófilos e linfócitos nos tecidos¹⁷. A mortalidade varia de 5% a 10% e a morte é causada principalmente por insuficiência hepática⁵.

3. RELATO DE CASO

Homem de 19 anos, negro, previamente hígido, é admitido no serviço de emergência do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória/ES (HSCMV) com quadro de febre de 38°C, lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas difusas, lesões em mucosa jugal e lábios, icterícia importante de mucosas conjuntivais, linfadenomegalia indolor de cadeias cervical anterior e posterior bilateralmente.

Há dois meses havia realizado cirurgia no fêmur por osteomielite aguda devido a acidente automobilístico, sendo prescrito na alta o uso de Sulfametoxazol/Trimetoprim via oral por três meses. Após aproximadamente 8 semanas da antibioticoterapia, refere início dos sintomas, o que o fez procurar o pronto-atendimento próximo ao seu domicílio, no qual foi suspenso o antibiótico. Mesmo com a suspensão da droga, apresentou piora sintomática progressiva em 3 dias, levando-o a procurar o serviço de urgência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, onde devido ao quadro clínico do paciente, foi internado para cuidados e investigação diagnóstica.

Os exames laboratoriais da admissão mostraram aumento importante da bilirrubina total às custas da direta, alteração dos marcadores de função hepática e transaminases; leucócitos séricos dentro do limite da normalidade, porém com a presença de eosinofilia e desvio para a esquerda e marcadores inflamatórios levemente alterados. (tabela 1)



Tabela 1 – Exames laboratoriais desde a admissão até a primeira consulta pós-alta hospitalar

Exames Laboratoriais	Admissão	01 (um) dia antes da pulsoterapia	Término da pulsoterapia	Atual
Hemoglobina (g/dL)/ht(%)	11	9,6	8,0	9,1
Leucócitos (/mm ³)	8.210	8.780	7.360	5.920
Bastões (%)	8	15	1	1
Segmentados (%)	42	35	60	40
Eosinófilos (%)	12	10	1	4
Basófilos (%)	0	0	0	0
Linfócitos (%)	30	32	32	46
Monócitos (%)	8	8	6	9
Plaquetas (/mm ³)	258.000	206.000	297.000	144.000
PCR (mg/dL)	37,1	70,7	19,3	48,3
TGO/TGP (U/L)	153/381	154/298	101/169	120/222
FOSFATASE ALCALINA (U/L)	909	1126	1.275	212
GAMA-GT (U/L)	666	896	1.372	151
Albumina (g/dL)	2,2	2,2	3,0	3,9
BT/BD/BI (mg/ml)	7,4/5,7/1,7	13,2/10,6/2,9	6,6/6,2/0,4	1,7/0,7/1,0
INR	2,05	3,29	1,33	1,18
Creatinina (mg/dL)	0,5	1,0	0,7	0,8
Ureia (mg/dL)	31	26	33	18

Fonte: prontuário informatizado do paciente.

Paciente ficou internado aos cuidados do pronto-atendimento por 3 dias devido a instabilidade do quadro clínico. Evoluiu com piora importante da função hepática com risco de hepatite fulminante. O paciente apresentava-se sonolento, com períodos de desorientação e temperatura axilar média de 39°C.

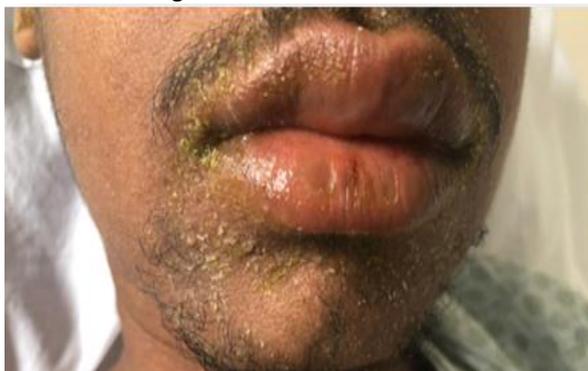
Após a estabilização do quadro, o paciente foi admitido na Enfermaria de Gastroenterologia para investigação. As sorologias para hepatite B e C, mononucleose, sífilis, HIV, Rubéola, Dengue e Toxoplasmose resultaram negativas; a função hepática deteriorava-se diariamente, alcançando um estado de incoagulabilidade sanguínea, com risco eminente de hepatite fulminante e necessidade de transplante hepático.

Ao exame físico, o paciente evoluiu em poucos dias com lesões descamativas com crosta melicérica perioral e eritemato-descamativas em face, tronco, dorso e membro (FIGURA 1). Apresentava ainda quadro mantido de picos febris de 38°C, linfonodomegalia cervical dolorosa, queda do estado geral e icterícia conjuntival importante (FIGURA 2). Foi solicitado o parecer da dermatologia e com a composição de todos os sintomas e exames laboratoriais, confirmou-se a hipótese diagnóstica de Síndrome Dress.

Diante desse quadro, foram solicitados exames como hemocultura, urocultura, raio x de tórax, tomografia de abdome e ecocardiograma torácico pois mantinha febre

e havia a necessidade de descartar foco infeccioso antes de iniciar o tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona. Além disso, foi solicitado tomografia de membro inferior esquerdo para descartar infecção em prótese de fêmur. Enquanto aguardava-se a conclusão das culturas, houve piora clínica e laboratorial progressiva, como mostrado na tabela 1.

Figura 1 - Crosta Melicérica



Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - Icterícia conjuntival



Fonte: Autoria própria.

Com a confirmação do rastreio infeccioso negativo, iniciou-se a pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia. Dois dias após o início do ciclo, apresentou-se afebril, houve melhora significativa da icterícia conjuntival e das lesões de pele (Figura 3). A dosagem das transaminases e marcadores de função hepática se reduziram significativamente ao final do tratamento por 5 dias. Atualmente, o paciente está em acompanhamento ambulatorial no serviço de hepatologia do HSCMV estável, sem novos sintomas, com normalização dos exames laboratoriais.

Figura 3- Melhora significativa das lesões descamativas



Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

O reconhecimento precoce desta síndrome potencialmente fatal é imperativo e a retirada da droga desencadeante são as condutas mais importantes no tratamento dos doentes acometidos. Os corticosteroides são as medicações de escolha para o tratamento da síndrome, podendo ser associados imunoglobulina intravenosa.

A mortalidade no estágio agudo varia de 5 a 10% e é atribuída principalmente a lesão hepática específica, lesões miocárdicas ou pulmonares^{18,19}. Nos EUA 15% dos casos de transplante de fígado são causados por lesão hepática induzida por medicamentos. A mortalidade de 10% nos pacientes com lesão hepatocelular e icterícia descrita pela primeira vez por Zimmerman foi confirmada em vários estudos^{20,21}. Em uma série de casos, foi relatado que dos 16 pacientes com lesão hepática aguda relacionada a DRESS, 5 foram submetidos a transplante e outros 2 morreram²².

O fígado é comumente acometido e pode ser o primeiro órgão afetado em pacientes com DRESS. Pode ocorrer desde um leve aumento de enzimas hepáticas até insuficiência hepática fulminante. O padrão colestático é o mais comum, sendo caracterizado pelo aumento de transaminases e fosfatase alcalina com icterícia²³.

O padrão hepatocelular apresenta-se aumento das transaminases séricas, Elevação mínima da fosfatase alcalina sérica e icterícia variada. Um padrão misto combina características da lesão hepatocelular e colestática. Pacientes que manifestam

o tipo colestático e misto são propensos a desenvolver a doença crônica com maior frequência do que os acometidos apenas pelo padrão hepatocelular²⁴.

Após a retirada da droga, as transaminases podem permanecer elevadas por vários dias²⁵.

A maioria dos doentes recupera sem sequelas, no entanto, é importante o seu seguimento a longo prazo pelo risco de desenvolverem patologias autoimunes ou falências orgânicas permanentes²⁵.

Foram sugeridos critérios diagnósticos (Tabela 2), que são ainda alvos de discussão. Não há característica clínica ou laboratorial específica que estabeleça definitivamente o diagnóstico ^{2,21}.

Tabela 2 – Critérios Diagnósticos de DRESS

1	Erupção cutânea relacionada à droga.
2	Anormalidades hematológicas Eosinofilia > ou = 1500/mm ³ Linfocitose atípica.
3	Envolvimento sistêmico Adenopatia > ou = 2cm de diâmetro ou Hepatite (aumento de transaminases em valores duas vezes maiores que o normal) ou Nefrite intersticial ou Pneumonite intersticial ou Cardite.
O diagnóstico de DRESS é confirmado se os 3 critérios estiverem presentes	

Fonte: DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives³.

Nesse relato de caso, o paciente apresentou uma reação de hipersensibilidade ao antibiótico Sulfametoxazol e trimetoprim da classe das sulfonamidas. Iniciou o quadro clínico após 2 meses do início da medicação e sua piora foi drástica e progressiva, com risco de hepatite fulminante.

Apesar da suspensão imediata da droga desencadeadora, a reação imunológica autoimune que consiste a Síndrome de Dress já havia sido instalada e sua atividade é cessada com o início de drogas imunossupressoras que, no caso descrito, foi prescrito altas doses de metilprednisolona, alcançando o sucesso no tratamento após 5 dias de pulsoterapia.

O paciente apresentou lesões típicas da síndrome Dress, com a presença crosta melicérica e ao final, evoluiu com lesões descamativas difusas. No decorrer da



internação evoluiu com hepatite aguda grave necessitando de maior atenção para o risco de desenvolvimento de hepatite fulminante. Caso apresentasse sinais de hepatite fulminante, deveria ser listado para transplante hepático.

É válido ressaltar que o atraso no diagnóstico pode resultar no aumento significativo da morbimortalidade. Dessa forma, apesar do tratamento ter sido realizado em tempo hábil, o diagnóstico da síndrome dress é de difícil reconhecimento devido a inespecificidade dos critérios diagnósticos e a presença de variadas síndromes de hipersensibilidade a medicamentos. Assim, é importante atentar para os sinais e sintomas decorrentes dessa síndrome e seus possíveis diagnósticos diferenciais.

REFERÊNCIAS

- CACOUB, P.; DESCAMPS, V.; FINZI, L.; MEYER, O.; MUsETTE, P.; *et al.* **The DRESS Syndrome: a literature review.** Am J Med. 2011; 124:588-97.2
- KARDAUN, S. H.; SIDOROFF, A.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; *et al.* **Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?** Br J Dermatol 155(2): 422-8, 2006.
- HUSAIN, Z.; REDDY, BY.; SCHWARTZ, R. A. **DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives.** J AmAcadDermatol. 2013;68(5):693.e1-693.e14.
- DUVIC, M. **Doenças Cutâneas.** In: Cecil medicina / editado por Lee Goldman, Andrew I. Schafer; tradução Angela Freitas, Cyro Festa Neto, Fábio Fernandes Morato Castro. Volume 2, 24ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.2935.
- MARTINEZ, C.; SYLVIA, A.; *et al.* **Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome.** World journal of clinical cases vol. 7, 6 (2019): 705-716. doi:10.12998/wjcc.v7.i6.705
- NGUYEN, H.; VAN, D.; *et al.* **Human leukocyte antigen-associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond.** Asia Pacific allergy vol. 9, 3 e20. 31 May. 2019, doi:10.5415/apallergy.2019.9.e2
- LUPI, O.; BELO, J.; CUNHA, P. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia – SBD.** Volume único, 2ª edição. Minha Biblioteca. p.292;297-8. [Acesso em 30 de março de 2020]. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-8114-097-1>>
- KARDAUN, S.; SEKULA, P.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; LISS, Y.; CHU, C.; *et al.* & RegiSCAR study group. **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction.** Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013 Nov;169(5):1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501. PMID: 23855313.



- CRIADO, P.; CRIADO R.; VASCONCELLOS, C.; RAMOS, R.; GONÇALVES, C. **Reações cutâneas graves adversas a drogas – Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte II.** *AnBrasDermatol* 2004; 79(5):587-601. doi.org/10.1590/S0365-05962004000500010.
- BOCQUET, H.; BAGOT, M.; ROUJEAU, J. **Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS).** *SeminCutan Med Surg.* 1996 Dec;15(4):250-7. doi: 10.1016/s1085-5629(96)80038-1. PMID: 9069593.
- SHIOHARA, T.; INAOKA, M.; KANO, Y. **Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses.** *Allergol Int.* 2006 Mar;55(1):1-8. doi: 10.2332/allergolint.55.1. PMID: 17075280.
- DUONG, T.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; WOLKENSTEIN, P.; CHOSIDOW, O. **Severe cutaneous adverse reactions to drugs.** *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. Epub 2017 May 2. Erratum in: *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1948. PMID: 28476287.
- JOLY, P.; JANELA, B.; TETART, F.; ROGEZ, S.; PICARD, D.; *et al.* **Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS.** *Arch Dermatol.* 2012 Apr;148(4):543-4. doi: 10.1001/archderm.148.4.dlt120002-c. PMID: 22508885.
- KANO, Y.; HIRAHARAS, K.; SAKUMA, K.; SHIOHARA, T. **Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease.** *Br J Dermatol.* 2006 Aug;155(2):301-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07238.x. PMID: 16882166.
- ESHKI, M.; ALLANORE, L.; MUNETTE, P.; MILPIED, B.; GRANGE, A.; *et al.* **Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure.** *Arch Dermatol.* 2009 Jan;145(1):67-72. doi: 10.1001/archderm.145.1.67. PMID: 19153346.
- KANO, Y.; TOHYAMA, M.; AIHARA, M.; MATSUKUR, S.; WATANABE, H.; *et al.* **Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR).** *J Dermatol.* 2015 Mar;42(3):276-82. doi: 10.1111/1346-8138.12770. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25623158.
- BOUVRESSE, S.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; ORTONNE, N.; KONSTANTINOUC, M.; KARDAUN, S.; *et al.* **Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist?** *Orphanet J RareDis.* 2012; 7:72.
- CHOSIDOW, O.; DUONG, T. A.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; WOLKENSTEIN, P. **Severe cutaneous adverse reactions to drugs.** *Lancet* 2017; 390: 1996-2011 [PMID: 28476287 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6]



BJÖRNSSON, E.; DAVIDSDOTTIR, L. **The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice.** J Hepatol 2009; 50: 511-517 [PMID: 19155082 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.021]

BJÖRNSSON, E.; OLSSON, R. **Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease.** Hepatology 2005; 42: 481-489 [PMID: 16025496 DOI: 10.1002/hep.20800]

BESCH, C.; ICHAI, P.; LAURENT-BELLUE, A.; MOREAU, D.; SALIBA, F.; *et al.* **Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors.** [PMID: 28207633 DOI: 10.1097/TP.0000000000001655].

NAOKA, M.; KANO, Y.; SHIOHARA, T. **Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses.** Allergol Int. 2006; 55:1.

SHIMIZU, Y.; TAJIRI, K. **Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury.** World J Gastroenterol, 2008, 14(44): 6774–6785

TAN, E.; TEO, L. **Sulphasalazine-induced DRESS.** Singapore Med J. 2006; 47(3):237-9.

KANO, Y.; SHIOHARA, T. **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management.** Expert Opinion on Drug Safety. 2016:1-9

ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DO SONO E DESEMPENHO ACADÊMICO EM ESTUDANTES DE MEDICINA

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP QUALITY AND ACADEMIC PERFORMANCE IN MEDICAL STUDENTS

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-13

Rafael Montes Amorim ¹

Aloiso Sampaio Souza ²

Lorrany Fontenele Moraes da Silva ³

Guilherme Martins Gomes Fontoura ⁴

Rodson Glauber Ribeiro Chaves ⁵

¹ Bacharel em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA

² Bacharel em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Mestrando em Saúde da Família pela Universidade Estácio de Sá – ESTÁCIO/RJ

³ Mestre em Saúde e Tecnologia pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão – UFMA

⁴ Mestre em Saúde e Tecnologia pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Acadêmico de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos – ITPAC BRAGANÇA.

⁵ Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão – UFMA

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre a qualidade de sono e o rendimento acadêmico de estudantes de medicina de uma universidade pública. Participaram deste estudo, 187 acadêmicos, entre o 1º e 10º período, devidamente matriculados no curso de medicina. Para avaliação da qualidade de sono foi utilizado o questionário Índice da qualidade do sono de Pittsburg (PSQI), e um questionário estruturado para avaliar a percepção do discente sobre seu rendimento acadêmico. Os dados da amostra foram analisados por métodos de estatística descritiva e como estratégia de comparação utilizando-se o teste do Qui-quadrado. Para comparação das médias em minutos foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, adotando um nível de confiança de 95%, com valor p significativo inferior a 0,05. Dos 187 participantes, 73,3% apresentaram qualidade de sono ruim, esses estudantes dormiam em média 5,1 horas, e demoravam 23,8 minutos para dormirem. Entre aqueles que referiram ter uma

boa capacidade de aprender conteúdos no último mês, 77,4% tinham uma qualidade de sono ruim, a maioria dos participantes (88,2%) acreditam que melhorando sua qualidade sono melhorariam seu desempenho acadêmico, e 89,8% creem que já foram prejudicados durante atividades curriculares por conta do sono. Desse modo, conhecer o perfil de sono individual desses estudantes, bem como o número de horas de sono necessárias para uma boa performance acadêmica, podem ser úteis para intervenções no planejamento curricular do curso de medicina, a fim de melhorar a educação e formação profissional desses estudantes.

Palavras-chave: Sono. Privação do Sono. Aprendizagem Baseada em Problemas. Estudantes de Medicina.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the relationship between sleep quality and academic performance of medical students at a public

university. 187 academics participated in this study, between the 1st and 10th term, duly enrolled in the medical course. To assess the quality of sleep, the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire was used, and a structured questionnaire to assess the students' perception of their academic performance. The sample data were analyzed using descriptive statistical methods and as a comparison strategy using the Chi-square test. To compare the means in minutes, the Kruskal-Wallis non-parametric test was performed, adopting a 95% confidence level, with a significant p-value less than 0.05. Of the 187 participants, 73.3% had poor sleep quality, these students slept an average of 5.1 hours, and took 23.8 minutes to sleep. Among those who reported having a good

ability to learn content in the last month, 77.4% had poor sleep quality, most participants (88.2%) believe that improving their sleep quality would improve their academic performance, and 89, 8% believe that they have already been harmed during curricular activities due to sleep. Thus, knowing the individual sleep profile of these students, as well as the number of hours of sleep necessary for good academic performance, can be useful for interventions in the curriculum planning of the medical course, in order to improve their education and professional training.

Keywords: Sleep. Sleep Deprivation. Problem-Based Learning. Students, Medical.

1. INTRODUÇÃO

O sono tem impacto em diversos aspectos da vida, e tem sido alvo de inúmeros estudos para avaliar essas correlações. Sua importância fica evidente durante estados de privação, tendo em vista o surgimento de muitos déficits neurológicos, metabólicos e endócrinos. Um dos pontos abordados é que indivíduos com privação do sono apresentam prejuízos na formação e consolidação da memória, o que reflete em uma dificuldade no processo de absorção de conhecimento (OBRECHT et al., 2015).

A aprendizagem torna-se uma variante da memória, sendo um processo neurocognitivo que possibilita a aquisição de novos conhecimentos. Considera-se que houve a consolidação do aprendizado quando memórias de curta duração tornam-se de longa duração. Esse processo, entretanto, pode ser afetado por estados alterados de ânimo causados pela privação do sono, que pode ocasionar um déficit na atenção que dificulta a aprendizagem (JOFFILY et al., 2014).

Os estudantes de medicina estão inseridos em um ambiente altamente estressante e competitivo. A responsabilidade inerente a futura profissão, forte pressão e cobrança constante por resultados acabam por desenvolver hábitos prejudiciais, levando ao desenvolvimento de sonolência diurna, má qualidade e escassez de sono. Observa-se que esse grupo, em média, dorme menos e utiliza mais drogas hipnóticas que a população adulta em geral (CASTILHO et al., 2015; FERREIRA et al., 2017). Conseqüentemente, estudantes com má qualidade de sono estão sujeitos a um

processo de aprendizagem desfavorável e prejuízo em seu desempenho acadêmico devido a uma restauração das funções fisiológicas, proporcionando o aparecimento de déficits cognitivos (SILVA; ROMÃO, 2017).

Durante o período de formação médica, a privação do sono torna-se um grave problema, na qual a carga horária e compromissos curriculares influenciam diretamente a qualidade do sono dos estudantes. Estas condições podem comprometer o desempenho acadêmico, o atendimento de pacientes nas aulas práticas e internato, e também a saúde física e mental do próprio estudante. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo analisar a relação entre a qualidade de sono dos estudantes de medicina de uma universidade pública, com a sua performance acadêmica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na cidade de Imperatriz, localizada no sudoeste do estado do Maranhão. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o município possui 1.368,988 km² com uma população estimada de 259.337 habitantes (IBGE, 2020). Trata-se de um estudo descritivo, com abordagem quantitativa, do qual participaram acadêmicos do primeiro ao décimo período do curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz-Ma. O curso é de período integral e tem duração de seis anos. A escolha de realizar o estudo entre estudantes do primeiro ao quinto ano se deve ao fato das disciplinas englobarem matérias do ciclo básico e específicas, tornando assim a amostra mais homogênea.

Foram incluídos neste estudo discentes com idade superior a 18 anos, que estavam matriculados no primeiro ao décimo período do curso, e que aceitaram participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e preenchimento completo do questionário. Os critérios de exclusão foram: estudantes de outros cursos da UFMA, menores de 18 anos, ou discentes do curso de Medicina com impossibilidades de preencher o questionário e a recusa em participar. A coleta de dados foi realizada por conveniência, no período entre os meses de abril e maio de 2019. Do total de 362 estudantes matriculados que atendiam a proposta da pesquisa, 187 participaram desta.



Os instrumentos de coleta de dados consistem de dois questionários autoaplicáveis. O primeiro sendo o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR), traduzido e validado, para avaliação da qualidade do sono dos estudantes (BERTOLAZI et al., 2011). O instrumento é de fácil resposta e interpretação, e tem por objetivo fornecer uma medida da qualidade de sono padronizada, classificando os pacientes em “bons dormidores” e “maus dormidores”. É composto por 19 questões auto administradas e 5 respondidas por seus companheiros de quarto, sendo essas últimas úteis apenas para informações clínicas. Dessa forma, as 19 questões são divididas em 7 componentes com pesos diferentes, a pontuação destes é somada produzindo um escore que varia de 0 a 21, onde uma escore de até 4 pontos determina que o entrevistado tem um sono de boa qualidade, de 5 a 10 pontos sono ruim e acima de 10 pontos como distúrbio do sono. O segundo questionário abordava informações acerca do sexo, período qual cursava e percepção do acadêmico sobre capacidade de aprender conteúdos no último mês, assim como sua percepção sobre como o sono interferia em seu desempenho acadêmico.

A análise estatística foi realizada no programa Software Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), versão 20, e analisados por métodos de estatística descritiva (frequência relativa) e como estratégia de comparação foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Para comparação das médias em minutos foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Walis, pois o pressuposto de normalidade não foi atendido. O nível de confiança adotado foi de 95%, com valor p significativo inferior a 0,05.

Esse estudo observou as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde com aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (CAAE: 06375519.2.0000.5087, e parecer número 3.212.557 no dia 21 de março de 2019).

3. RESULTADOS

Dentre os 187 acadêmicos do 1º ao 10º período do curso de medicina que participaram deste estudo, a maioria eram do sexo masculino 55,1% (n= 103) e 20,3% cursavam o oitavo período. A distribuição da qualidade de sono entre os estudantes mostrou que 73,3% (n= 137) possuíam uma qualidade de sono ruim, sendo que aqueles



com qualidade boa ou com distúrbio de sono apresentaram valores próximos, 12,8% e 13,9% respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Características segundo sexo, período e distribuição da qualidade do sono entre os alunos, segundo pontuação do questionário PSQI-BR.

	n	%
Sexo		
Masculino	103	55,1
Feminino	84	44,9
Período		
Primeiro	17	9,1
Segundo	21	11,2
Terceiro	18	9,6
Quarto	19	10,2
Quinto	20	10,7
Sexto	11	5,9
Sétimo	20	10,7
Oitavo	38	20,3
Nono	11	5,9
Décimo	12	6,4
Qualidade do sono		
Boa	24	12,8
Ruim	137	73,3
Distúrbio	26	13,9
Total	187	100,0

Fonte: Autoria própria.

Quando avaliou-se a qualidade do sono dos alunos de acordo com o período, o décimo período foi responsável pela maior proporção de estudantes com sono de má qualidade (91,7%), e o nono período a predominância de distúrbio foi de 27,3%. Os estudantes do primeiro período apresentaram o melhor índice de boa qualidade de sono com 23,5%.

Foi constatado que os acadêmicos com boa qualidade de sono demoravam em média 12,8 (\pm 6,8) minutos para dormir, e tinham em média 7,1 (\pm 1,5) horas de sono por noite, enquanto que os com qualidade ruim demoravam mais, 23,8 (\pm 33,8) minutos, e dormiam menos 5,1 (\pm 1,0) horas. Aqueles com distúrbio de sono apresentavam resultados mais alarmantes que o grupo com sono ruim, demorando 41,5 (\pm 25,8) minutos para dormir e dormindo apenas 4,7 (\pm 1,2) horas. Foram encontrados p-valor significativo em todos os resultados analisados (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação dos tempos do questionário de acordo com a classificação.

	Classificação do sono	Média ± DP	p-valor*
Tempo para adormecer	Boa	12,8 (± 6,8)	<0,0001
	Ruim	23,8 (± 33,8)	
	Distúrbio	41,5 (± 25,8)	
Horas de sono	Boa	7,1 (± 1,5)	<0,0001
	Ruim	5,1 (± 1,0)	
	Distúrbio	4,7 (± 1,2)	

DP= Desvio-padrão. *Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: A autoria própria.

Ao verificar a qualidade de sono em relação a latência de sono (tempo para adormecer), percebeu-se que a maioria dos que adormeciam em menos de 15 minutos integravam o grupo com qualidade de sono ruim 76,9%, e aqueles com boa qualidade de sono representavam apenas 18,7%. Quando avaliada as horas de sono por noite foi observado que 55,6% dos estudantes dormem entre 6 a 8 horas por dia (Tabela 3). Ambas as variáveis apresentaram uma relação significativa ($p=0,001$) em associação com a qualidade do sono.

Tabela 3 – Análise da distribuição da qualidade do sono segundo tempo e performance acadêmica.

Tempo que levou a adormecer	Boa n (%)	Ruim n (%)	Distúrbio n (%)	Total (n%)	p-valor*
Até 15	17 (18,7)	70 (76,9)	4 (4,4)	91 (48,7)	<0,0001
16 - 30	7 (10,3)	51 (75,0)	10 (14,7)	68 (36,4)	
31 - 60	0 (0)	12 (54,5)	10 (45,5)	22 (11,8)	
Mais de 60	0 (0)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (3,2)	
Horas de sono por noite					
Menos de 6	1 (1,2)	61 (75,3)	19 (23,5)	81 (43,3)	<0,0001
Entre 6 - 8	22 (21,2)	75 (72,1)	7 (6,7)	104 (55,6)	
Acima de 8	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (1,1)	
Capacidade de aprender novos conteúdos					
Boa	15 (16,1)	72 (77,4)	6 (6,5)	93 (50)	0,001
Muito boa	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,1)	11 (5,9)	
Regular	5 (7,1)	52 (74,3)	13 (18,6)	70 (37,6)	
Ruim	0 (0)	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (6,5)	
Prejuízo durante atividades acadêmicas					
Sim	21 (12,5)	123 (73,2)	24 (14,3)	168 (89,8)	0,509

Tempo que levou a adormecer	Boa n (%)	Ruim n (%)	Distúrbio n (%)	Total (n%)	p-valor*
Não	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (1,6)	
Talvez	2 (12,5)	13 (81,3)	1 (6,3)	16 (8,6)	
Melhorar a qualidade de sono obteria melhores resultados acadêmicos					
Sim	23 (13,9)	119 (72,2)	23 (13,9)	165 (88,2)	
Não	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (2,2)	
Talvez	1 (5,5)	14 (77,8)	3 (16,7)	18 (9,6)	0,638
Total	24 (12,8)	137 (73,3)	26 (13,9)	187 (100)	

*Teste do Qui-quadrado.

Fonte: Autoria própria.

Quanto a capacidade de aprender novos conteúdos no último mês e a qualidade do sono verificou-se uma relação significativa ($p=0,001$) entre as variáveis, em que 77,4% dos participantes que à referiram como boa tinham sono de qualidade ruim. Entre aqueles que afirmaram ter sido muito boa apenas 36,4% tinham sono de boa qualidade. Entre os discentes que declararam sua qualidade de aprendizado como regular 74,3% possuíam qualidade de sono ruim, e 18,6% apresentavam distúrbio do sono. Os índices de distúrbios de sono crescem ainda mais quando comparamos o grupo que atribuiu qualidade de aprendizado ruim, com 41,7% apresentando distúrbio de sono (Tabela 3).

Ao avaliar se alguma vez o discente já se sentiu prejudicado em atividades acadêmicas por conta de um sono de má qualidade 89,8% afirmaram que sim, dentre estes, 73,2% tinham sono de qualidade ruim. Ao serem indagados se acreditavam que ao melhorar a qualidade de sono melhorariam também seus resultados acadêmicos 88,2% referiram que sim, sendo 72,2% desses alunos do grupo com qualidade de sono ruim (Tabela 3). Entretanto, os dados não apresentaram relação significativa ($p=0,509$; 0,638, respectivamente) entre as variáveis qualidade do sono e performance acadêmica.

Dentre os fatores que interferiam na qualidade de sono dos discentes o mais relatado foi “sonhos ruins”, com 37,4% dos participantes referindo a sua ocorrência pelo menos 1 vez por semana durante o mês passado, e 20,3% de 2 a 3 vezes por semana, no último mês. Os fatores “sentia muito calor” e “teve de levantar-se durante a noite para ir ao banheiro” também foram prevalentes entre os estudantes.

4. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que 77,3% (n= 137) dos estudantes do curso de medicina da UFMA, Imperatriz-Ma, tem sono de qualidade ruim, valor superior ao encontrado em estudantes da Universidade Federal do Acre (UFAC), que apresentaram prevalência de 61,9% (n= 112) da amostra total (RIBEIRO et al., 2014). O nível elevado de acadêmicos com qualidade de sono ruim pode estar relacionado ao período de coleta dos dados, realizado logo após as avaliações modulares, onde é comum observar-se uma piora na qualidade de sono (AHRBERG et al., 2012). Os estudantes de medicina são uma população que parece ser vulnerável à falta de sono, talvez devido à intensidade e longa duração das atividades acadêmica, atividades extracurriculares que incluem plantões noturnos, além das escolhas de estilo de vida.

Ao avaliar a latência do sono foi notado que 48,7% dos estudantes dormem em até 15 minutos, valor superior ao encontrado em um estudo transversal com estudantes do 1º ao 6º ano de medicina, onde esse índice foi de 28%. Houve discordância também quando comparada as horas de sono, onde 83,9% dos participantes dormiam mais de 6 horas por noite (CORRÊA et al., 2017), enquanto neste estudo observou-se que 56,7% da amostra tinham esse comportamento. Essa diferença pode estar relacionada a diversos fatores particulares dos indivíduos, como consumo de café, uso excessivo da internet, redes sociais e medicações para dormir (MIRGHANI et al., 2015).

Nossos resultados evidenciaram que 77,4% dos estudantes que afirmaram ter tido boa capacidade de aprendizagem no último mês, são do grupo com qualidade de sono ruim. Tal achado discorda de um estudo onde foi verificada a relação entre estudantes de má qualidade de sono à um baixo desempenho acadêmico (MACHADO-DUQUE et al., 2015). Em um estudo de revisão da literatura, observou-se que a eficiência acadêmica, além da qualidade de sono, está relacionada a diversas variáveis complexas como o stress, os horários de aula, as influências sociais e as escolhas pessoais realizadas pelo estudante (AZAD et al., 2015). Alunos que despendiam mais tempo estudando fora do horário de aula alcançavam melhores resultados, mesmo que estes tivessem uma baixa qualidade de sono. Isso implica que o prejuízo no aprendizado causado pela baixa qualidade de sono pode ser modificado por outras variáveis (BATISTA, et al., 2018).

A metodologia de ensino adotado pela instituição onde este estudo foi realizado pode ser um fator que contribua para a discordância do resultado da pesquisa a outros estudos realizados. Um estudo de revisão aponta que o modelo de ensino PBL (Problem-Based Learning), em português “Aprendizagem Baseada em Problemas”, tem aspecto positivo no desempenho acadêmico dos estudantes (AHMADY et al., 2019). O método de ensino baseado em metodologias ativas parece ser um fator importante para a aprendizagem no ensino superior, especialmente para a educação médica, pois os estudantes de medicina precisam reter uma quantidade substancial de conhecimento complexo em um curto período de tempo.

Por fim, avaliou-se a percepção dos estudantes sobre o impacto do sono em sua vida acadêmica, onde a maioria relatou acreditar já foi prejudicado por uma má qualidade de sono, e que com uma melhor qualidade de sono teriam melhor desempenho na aprendizagem. Em estudo realizado com estudantes de uma universidade do Estados Unidos da América, utilizando o PSQI associado ao SART (Sustained attention to response task), foi observada associação entre uma má qualidade de sono e uma perda na capacidade de manter a atenção geral, durante a realização de atividades que demandem certo grau de atenção sustentada (GOBIN, et al, 2015).

Informações sobre as causas que contribuem para a má qualidade do sono em estudantes de medicina são essenciais para melhorar a qualidade geral de vida e o desempenho acadêmico desses indivíduos. Além disso, é importante considerar o efeito da melhora do sono na saúde física e mental de futuros profissionais médicos, pois a otimização do bem-estar do médico acabará por melhorar a qualidade da sua assistência em saúde.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi encontrada alto índice de má qualidade de sono nos estudantes de medicina, assim como uma alta latência de sono. Os resultados encontrados não demonstram uma relação significativa entre má qualidade de sono e um menor desempenho acadêmico. Entretanto, a maioria dos entrevistados relataram perceber relação entre a qualidade sono e seu reflexo nas suas atividades curriculares. Observou-se que são necessários

mais dados e estudos sobre o sono desses estudantes, incluindo variáveis não abordadas no presente estudo, para que possamos avaliar melhor a relação entre a qualidade de sono dos estudantes de medicina e seu desempenho acadêmico.

Faz-se necessária a identificação da qualidade de sono para maior compreensão do seu impacto no aprendizado, saúde física e mental dos estudantes de medicina. Conhecer o perfil de sono individual desses estudantes, bem como o número de horas de sono necessárias para uma boa performance acadêmica, podem ser úteis para intervenções no planejamento curricular do curso de medicina, a fim de melhorar a educação e formação profissional desses estudantes.

REFERÊNCIAS

- AHMADY, S.; KHAJEALI, N.; SHARIFI, F.; MIRMOGHTADAEI, Z. S. Factors related to academic failure in preclinical medical education: A systematic review. **Journal of Advances in Medical Education & Professionalism**, v. 7, n. 2, p. 74-85, 2019.
- AHRBERG, K.; DRESLER, M.; NIEDERMAIER, S.; STEIGER, A.; GENZEL, L. The interaction between sleep quality and academic performance. **Journal of psychiatric research**, v. 46, n. 12, p. 1618-1622, 2012.
- AZAD, M. C.; FRASER, K.; RUMANA, N.; ABDULLAH, A. F.; SHAHANA, N.; HANLY, P. J.; TURIN, T. C. Sleep disturbances among medical students: a global perspective. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 01, p. 69-74, 2015.
- BATISTA, G. D. A.; SILVA, T. N. D.; OLIVEIRA, M. R. D.; DINIZ, P. R. B.; LOPES, S. S.; OLIVEIRA, L. M. F. T. D. Associação entre a percepção da qualidade do sono e a Assimilação do Conteúdo Abordado em Sala de Aula. **Revista Paulista de Pediatria**, SÃO PAULO, v. 36, n. 3, p. 315-321, jun./jul. 2018.
- BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; DA SILVA MIOZZO, I. C.; DE BARBA, M. E. F.; BARRETO, S. S. M. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. **Sleep medicine**, v. 12, n. 1, p. 70-75, 2011.
- CASTILHO, C. P.; DE LIMAS, L. M. D.; MONTEIRO, M. L.; DA SILVA, P. H. M. N.; BUENO, H.; FARI, T. A. A privação de sono nos alunos da área de saúde em atendimento nas Unidades Básicas de Saúde e suas consequências. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 2, p. 113-119, 2015.
- CORRÊA, C. D. C.; OLIVEIRA, F. K. D.; PIZZAMIGLIO, D. S.; ORTOLAN, E. V. P.; WEBER, S. A. T. Qualidade de sono em estudantes de medicina: comparação das diferentes fases do curso. **J Bras Pneumol**, v. 43, n. 4, p. 285-289, 2017.

- FERREIRA, C. M. G.; KLUTHCOVSKY, A.; DORNELLES, C. F.; STUMPF, M. A. M.; CORDEIRO, T. Qualidade do sono em estudantes de medicina de uma universidade do Sul do Brasil. **Conexão Ci**, v. 12, n. 1, p. 78-85, 2017.
- GOBIN, C. M.; BANKS, J. B.; FINS, A. I.; TARTAR, J. L. Poor sleep quality is associated with a negative cognitive bias and decreased sustained attention. **Journal of sleep research**, v. 24, n. 5, p. 535-542, 2015.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Estimativas da População Residente no Brasil e Unidades da Federação com Data de Referência em 1º de julho de 2020**, 2020. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf.
- JOFFILY, S. B.; JOFFILY, L.; ANDRAUS, N. M. O estado de sono no processo de aprendizagem. **Ciências & Cognição**, v. 19, n. 3, 2014.
- MACHADO-DUQUE, M. E.; ECHEVERRI CHABUR, J. E.; MACHADO-ALBA, J. E. Somnolencia diurna excesiva, mala calidad del sueño y bajo rendimiento académico en estudiantes de Medicina. **Revista Colombiana de Psiquiatría**, v. 44, n. 3, p. 137-142, 2015.
- MIRGHANI, H. O.; MOHAMMED, O. S.; ALMURTADHA, Y. M.; AHMED, M. S. Good sleep quality is associated with better academic performance among Sudanese medical students. **BMC research notes**, v. 8, n. 1, p. 706, 2015.
- OBRECHT, A.; COLLAÇO, I. A. L.; VALDERRAMAS, S. R.; DE MIRANDA, K. C.; VARGAS, E. C.; SZKUDLAREK, A. C. Análise da qualidade do sono em estudantes de graduação de diferentes turnos. **Rev Neurocienc**, v. 23, n. 2, p. 205-210, 2015.
- RIBEIRO, C. R. F.; SILVA, Y.; OLIVEIRA, S. M. C. D. O impacto da qualidade do sono na formação médica. **Rev Soc Bras ClinMed**, v. 12, n. 1, p. 8-14, 2014.
- SILVA, S. C.; ROMÃO, M. F. Avaliação da qualidade do sono dos acadêmicos de medicina do método de aprendizagem baseada em problemas. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 21, n. 3, 2017.



TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE: ETIOLOGIAS E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS

PERSONALITY DISORDERS: ETIOLOGIES AND DIAGNOSTIC CHALLENGES

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-14

Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha¹
 Ana Gilca Gonzaga de Menezes²
 Bárbara Queiroz de Figueiredo³
 Camilla Ariete Vitorino Dias Soares⁴
 Anna Eduarda Linhares Rodrigues⁵
 Gabriel Antunes Ribeiro Mendes⁶
 Marcius Vinícius de Carvalho e Cunha⁷

¹ Graduando em Medicina. Universidade Nilton Lins

² Graduanda em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduanda em Medicina. Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

⁵ Graduanda em Medicina. Centro Universitário Uninovafapi

⁶ Graduando em Medicina. Universidade Federal do Piauí (UFPI)

⁷ Graduando em Medicina. Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

RESUMO

Os transtornos de personalidade (TP) não são propriamente doenças, mas anomalias do desenvolvimento psíquico, sendo considerados, em psiquiatria forense, como perturbação da saúde mental. Esses transtornos envolvem a desarmonia da afetividade e da excitabilidade com integração deficitária dos impulsos, das atitudes e das condutas, manifestando-se no relacionamento interpessoal. As desordens da personalidade, assim como outros diagnósticos psiquiátricos, são etiológicamente complexas, sendo provavelmente o resultado da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. A CID, em sua décima primeira revisão, descreve oito tipos de transtornos específicos de personalidade: paranóide; esquizóide; anti-social; emocionalmente instável; histriônico; anancástico; ansioso; e dependente. Embora o diagnóstico de TP possa ser considerado, é importante evitar diagnosticar pacientes que se apresentam como de difícil manejo, despertam raiva ou outras emoções intensas e demandam muita atenção, em situações críticas, atendimentos de urgência e a partir de uma única avaliação, já que evidencia-se uma disparidade do diagnóstico realizado nessas circunstâncias comparado ao estabelecido a partir de uma entrevista sistematizada apropriada.

Palavras-chave: Transtornos de personalidade. Psiquiatria. Diagnóstico.

ABSTRACT

Personality disorders (PD) are not properly diseases, but anomalies of psychic development, being considered, in forensic psychiatry, as a mental health disorder. These disorders involve the disharmony of affectivity and excitability with deficient integration of impulses, attitudes and behaviors, manifesting itself in interpersonal relationships. Personality disorders, like other psychiatric diagnoses, are etiologically complex, probably the result of the interaction of multiple genetic and environmental factors. The ICD, in its eleventh revision, describes eight types of specific personality disorders: paranoid; anti social; emotionally unstable; histrionic; anancasticus; anxious; and dependent. Although the diagnosis of PD can be considered, it is important to avoid diagnosing patients who present themselves as difficult to manage, arouse anger or other intense emotions and demand a lot of attention, in critical situations, emergency care and from a single assessment, since there is evidence of a disparity in the diagnosis made in these circumstances compared to that established from an appropriate systematized interview.

Keywords: Personality Disorders. Psychiatry. Diagnosis.



1. INTRODUÇÃO

A classificação de transtornos mentais e de comportamento, em sua décima primeira revisão (CID-11), descreve o transtorno específico de personalidade como uma perturbação grave da constituição caracterológica e das tendências comportamentais do indivíduo. Tal perturbação não deve ser diretamente imputável a uma doença, lesão ou outra afecção cerebral ou a um outro transtorno psiquiátrico e usualmente envolve várias áreas da personalidade, sendo quase sempre associada à ruptura pessoal e social (BASSIT et al., 2009).

Os transtornos de personalidade (TP) não são propriamente doenças, mas anomalias do desenvolvimento psíquico, sendo considerados, em psiquiatria forense, como perturbação da saúde mental. Esses transtornos envolvem a desarmonia da afetividade e da excitabilidade com integração deficitária dos impulsos, das atitudes e das condutas, manifestando-se no relacionamento interpessoal (CAMPOS et al., 2010).

De fato, os indivíduos portadores desse tipo de transtorno podem ser vistos pelos leigos como pessoas problemáticas e de difícil relacionamento interpessoal. São improdutivos quando considerado o histórico de suas vidas e acabam por não conseguir se estabelecer. O comportamento é muitas vezes turbulento, as atitudes incoerentes e pautadas por um imediatismo de satisfação. Assim, os TP se traduzem por atritos relevantes no relacionamento interpessoal, que ocorrem devido à desarmonia da organização e da integração da vida afetivo-emocional. No plano forense, os TP adquirem uma enorme importância, já que seus portadores se envolvem, não raramente, em atos criminosos e, conseqüentemente, em processos judiciais, especialmente aqueles que apresentam características anti-sociais (CAMPOS et al., 2010).

Por se tratarem de condições permanentes, as taxas de incidência e prevalência se equivalem na questão dos TP. A incidência global de TP na população geral varia entre 10% e 15%, sendo que cada tipo de transtorno contribui com 0,5% a 3%. Entre os americanos adultos, 38 milhões apresentam pelo menos um tipo de TP, o que corresponde a 14,79% da população. Esse tipo de transtorno específico de personalidade é marcado por uma insensibilidade aos sentimentos alheios. Quando o



grau dessa insensibilidade se apresenta elevado, levando o indivíduo a uma acentuada indiferença afetiva, ele pode adotar um comportamento criminal recorrente e o quadro clínico de TP assume o feitiço de psicopatia. (GASK et al., 2013).

Sob essa perspectiva, as desordens da personalidade podem ser consideradas entre os transtornos mentais mais complicados de diagnosticar e tratar. O diagnóstico é dificultado em parte pela própria natureza dos sintomas, pouco diferenciados e com fronteiras menos nítidas com a normalidade, e pela necessidade de uma avaliação longitudinal e em vários contextos. Além disso, muitas das características consideradas para o diagnóstico são egossintônicas, ou seja, o indivíduo tem um insight limitado da natureza de suas dificuldades. Sendo assim, em geral, não identifica ou não se incomoda com o que considera componentes de “seu jeito de ser”, e por isso não há iniciativa para procurar ou há resistência para uma avaliação clínica e tratamento especializado. Desse modo, o objetivo deste estudo é identificar as etiologias dos transtornos de personalidade, com enfoque à dificuldade diagnóstica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, identificar as etiologias dos transtornos de personalidade, com enfoque na dificuldade diagnóstica. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de novembro 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "*personality disorders*", "*psychiatry*", "*classification*", "*diagnosis*" e em português: "transtornos de personalidade", "psiquiatria", "classificação", "diagnóstico"

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2008 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem o tema da pesquisa. A

estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 10 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. ETIOLOGIA

As desordens da personalidade, assim como outros diagnósticos psiquiátricos, são etiológicamente complexas, sendo provavelmente o resultado da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. Os resultados de estudos desenvolvidos com gêmeos têm apontado para interferência de fatores genéticos, sugerindo hereditariedade de traços ou TP com variância de 30% a 60%. As interferências genéticas na manifestação de desordens da personalidade são moduladas de acordo com a especificidade de cada transtorno desta categoria. Além da interferência retratada, a sobreposição com fatores genéticos que predisõem outros transtornos mentais associados também pode ser identificada (BECKWITH, 2014).

É necessário levar em conta que, além dos fatores genéticos, a manifestação dos TP perpassa a interface da vulnerabilidade e resiliência, experiência e expectativas sociais de cada indivíduo. Desta forma, ao mesmo tempo em que as pesquisas da genética comportamental demonstram a importância herdabilidade para a formação da personalidade, não se pode negligenciar a influência de fatores ambientais não compartilhado. É possível afirmar que apesar da importância legítima do fator genético, o ambiente desempenha um papel crucial na manifestação de um TP, não sendo nenhum dos fatores anteriormente citados determinante em isolado (MORAN, 2013).

Entende-se que as experiências traumáticas da infância estão, consistentemente, associadas ao desenvolvimento de transtornos mentais na vida adulta, e podem ser incluídas como influências do ambiente na saúde mental do indivíduo. Os casos de estresse precoce são comumente relatados por indivíduos com TP, sendo os tipos mais atingidos pelos os borderlines e antissociais. Em tais casos, está



presente a interação de fatores genéticos e mediação de características pessoais, como, por exemplo, a capacidade de resiliência (HAWTON et al., 2013).

3.2. CLASSIFICAÇÃO

A CID, em sua décima primeira revisão, descreve oito tipos de transtornos específicos de personalidade: paranóide; esquizóide; anti-social; emocionalmente instável; histriônico; anancástico; ansioso; e dependente.

- 1) Transtorno paranóide: predomina a desconfiança, sensibilidade excessiva a contrariedades e o sentimento de estar sempre sendo prejudicado pelos outros; atitudes de auto-referência.
- 2) Transtorno esquizóide: predomina o desapego, ocorre desinteresse pelo contato social, retraimento afetivo, dificuldade em experimentar prazer; tendência à introspecção.
- 3) Transtorno anti-social: prevalece a indiferença pelos sentimentos alheios, podendo adotar comportamento cruel; desprezo por normas e obrigações; baixa tolerância a frustração e baixo limiar para descarga de atos violentos.
- 4) Transtorno emocionalmente instável: marcado por manifestações impulsivas e imprevisíveis. Apresenta dois subtipos: impulsivo e *borderline*. O impulsivo é caracterizado pela instabilidade emocional e falta de controle dos impulsos. O *borderline*, por sua vez, além da instabilidade emocional, revela perturbações da auto-imagem, com dificuldade em definir suas preferências pessoais, com conseqüente sentimento de vazio.
- 5) Transtorno histriônico: prevalece egocentrismo, a baixa tolerância a frustrações, a teatralidade e a superficialidade. Impera a necessidade de fazer com que todos dirijam a atenção para eles próprios.
- 6) Transtorno anancástico: prevalece preocupação com detalhes, a rigidez e a teimosia. Existem pensamentos repetitivos e intrusivos que não alcançam, no entanto, a gravidade de um transtorno obsessivo-compulsivo.
- 7) Transtorno ansioso (ou esquivo): prevalece sensibilidade excessiva a críticas; sentimentos persistentes de tensão e apreensão, com tendência a retraimento social por insegurança de sua capacidade social e/ou profissional.

- 8) Transtorno dependente: prevalece astenia do comportamento, carência de determinação e iniciativa, bem como instabilidade de propósitos.

3.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos transtornos de personalidade é ainda hoje de difícil identificação pelos psiquiatras. Esse fato é agravado pelo desinteresse que muitos deles manifestam pelos transtornos dessa natureza, por entenderem que patologias desse tipo, por serem permanentes e refratárias a tratamento, não compensam o atendimento especializado. Não raramente, o diagnóstico é lembrado somente quando a evolução do transtorno mental tratado é insatisfatória (HAWTON et al., 2013).

A avaliação diagnóstica enfrenta uma polêmica internacionalmente conhecida, centrada na divergência entre a valorização maior de entrevistas livres ou aplicação de testes padronizados. Enquanto alguns profissionais baseiam o seu diagnóstico no relato de seus pacientes e exame direto de como ele se manifesta emocionalmente, outros já preferem a utilização de testes padronizados, com questões diretivas. Segundo Western, a investigação diagnóstica do transtorno de personalidade anti-social é uma das que mais se beneficia das entrevistas estruturadas, pelos índices bastante objetivos no que se refere ao comportamento de seus portadores (LANIER et al., 2013).

Para o diagnóstico de TP é necessária uma boa e minuciosa avaliação semiológica. Investiga-se toda a história de vida do examinando, verificando a existência ou não de padrão anormal de conduta ao longo de sua história de vida. A dinâmica dos processos psíquicos, apesar de inestimável importância, pode confundir o profissional na categorização dos TP. Por exemplo, o psiquiatra pode confundir o estado afetivo da esquizotipia, ou mesmo da esquizoidia, que se caracteriza por expressão afetiva deficiente, com a indiferença e insensibilidade afetiva do transtorno anti-social (PERVIN, 2015).

Não se tem ainda um instrumento confiável para o diagnóstico de TP. Consequentemente, o índice de confiabilidade do diagnóstico é baixo, sendo o índice KAPPA de 0,51. Os instrumentos de auto-aplicação mostraram-se falhos na identificação desses transtornos. Não se recomenda também o diagnóstico de TP até a idade de responsabilidade legal que vai até 16 ou 17 anos, preferindo-se o diagnóstico de transtorno de conduta (PERVIN, 2015).

As características relacionadas aos TP manifestam-se em circunstâncias específicas, quando as situações vivenciadas pelo sujeito assumem um significado tal que despertam reações peculiares que, por sua vez, expressam a dinâmica psíquica latente. Essa disposição, entretanto, pode interferir de modo mais ou menos intenso na dinâmica subjetiva e também nas diversas modalidades de relacionamento interpessoal (MORAN, 2013).

É preciso considerar que os TP podem se apresentar como um espectro de disposições psíquicas que, em grau muito acentuado, seria realmente difícil distingui-los das psicopatias que, por sua vez, não constituem um diagnóstico médico, mas um termo psiquiátrico-forense. Não obstante, foi plausível configurar diferenças significativas de padrão, por meio dos dados da Prova de Rorschach e do ponto de corte da escala de Hare. No caso das psicopatias, o dinamismo anômalo evidenciou ser mais extenso, envolvendo de modo tão amplo a vida psíquica, que esta condição assume importância particular para a psiquiatria forense, em especial pelo fato de apresentar ampla insensibilidade afetiva, o que dificultaria os processos de reabilitação (HAWTON et al., 2013).

O diagnóstico diferencial entre transtornos de personalidade e transtornos neuróticos pode ser de difícil precisão. Tanto os transtornos neuróticos como os transtornos de personalidade podem apresentar comportamento de rigidez. No entanto, um dos aspectos a ser analisado é o grau de "aversão ao risco". Essa aversão predomina nos neuróticos, uma vez que essa população tem receio do que pode lhe causar algum prejuízo e culpa a si mesma pelos insucessos da vida. Por outro lado, os indivíduos portadores de transtorno de personalidade anti-social têm uma forte tendência a culpar os outros por seus insucessos e desavenças (TYRER et al., 2015; REICHBORN-KJENNERUD, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É observado que pacientes com TP tendem a ser atendidos em períodos de crise ou em decorrência de sintomas de depressão, ansiedade e problemas relacionados ao uso de substâncias psicoativas, que representam comorbidades muito prevalentes.³² Características que, no entanto, emergem ou se acentuam frente a estressores

situacionais específicos e estados mentais transitórios (que ocorrem como sintomas de outros transtornos mentais ou como manifestação do uso de drogas) devem ser diferenciados de traços disfuncionais persistentes e generalizados que constituem o TP, e que, em geral, estão presentes desde o final da adolescência e início da vida adulta.

Nesse sentido, o processo diagnóstico pode ser facilitado pela presença de um informante, que poderá fornecer relato sobre sua perspectiva dos problemas apresentados pelo paciente ao longo de um período maior e relacionados ao seu funcionamento interpessoal. Uma observação independente para o diagnóstico também é dificultada pelo fato de que um TP como, por exemplo, o borderline, afeta a relação médico-paciente. Dessa forma, pelas dificuldades nos relacionamentos presentes nestas desordens, muitas vezes, esses pacientes são reconhecidos como “difíceis”.

Embora o diagnóstico de TP possa ser considerado, é importante evitar diagnosticar pacientes que se apresentam como de difícil manejo, despertam raiva ou outras emoções intensas e demandam muita atenção, em situações críticas, atendimentos de urgência e a partir de uma única avaliação, já que evidencia-se uma disparidade do diagnóstico realizado nessas circunstâncias comparado ao estabelecido a partir de uma entrevista sistematizada apropriada.

REFERÊNCIAS

- BASSIT, D. P., et al. **Transtornos de Personalidade**. Psiquiatria básica. 2ed. Artmed Editora, 2009.
- BECKWITH, H. Personality disorder prevalence in psychiatric outpatients: a systematic literature review. **Personal Ment Health**, v. 8, n. 5, p. 91-101, 2014.
- CAMPOS, R. N., et al. A evolução histórica dos conceitos de transtorno de humor e transtorno de personalidade: problemas no diagnóstico diferencial. **Rev Psiq Clín.**, v. 37, n. 6, p. 162-166, 2010.
- GASK, L., et al. Clinical Review. Personality disorder. **BMJ**, v. 10, n. 5, p. 347, 367, 2013.
- HAWTON, K., et al. Psychiatric disorders in patients presenting to hospital following selfharm: a systematic review. **J Affect Disord.**, v. 151, n. 8, 2013.



LANIER P., et al. Advances in the Conceptualization of Personality Disorders: Issues Affecting Social Work Practice and Research. **Clin Soc Work J.**, v. 41, n. 5, p. 155-62, 2013.

MORAN, M. DSM Section Contains Alternative Model for Evaluation of PD. **Psychiatr News**, v. 48, n. 11, 2013.

PERVIN, L. A., et al. **Personality: Theory and Research**. 9a. ed.: Editora Wiley, 2015.

REICHBORN-KJENNERUD, T. Genetics of personality disorders. **Psychiatr Clin N Am.**, v. 31, n. 5, p. 421-440, 2018.

TYRER, P., et al. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. **Lancet**, v. 385, n. 56, p. 717-26, 2015.

A HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

THE GLUTAMATERGIC HYPOTHESIS OF SCHIZOPHRENIA

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-15

Ianne Karoline Menezes Rolim¹
 Ana Clara Viana Soares Brito²
 Bárbara Queiroz de Figueiredo³
 Daniel Henrique Mendes Batista⁴

¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário Christus.

² Graduanda em Medicina. Centro Universitário Uninovafapi

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduando em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença grave, episódica e persistente, com um curso de tempo característico em que episódios agudos, caracterizados por sintomas psicóticos positivos, como delírios e alucinações, são seguidos por uma fase crônica em que sintomas negativos e cognitivos incapacitantes e deficiências sociais tendem a ser proeminentes. O aminoácido glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), presente em cerca de 30 a 40% das sinapses cerebrais e em 80% das áreas envolvidas em processos cognitivos, principalmente no córtex cerebral e no hipocampo. A relação da neurotransmissão glutamatérgica com os sintomas apresentados por indivíduos esquizofrênicos pode ser validada ao avaliar a estreita interação entre os receptores NMDA de glutamato na via mesocortical, responsável pelas funções cognitivas normais e pela motivação, e a consequente liberação de dopamina. Em situações de hipofunção da via do glutamato, há pouca liberação de dopamina no córtex, o que resulta nos sintomas negativos e cognitivos. Assim, uma série de evidências sugere o envolvimento dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA na esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Glutamato. NMDA. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe, episodic and persistent illness, with a characteristic time course in which acute episodes, characterized by positive psychotic symptoms such as delusions and hallucinations, are followed by a chronic phase in which negative and disabling cognitive symptoms and social impairments tend to be prominent. The amino acid glutamate is the main excitatory neurotransmitter of the central nervous system (CNS), present in about 30 to 40% of brain synapses and in 80% of areas involved in cognitive processes, mainly in the cerebral cortex and hippocampus. The relationship between glutamatergic neurotransmission and symptoms presented by schizophrenic individuals can be validated by evaluating the close interaction between NMDA glutamate receptors in the mesocortical pathway, responsible for normal cognitive functions and motivation, and the consequent release of dopamine. In situations of hypofunction of the glutamate pathway, there is little dopamine release in the cortex, which results in negative and cognitive symptoms. Thus, a lot of evidence suggests the involvement of NMDA-type glutamatergic receptors in schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Glutamate. NMDA. Pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

As doenças mentais são consideradas doenças crônicas, que causam fragilidade e incapacidade para o portador, e são cercadas de estigmas e preconceitos de toda a sociedade. Nesse contexto das doenças mentais, a esquizofrenia é considerada a doença mais incapacitante quando nos referimos a transtornos mentais, e é definida pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS) como distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção, e por afetos inapropriados ou embotados, e envolvem fenômenos psicopatológicos como transtornos de pensamentos, ideias delirantes e vozes alucinatórias, por esse motivo o cuidado tornou-se ainda mais árduo, principalmente para o familiar responsável pelo cuidado (DIAS, 2020).

A esquizofrenia é uma doença grave, episódica e persistente, com um curso de tempo característico em que episódios agudos, caracterizados por sintomas psicóticos positivos, como delírios e alucinações, são seguidos por uma fase crônica em que sintomas negativos e cognitivos incapacitantes e deficiências sociais tendem a ser proeminentes (KUMAR et al. 2018). O entendimento atual da esquizofrenia é constituído pela hipótese dopaminérgica que denota alterações da neurotransmissão da dopamina no sistema mesolímbico responsável por sintomas positivos e via mesocortical, causando sintomas negativos, complementada pela hipótese glutamatérgica que considera mudanças na neurotransmissão neuronal pré-frontal envolvendo a conectividade glutamatérgica em NMDA receptor (LARUELLE et al. 2014).

Em particular, o aumento da síntese de dopamina pré-sináptica é relevante para a patogênese da esquizofrenia (HOWES et al. 2015). Os métodos de tratamento da esquizofrenia são classificados como o primeiro (principalmente antagonistas do receptor D₂ da dopamina), segundo (antagonistas multi-alvo com maior antagonismo na serotonina 5-HT_{2A} do receptor de dopamina em D₂ do receptor) e antipsicóticos terceira geração representada, por exemplo, por aripiprazole, brexpiprazole e cariprazine. O aripiprazol é um agonista parcial do receptor D₂ da dopamina na via G_α, mas pode exibir atividade agonista, agonista parcial ou antagonista no receptor D₂ da dopamina após diferentes leituras de sinalização. Em



particular, é um antagonista ou agonista parcial da via de sinalização de β -arrestina-2 (ALLEN et al. 2011).

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia foi proposta pela primeira vez na década de 1960, quando a clorpromazina foi introduzida como o primeiro antipsicótico e provou tratar os sintomas positivos da doença. Posteriormente, a descoberta de que a anfetamina produz psicose foi outra prova do papel do excesso de dopamina na esquizofrenia. Propôs-se, então, que o aumento da neurotransmissão da dopamina poderia ser a causa dessa doença. O avanço de novos antipsicóticos estava de acordo com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, pois foi observado que os sintomas positivos da doença podem ser atenuados com antagonistas do receptor de dopamina. No entanto, alguns achados contradizem essa hipótese, por exemplo, a clozapina, que é um antipsicótico muito eficaz em pacientes com esquizofrenia resistente, tem afinidade bastante baixa para a dopamina D2receptores. Além disso, alguns pacientes com esquizofrenia também apresentam níveis normais de metabólitos de dopamina no líquido cefalorraquidiano ou no soro (STEPNICKI et al. 2018).

O aminoácido glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), presente em cerca de 30 a 40% das sinapses cerebrais e em 80% das áreas envolvidas em processos cognitivos, principalmente no córtex cerebral e no hipocampo. Dentre inúmeros mecanismos fisiológicos, o glutamato tem participação no desenvolvimento neural, plasticidade sináptica, funções de aprendizado e memória. Ademais, exerce sua ação pela interação com receptores específicos nos neurônios pós-sinápticos, e o controle da neurotransmissão é feito por transportadores específicos, uma vez que o glutamato não possui uma enzima que o degrade, como ocorre com outros neurotransmissores (YOTA et al. 2019). Sob essa perspectiva, o objetivo deste estudo é evidenciar a hipótese glutamatérgica na fisiopatologia da esquizofrenia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou evidenciar a hipótese glutamatérgica na fisiopatologia da esquizofrenia. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane*



Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*, no mês de setembro de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "schizophrenia", "glutamate", "NMDAR", "dopamine", "physiopathology", em espanhol: "esquizofrenia", "glutamato", "NMDAR", "dopamina", "fisiopatologia" e em português: "esquizofrenia", "glutamato", "NMDAR", "dopamina", "fisiopatologia".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2000 a 2021, em inglês, espanhol e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português e espanhol que não tinham passado por processo de Peer-View e que não relacionassem o glutamato à fisiopatologia da esquizofrenia. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 29 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Estudos post-mortem de cérebros de pacientes esquizofrênicos demonstraram alterações na densidade de receptores glutamatérgicos no córtex pré-frontal, tálamo e lobo temporal, demonstrando que essas áreas cerebrais apresentaram ativação diminuída durante testes de performance nos pacientes (MEADOR-WOODRUFF, 2000). Além disso, demonstrou-se que pacientes com esquizofrenia apresentavam diminuição na concentração de glutamato no líquido cefalorraquidiano, achados esses que compreendem evidências da hipofunção glutamatérgica na esquizofrenia (CELOTTO et al. 2019).

A hipótese da dopamina pode ser responsável por certos aspectos da psicopatologia da esquizofrenia, especialmente os sintomas positivos (YUI et al. 200)). No entanto, com a possível exceção da clozapina, os antipsicóticos têm efeitos



desprezíveis sobre os sintomas negativos e cognitivos, os mais robustos preditores de incapacidade na esquizofrenia (LIM et al. 2016). Além disso, a atrofia cortical se correlaciona com sintomas negativos e cognitivos na esquizofrenia crônica, mas não com a gravidade da psicose. Assim, as características centrais da esquizofrenia, que são as principais responsáveis pela incapacidade persistente, estão ligadas à patologia cortical generalizada e são improváveis como consequência da simples disfunção da dopamina (COYLE et al. 2018).

Os medicamentos atuais para o tratamento da esquizofrenia – os antipsicóticos típicos e atípicos - são antagonistas do receptor D2 da dopamina com um benefício clínico satisfatório nos sintomas positivos, mas sem impacto limitado ou nenhum nos sintomas negativos da doença (ALLEN et al. 2011). Portanto, há uma necessidade urgente de melhorar a farmacoterapia dos sintomas negativos. Ao lado do sistema dopaminérgico, a neurotransmissão glutamatérgica disfuncional tem sido fortemente implicada na etiologia da esquizofrenia, particularmente uma hipofunção do N- receptor de metil-d-aspartato (NMDAR) (BORBA et al. 2017), conforme ilustrado pela Imagem 1. Como a hipofunção NMDAR está especialmente associada a sintomas negativos, o NMDAR é continuamente discutido como um alvo promissor para a introdução de novos medicamentos (YOTA et al. 2019).

Imagem 1: Estrutura do receptor N -metil-d-aspartato (NMDAR; GluN1 / GluN2). O NMDAR convencional compreende um complexo heterotetramérico de duas subunidades GluN1 e duas GluN2. ATD, domínio do terminal amino; CTD, domínio do terminal carboxi; GMS, sítio modulador de glicina; LBD, domínio de ligação ao ligando; PCP, fenciclidina; TMD, domínio transmembranar.

Fonte: Yota et al. 2019

Doses subanestésicas de antagonistas NMDAR, como fenciclidina (PCP) e cetamina, não provocam apenas efeitos psicotomiméticos que lembram sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia em voluntários saudáveis, mas também exacerba os sintomas em pacientes com esquizofrenia (BJÖRKHOLM et al. 2017). Portanto, a sinalização NMDAR reduzida pode ser uma rota única para modelar sintomas negativos remissivos de esquizofrenia (BECK et al. 2016). Assim, investigar os efeitos da cetamina em voluntários saudáveis pode ser especialmente útil para descrever os mecanismos neurofisiológicos associados aos sintomas negativos. Para ativar o NMDAR, não só a ligação do glutamato, mas também da glicina é essencial. Os

ensaios clínicos de agonistas do local da glicina (por exemplo, a própria glicina, d-serina) ou o inibidor da recaptação da glicina sarcosina em pacientes com esquizofrenia crônica relataram efeitos benéficos nos sintomas negativos da esquizofrenia (THIEBES et al. 2017).

Mismatch negativity (MMN) é um potencial auditivo relacionado a eventos (ERP) gerado quando um estímulo desviante é apresentado que difere em algumas características físicas, como duração ou frequência, de estímulos padrão repetidamente apresentados (GONZÁLEZ-MAESO et al. 2008). Amplitudes reduzidas de MMN têm se mostrado um achado robusto em pacientes com esquizofrenia em vários estudos (HOWES et al. 2015). Sugere-se que os déficits de negatividade incompatíveis, também conhecidos como sinais de erro de previsão, são particularmente graves em pacientes com esquizofrenia crônica que apresentam sintomas negativos proeminentes. Além disso, presume-se que a atividade neural subjacente ao MMN pode ser atribuída a dois conjuntos de geradores neurais (HERMAN et al. 2012).

Os geradores temporais superiores estão associados à parte da memória sensorial da detecção de mudanças, e os geradores frontais são supostamente responsáveis por desencadear uma mudança de atenção na detecção de mudanças (MENNITI et al. 2013). Além das amplitudes do MMN, a densidade da fonte de corrente (CSD) dos geradores temporais e frontais do MMN mostrou ser reduzida em pacientes com esquizofrenia em comparação com controles saudáveis. Além disso, uma redução da amplitude do MMN sugere uma associação com a neurotransmissão NMDAR glutamatérgica. Vários estudos eletrofisiológicos relataram reduções induzidas pela cetamina nas amplitudes do MMN (THIEBES et al. 2017).

Pacientes com história documentada de sintomas positivos proeminentes de esquizofrenia, mas atualmente sem apresentar sintomas positivos substanciais, foram considerados como satisfazendo os critérios da CID-10 para esquizofrenia residual se exibissem sintomas negativos apreciáveis e funções ocupacional ou social prejudicadas. A maioria dos pacientes estava recebendo medicação psicotrópica. A mediana de dose diária necessária foi calculada separadamente para antipsicóticos, estabilizadores de humor, incluindo lítio e antidepressivos (KUMAR et al. 2018).

Não foram encontradas evidências sólidas do prolongamento da latência do MMN na condição de cetamina. No entanto, uma latência atrasada do MMN é relatada



de forma menos consistente do que a redução da amplitude. Nos estudos, a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) foi usado para a investigação de sintomas semelhantes à esquizofrenia induzida por cetamina em pessoas saudáveis, embora tenha sido inicialmente projetado e validado para a avaliação de sintomas em pacientes com esquizofrenia (MATOSIN et al. 2014). No entanto, há evidências de uma semelhança nas dimensões dos sintomas entre os sintomas induzidos pela cetamina e a psicose da esquizofrenia, com a sobreposição mais consistente para o fator de sintoma negativo. Conseqüentemente, o PANSS foi usado em vários estudos recentes que investigaram sintomas semelhantes à esquizofrenia induzida por cetamina em voluntários saudáveis (THIEBES et al. 2017).

À primeira vista, os resultados com controles saudáveis parecem entrar em conflito com a conclusão de que a MMN não se correlaciona com sintomas clínicos em pacientes com esquizofrenia. Além disso, havia muitos participantes diferentes incluídos, desde pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia crônica (GAO et al. 2000). Os estudos que relataram um MMN frontal menor com maiores sintomas negativos incluíram apenas pacientes com doença crônica, enquanto estudos com pacientes com esquizofrenia no primeiro episódio relataram correlações na direção reversa (GOFF et al. 2000). Supondo que o MMN seja dependente da transmissão NMDAR, isso sugere que o papel do funcionamento do NMDAR se altera entre os diferentes estágios (KUMAR et al. 2018). Além disso, ao avaliar a média de entrevistados que não aderiram ao uso de medicamentos, aproximadamente 40%, ao considerar todas as implicações da não adesão ao portador de transtorno mental, como piora do prognóstico, crises mais frequentes e intensas, aumento do risco de tentativa de suicídio e comprometimento da qualidade de vida, conclui-se que é uma estatística preocupante (MARTÍNEZ et al. 2015).

Glutathione e glutamato foram significativamente correlacionados entre si em todas as três regiões do cérebro (JACKSON et al. 2012). Essas altas correlações são consistentes com a hipótese de uma ligação mecanicista entre os sistemas antioxidante e glutamatérgico no cérebro humano, de modo que, em condições de estado estacionário, baixos níveis de glutathione estão associados a baixos níveis de neurotransmissão glutamatérgica (MADEIRA et al. 2018). A princípio, o uso do sinal de água não suprimido como referência para a normalização do sinal do metabólito pode

introduzir correlações espúrias entre os sinais de glutatona e glutamato (STONE et al. 2007). No entanto, desde que as variações no teor de água dentro da amostra sejam muito menores do que as variações nos níveis de metabólitos, a variação compartilhada entre os sinais de metabólitos normalizados pode ser considerada como originada em grande parte da variação compartilhada nas concentrações de metabólitos (LIN et al. 2019).

Porém, ainda são poucos os estudos que exploram a associação entre amplitudes reduzidas de MMN devido à administração de cetamina e sintomas negativos induzidos por cetamina em voluntários saudáveis (UNO et al. 2019). Os resultados indicam que o surgimento de sintomas negativos em indivíduos saudáveis após a administração de cetamina está associado a alterações cerebrais, avaliadas pelo MMN (KAISER et al. 2005). Consequentemente, o MMN poderia representar potencialmente um biomarcador para sintomas negativos de esquizofrenia eliciados por funcionamento insuficiente de NMDAR (TOMAKA et al. 2017). Assim, investigar os efeitos da cetamina em indivíduos saudáveis pode ser particularmente útil para a identificação de biomarcadores que podem permitir a previsão da resposta ao tratamento a substâncias que aumentam a função de NMDAR em pacientes com esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes (THIEBES et al. 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota-se, portanto, que elucidar o circuito patológico na esquizofrenia fornece novos alvos para intervenções terapêuticas. Em primeiro lugar, dado que a desinibição da entrada dopaminérgica estriatal, que se correlaciona com a psicose, é uma consequência do aumento da produção glutamatérgica do córtex cerebral, não é surpreendente que os antipsicóticos bloqueadores de D2R tenham pouco impacto sobre os sintomas negativos e cognitivos determinados corticamente. Em segundo lugar, estudos pré-clínicos com um modelo genético de esquizofrenia indicam que restaurar a função NMDAR corrigindo déficits de D-serina ou aumentando a responsividade NMDAR com um mGlu 5PAM reverte a patologia do tipo esquizofrênica.

Uma série de evidências sugere o envolvimento dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA na esquizofrenia, bem como que antagonistas do receptor NMDA causam



um quadro clínico que muito se assemelha à esquizofrenia, incluindo sintomas positivos, negativos e desagregação do pensamento. Ensaios clínicos com agentes glicinérgicos (co-agonistas NMDA) associados a antipsicóticos têm demonstrado eficácia no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia. Estes achados são a base da hipótese de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia. É necessário o esclarecimento desta hipótese in vivo em pacientes com esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, J. A., et al. Descoberta de ligantes D2 de dopamina polarizados por β -arrestina para sondar as vias de transdução de sinal essenciais para a eficácia antipsicótica. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 108, n. 8, p. 18488–18493, 2011.
- BECK, K., et al. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recente clinical studies. **Revist Psychopharmacology**, v. 233, n. 1, p. 2425-2428, 2016.
- BJÖRKHOLM, C., et al. O novo antipsicótico brexpiprazol, sozinho e em combinação com escitalopram, facilita a transmissão glutamatérgica pré-frontal por meio de um mecanismo dependente do receptor D1 da dopamina. **Neuropsychopharmacol.**, v. 27, n. 8, p. 411–417, 2017.
- BORBA, L. O., et al. Adesão do portador de transtorno mental à terapêutica medicamentosa no tratamento em saúde mental. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, v. 52, n. 3, p. 1-10, 2017.
- CELOTTO, A. C., et al. Participação dos receptores metabotrópicos de glutamato e da via de sinalização por óxido nítrico no desenvolvimento da esquizofrenia. **Manuscripta Médica**, v. 2, n. 3, p. 1-15, 2019.
- COYLE, J. T., et al. O papel da serina racemase na fisiopatologia das doenças cerebrais. **Adv. Pharmacol.**, v. 82, n. 8, p. 35 – 56, 2018.
- DIAS, P., et al. Bem-estar, qualidade de vida e esperança em cuidadores familiares de pessoas com esquizofrenia. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, v. 17, n. 23, p. 23-30, 2020.
- GAO, X. M., et al. CA ionotrópicos receptores de glutamato e expressão de *N*-metil-*D* subunidades do receptor aspartato em sub-regiões do hipocampo humano: Efeitos da esquizofrenia. **J. Psychiatry**, v. 157, n. 5, p. 1141-1149, 2000.
- GOFF, D. C., et al. (2000). Glutamate receptores em esquizofrenia e drogas antipsicóticas. Em receptores de neurotransmissores em ações de medicamentos antipsicóticos. **Lidow**, v. 4, n. 8, p. 126–141, 2000.

- GONZÁLEZ-MAESO, J., et al. Identificação de um complexo receptor de serotonina / glutamato implicado na psicose. **Nature**, v. 452, n. 8, p. 93–97, 2008.
- HERMAN, E. J. J., et al. Metabotropic glutamate receptors for new treatment in esquizofrenia. **Handb. Exp. Pharmacol.**, v. 8, n. 11, p. 297–365, 2012.
- HOWES, O., et al. Glutamate and dopamine in schizophrenia: na update for the 21 century. **Journal Psychopharmacol**, v. 29, n. 2, p. 97-115, 2015.
- JACKSON, J., et al. Uma dieta sem glúten em pessoas com esquizofrenia e anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-gliadina. **Esquizofr. Res.**, v. 140, n. 7, p. 262-263, 2012.
- KAISER, L. G., et al. Age-related glutamate and glutamine concentração changes in normal human brain: 1H MR espectroscopy study at 4 T. **Neurobiol. Envelhecimento**, v. 26, n. 8, p. 665-672, 2005.
- KUMAR, J., et al. Glutamina e glutamato na esquizofrenia. **Revista Psiquiatria Molecular**, v. 25, n. 1, p. 873-882, 2018.
- LARUELLE, M., et al. Schizophrenia: From dopaminergic to glutamatérgic intervenções. **Curr. Opiniões Pharmacol.**, v. 14, n. 8, p. 97–102, 2014.
- LIM, J. et al. A relação entre subdomínios de sintomas negativos e cognição. **Psychol. Med.**, v. 46, n. 4, p. 2169 – 2177, 2016.
- LIN, C. H., et al. Early Identification and Intervention of Schizophrenia: Insight from Hypotheses of Glutamate Dysfunction and Oxidative Stress. **Revist Frontiers in Psychiatry**, v. 27, n. 10, p. 1-9, 2019.
- MADEIRA, C., et al. Níveis de glutamato e glutamina no sangue no início recente e na esquizofrenia crônica. **Revista Fronteiras em Psiquiatria**, v. 9, n. 17, p. 1-8, 2018.
- MARTÍNEZ, C. J., et al. Propuesta de un modelo de respuesta de los delírios esquizofrénicos a los antipsicóticos. **Revista Associação Espanhola de Neuropsiquiatria**, v. 36, n. 12, p. 15-28, 2015.
- MATOSIN, N., et al. Receptor de glutamato metabotrópico mGluR2 / 3 e mGluR5 ligando-se ao córtex cingulado anterior em depressão psicótica e não psicótica, transtorno bipolar e esquizofrenia: implicações para novas terapêuticas baseadas em mGluR. **J. Psychiatry Neurosci.**, v. 39, n. 8, p. 407–416, 2014.
- MEADOR-WOODRUFF, J. H. Healy, expressão do receptor DJ Glutamato no cérebro esquizofrênico. **Brain Res. Brain Res. Rev.**, v. 31, n. 8, p. 288–294, 2000.
- MENNITI, F. S., et al. Volkman, RA Allosteric modulators for the treatment of esquizofrenia: Targeting glutamatérgic networks. **Curr. Principal. Med. Chem.**, v. 13, n. 4, p. 26–54, 2013.



- STEPNICKI, P., et al. Conceitos e tratamentos atuais da esquizofrenia. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 1-9, 2018.
- STONE, J. M., et al. Glutamato e desregulação da dopamina na esquizofrenia – A síntese e revisão seletiva. **J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.**, v. 21, n. 8, p. 440–452, 2007.
- THIEBES, S., et al. Glutamatergic deficit and negative schizophrenia type: new evidence of incompatible and ketamine-induced negative changes in healthy men. **Journal Psychiatry Neuroscience**, v. 42, n. 4, p. 273-283, 2017.
- TOMAKA, J., et al. Gluten-related transtornos e esquizofrenia-potencial linking engines, diagnostic andapeutic challenge. **Curr. Probl. Psychiatry.**, v. 18, n. 7, p. 9–24, 2017.
- UNO, Y., et al. Glutamate hypothesis in schizophrenia. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 73, n. 11, p. 204-215, 2019.
- YUI, K., et al. Estudos de psicose por anfetamina ou metanfetamina no Japão: Relação da psicose por metanfetamina com a esquizofrenia. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 914, n. 33, p. 1 – 12, 2000.



EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE HANSENÍASE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

HEALTH EDUCATION ABOUT LEPROSY: AN EXPERIENCE REPORT

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-16

Carolinne Sousa Dourado¹
 Giovanna Azevedo Gomes¹
 Juan Carlos Silva de Sousa¹
 Sueli de Souza Costa²
 Suzana Patricia Santos Rodrigues¹

¹ Graduando(a) do curso de medicina, da Universidade Federal do Maranhão- UFMA

² Doutora em Ciências Odontológicas; Mestre em Odontologia; Docente da UFMA

RESUMO

A educação em saúde é crucial para prevenção de doenças. Diante disso, foi criado o projeto de extensão “Educação em saúde: Promoção da saúde para melhora da qualidade de vida da comunidade”, que visa melhorias da população de Pinheiro, no Maranhão, por meio de ações educativas. O foco deste estudo é discorrer sobre experiências vividas pelos estudantes de medicina da UFMA nesse projeto. O método utilizado foi o estudo descritivo do tipo relato de experiência sobre a intervenção educativa nos usuários das Unidades Básicas de Saúde e junto aos moradores do município. Esse projeto é composto por 25 discentes e uma docente com abordagem, no mês de junho/2022, sobre a hanseníase, doença prevalente na região. Ao finalizar as atividades produzidas, foi visto um resultado positivo, pois foi notório uma melhor compreensão do assunto pela população, devido às ações realizadas pelos alunos; também foi visto o entusiasmo dos agentes comunitários de saúde durante o treinamento, pois puderam atualizar seus conhecimentos e melhorar a capacidade de identificar e mapear o problema, atividade relevante na profissão. Ressalta-se a persistência da doença na região, pois segundo o Boletim epidemiológico sobre a hanseníase, houve um aumento de novos casos da doença em mais de 15%. Assim, fica claro que as ações educativas devem ser incentivadas, pois as informações sobre a hanseníase transmitidas de maneira clara são bem

recebidas pela população, demonstrando êxito no processo educação-saúde, além de proporcionar vivência aos estudantes fora do Campus, o que torna essencial para sua formação acadêmica, profissional e pessoal.

Palavras-chave: Educação em saúde. Relato de experiência. Hanseníase. Prevenção primária. Promoção da saúde.

ABSTRACT

Health education is crucial for disease prevention. Therefore, the extension project “Health education: Health promotion to improve the community's quality of life” was created, which aims to improve the population of Pinheiro, in Maranhão, through educational actions. The focus of this study is to discuss the experiences lived by UFMA medical students in this project. The method used was the descriptive study of the experience report type on the educational intervention in the users of the Basic Health Units and with the residents of the municipality. This project is composed of 25 students and a teacher with an approach, in June/2022, on leprosy, a prevalent disease in the region. At the end of the activities produced, a positive result was seen, as a better understanding of the subject by the population was evident, due to the actions carried out by the students; the enthusiasm of community health agents during the training was also seen, as they were able to update their knowledge and



improve their ability to identify and map the problem, a relevant activity in the profession. The persistence of the disease in the region is noteworthy, as according to the Epidemiological Bulletin on leprosy, there was an increase in new cases of the disease by more than 15%. Thus, it is clear that educational actions must be encouraged, as information about leprosy transmitted clearly is well received by the

population, demonstrating success in the education-health process, in addition to providing students with experience outside the campus, which makes it essential for their academic, professional and personal training.

Keywords: Health education. Experience report. Leprosy. Primary prevention. Health promotion.

1. INTRODUÇÃO

Segundo Oliveira e Gonçalves (2004, p. 761), a educação em saúde deve ser um ponto crucial para a prevenção de doenças relevantes e constantes no cenário de saúde vigente. Mais importante, tal conduta deve estar atrelada a um desejo genuíno pela melhoria das condições de vida da população local.

A partir desse ponto de vista, o projeto "Educação em Saúde da Família", desenvolvido pelo curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), campus Pinheiro, tem como propósito a construção de uma comunidade bem-informada no quesito saúde, tendo em vista o conhecimento básico na prevenção e combate a doenças comuns no meio social, como hanseníase, tuberculose e doenças parasitárias, por exemplo, além de garantir uma maior inclusão e igualdade para a sociedade, observando e atendendo à realidade de cada indivíduo e de cada comunidade.

Ademais, de acordo com Barbosa *et al.* (2009, p. 4) e Martins (2019, p. 3), as informações educativas não devem ser repassadas de maneira vertical, ou seja, o profissional da saúde não deve repassar o conhecimento da mesma maneira que se tem entendimento, pois é necessário que haja a troca de informações e conhecimentos por meio do diálogo, além de envolver diferentes profissionais, de diferentes áreas, de modo que aquele profissional entenda a realidade do indivíduo e do grupo comunitário, compreenda as suas condições de vida, para se ter como fim a conciliação de aprendizagens de forma ativa e a cooperação de toda a comunidade.

Ademais, as ações de saúde não dependem apenas dos profissionais que possuem o conhecimento técnico e científico, mas também da participação comunitária (BARBOSA *et al.*, 2009, p. 4). Além disso, a educação em saúde é o resultado de qualquer



combinação de experiências de aprendizagem delineadas, com vistas a facilitar ações voluntárias condizentes com a saúde (FERREIRA *et al.*, 2017, p. 27). Ainda, através da educação em saúde há a criação de vínculos que irão aumentar a confiança entre a população e o profissional (BRAGA *et al.*, 2021, p. 191).

De acordo com o Ministério da Saúde (2007, p. 22 e 47), na Política Nacional de Atenção Básica, é dever da Atenção Primária atuar no território e desenvolver ações tendo como foco a prevenção e resolução de problemas de saúde na companhia da população local, além de que, também, é papel do médico participar de forma ativa no desenvolvimento educacional contínuo de Agentes Comunitários de Saúde (ACS).

Com isso, este artigo expõe a experiência do projeto Educação e Saúde da Família sobre a Hanseníase, sendo esta prática vantajosa não só pela democratização do conhecimento, mas também pela ação positiva quanto ao contato e ao diálogo entre discentes, profissionais da saúde e população, de forma a abrir espaço para esclarecer dúvidas e desenvolver discussões. Tal projeto tem como finalidade levar à sociedade e aos profissionais de saúde, da cidade de Pinheiro-MA, informações e conhecimentos sobre doenças relevantes no cenário de saúde atual, como a hanseníase, de modo a elucidar a forma de transmissão em que se ocorre, os principais sintomas causados por esta doença, o tratamento e as formas de prevenção, para que os profissionais e a comunidade estejam mais capacitados para o combate a patologias desse tipo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo relato de experiência, que visa à descrição das ações e práticas desenvolvidas no ano de 2022 pelo projeto de extensão intitulado “Educação em saúde: Promoção da saúde para melhora da qualidade de vida da comunidade”, na ação abordando hanseníase, desenvolvida por 25 discentes e 1 docente do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, no município de Pinheiro (MA).

Esse projeto reúne um conjunto de ações focadas na prevenção primária de doenças e foi realizado pelos acadêmicos de medicina nas seguintes localidades: UBSs (25 unidades no município), Centro de Especialidades Médicas de Pinheiro (CEMP), escolas, praças públicas, feira municipal e sala de espera de hospitais.



Uma das ações promovidas pelo projeto abordou a temática da hanseníase, durante o período de 30 dias. A atividade de educação em saúde sobre o tema hanseníase, que consistiu em uma roda de conversa com a comunidade seguida de treinamento direcionado para os Agentes Comunitários de Saúde (ACSs), foi praticada em dois momentos.

Primeiramente, foram distribuídos folders para os frequentadores da UBS, sendo que tais folders abordaram o tema de maneira simples e objetiva, informando e sensibilizando a população sobre a definição, os fatores de risco, transmissão, sinais/sintomas e a profilaxia, em linguagem de fácil compreensão. Além disso, após a distribuição do material, houve espaço para compartilhamento de informações e esclarecimento de dúvidas realizado pelos estudantes de medicina com o público.

Em um segundo momento, realizou-se o treinamento para os ACSs sobre a temática da hanseníase, no qual ocorreu a entrega de folders elaborados para estes profissionais, com linguagem adaptada e técnica. Assim, durante o treinamento, foram contemplados de maneira técnica não só os tópicos abordados com a comunidade, mas também a importância da identificação precoce dos sinais e sintomas da hanseníase na Atenção Primária à Saúde, dando ênfase para a procura de manchas suspeitas na pele, sendo que os casos identificados como suspeitos devem ser encaminhados para atendimento médico. Ainda, foram discutidas as obrigações deste grupo de profissionais na abordagem desta patologia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As ações educativas realizadas na comunidade e nas Unidades Básicas de Saúde, de fato, trouxeram um resultado satisfatório. A observação nesses locais durante a aplicação do Projeto de Educação em Saúde envolvendo a hanseníase possibilitou o vislumbre de uma maior compreensão sobre o assunto.

Tornou-se cognoscível, no decorrer das visitas técnicas em moldes de treinamento, a disposição e entusiasmo dos Agentes Comunitários de Saúde em relembrar e atualizar seus conhecimentos sobre essa doença infecciosa quanto à forma de contaminação, identificação, prevenção, tratamentos e sinais e sintomas - este último decerto essencial para o trabalho dos ACSs, que consiste em identificar um



problema, mapear os afetados e interligar a comunidade à atenção básica de saúde e à rede pública.

O direcionamento da Educação em Saúde, dentro das Unidades Básicas de Saúde, para os ACS foi uma experiência rica, com troca de vivências dentro da região dos agentes envolvidos. Nesses encontros, também houve esclarecimento de dúvidas, principalmente sobre a contaminação e tratamento, e, inclusive, conversas sobre casos que ocorreram na área.

Os relatos sobre os casos fornecidos pelos agentes foram essencialmente importantes, pois permitiu uma visão da perseverança dessa doença - que é tratável e cuja transmissão mediante tratamento é mínima.

Não obstante, segundo o Boletim Epidemiológico sobre a Hanseníase (2022) - cuja fonte foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan/SVS/MS) -, os dados preliminares de 2021 mostraram que os números de novos casos de hanseníase por 100.000 habitantes são de 15.155, sendo que desses 6.648 estão no Nordeste e 1.658 no Estado do Maranhão (BRASIL, 2022).

Vale ressaltar que, ainda segundo o Boletim Epidemiológico de Hanseníase 2022, o Maranhão foi o segundo em novas ocorrências da doença, de 2016 a 2020, com 14.658 casos (BRASIL, 2022). O estado nordestino ficou atrás apenas de Mato Grosso com 17.738 em quantitativo. Tais dados permitem compreender que essa doença ainda é uma realidade comum maranhense e, conseqüentemente, dos seus municípios. Esse cenário demonstra a necessidade de um direcionamento de políticas públicas para o combate dessa endemia, bem como a educação em saúde para profissionais e comunidade, a fim de minimizar o surgimento de novos casos e proporcionar um maior controle da doença.

Quanto à população, a experiência de trabalho foi menos técnica do que com os agentes comunitários, pois é evidente que a ação voltada para ambos os públicos precisa ser abordada de formas diferentes; entretanto, sem perder a qualidade educativa do projeto. Dessa forma, tanto o linguajar oral quanto os folders para a comunidade, ainda que a abordagem fosse mais simples, porém continham todas as informações relevantes para um bom caráter informativo.

Dessa forma, foi possível transmitir o conhecimento sobre essa doença como, por exemplo, seu caráter infeccioso de origem bacteriana, o compartilhamento de



informações sobre os achados cutâneos que permitissem uma noção de identificação - como manchas e lesões de característica indolor e com perda de sensibilidade -, a propagação de que a doença possui uma cura e que seu tratamento é acessível através do uso de antibióticos específicos, por um período de 6 a 12 meses, fornecido pelo SUS (BRASIL, 2002).

A população alcançada se mostrou receptiva e curiosa em relação à temática, apesar de que, de início, não soubesse com exatidão do que se tratava o tema, haja vista que, em uma visão geral, essa doença é mais conhecida na linguagem popular como “lepra” - ao passo que “hanseníase” se mostrou, durante a experiência, um vocativo de maior reconhecimento para os profissionais da saúde. Porém, durante o exercício da atividade educativa, o novo termo foi introduzido (e o antigo esclarecido), as dúvidas foram sanadas e essa doença foi explorada objetivamente com todos os ouvintes encontrados dentro das Unidades Básicas de Saúde.

A partir dos esclarecimentos feitos e informações obtidas durante a ação voltada à comunidade, foi visível uma maior preocupação dos indivíduos com o tema, inclusive, alguns casos, dentre os presentes na atividade educativa, puderam ser considerados suspeitos, o que incentivou a procura dessas pessoas pelos alunos. Com isso, os quadros suspeitos foram repassados aos Agentes Comunitários de Saúde para que fossem encaminhados a consultas na Rede de Atenção Básica.

Tal experiência fomentou uma maior compreensão da realidade da população pinheirense e da rotina dentro das Unidades Básicas de Saúde. Nesse sentido, os alunos envolvidos têm aprendido muito com cada atividade oportunizada pelo Projeto de Educação à Saúde e pela Universidade Federal do Maranhão. Além disso, o contato vivenciado foi primordial para a formação acadêmica e médica dos discentes presentes, cuja intenção é atuar na promoção da saúde e também devolver o conhecimento assimilado à comunidade.

Portanto, com as informações simples e concisas compartilhadas à comunidade, acredita-se que o Projeto de Educação em Saúde cumpriu o papel de em trazer o assunto da hanseníase e abordá-la eficazmente para a comunidade e os Agentes Comunitários, de atuar como uma importante vertente à prevenção e auxiliar na melhoria das condições de vida e de saúde das populações, assim como também de incentivar a população a buscar ajuda médica caso haja suspeitas.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas atividades desenvolvidas sobre educação em saúde, pode perceber que as intervenções feitas pelos estudantes foram de grande valia, pois ao transmitir as informações com conhecimento prévio, tal qual adquirido por meio de treinamento com aulas expositivas, entre os próprios alunos, no mês que foi abordado o tema sobre hanseníase foi notório como a população absorvia o conhecimento, além da interação por meio de dúvidas e relatos pessoais. Notou-se a necessidade de conhecimento para auxiliarem no tratamento e na convivência com pessoas com hanseníase, uma vez que essa patologia tem um estigma negativo.

Os projetos de extensão relacionados à educação em saúde tem um impacto relevante, pois contribuem para transformar a sociedade por levar informações de fácil acesso para a comunidade e treinamento aos ACSs para que sejam capazes de identificar, prevenir e consequentemente minimizar os casos de doenças na região. Além disso, as ações educativas têm grande importância no que tange a subnotificação de doenças, pois sabendo identificar as doenças, pode-se antecipar as medidas cabíveis e assim trazer uma melhor qualidade de vida aos envolvidos, com destaque essencialmente na prevenção.

Sobre os extensionistas, passar por essa experiência teve impacto positivo, pois o estudante teve a vivência de preparar aulas sobre doenças recorrentes na região e se preparar para abordagens de transmitir as informações de maneira diferente para cada público-alvo. Além do compromisso com o projeto, o estudante pode participar de diversas situações, como falar em público, abordar pessoas na rua e saber se comunicar em várias situações, desde a formal até a mais informal, fato que é imprescindível para a formação acadêmica, profissional e pessoal do futuro médico, haja vista que a comunicação é tão importante quanto saber curar. Assim, salienta-se a continuidade e a necessidade da educação em saúde como forma de promoção e prevenção em saúde.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, L. A. et al. A educação em saúde como instrumento na prevenção de parasitoses. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 22, n. 4, p. 272-278, 2009. Disponível em:



<<https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/1048/2284>>. Acesso em: 16 agosto 2022.

BRAGA, K. L. et al. Revisão integrativa: experiências exitosas em educação em saúde. **Revista Conhecimento em Ação**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, Jan/Jun 2021. Disponível em: <<https://revistas.ufrj.br/index.php/rca/article/view/41415/24049>>. Acesso em: 20 agosto 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da Hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica. Departamento de Atenção à Saúde. **Política Nacional de Atenção Básica**. 4. ed. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2007. 68p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série E. Legislação em Saúde)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase 2022**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

FERREIRA, L. R. M. et al. Educação em saúde: relato de experiência do projeto de extensão universitário “Prevenção das doenças infecciosas bacterianas e ectoparasitoses”. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, João Pessoa, PB, v. 15, n. 2, p. 27-30, 2017. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/EDUCA---O-E-SA--DE-PRONTO.pdf>. Acesso em: 16 agosto 2022.

MARTINS, I. Educação em Ciências e Educação em Saúde: breves apontamentos sobre histórias, práticas e possibilidades de articulação. **Ciência & Educação**, Bauru, v. 25, n. 2, p. 269-275, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ciedu/a/RV6KN5nv65kFxRcdNM9SrxN/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 20 agosto 2022.

OLIVEIRA, H. M.; GONÇALVES, M. J. F. Educação em saúde: uma experiência transformadora. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 57, n. 6, p. 761-763, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/reben/v57n6/a28.pdf>>. Acesso em: 16 agosto 2022.

(Número Especial, Janeiro de 2022). Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/boletim-epidemiologico-de-hanseníase-2022>>.



TÓPICOS EM ENFERMAGEM

POTENCIALIDADES DO ENFERMEIRO NO CUIDADO EM SAÚDE MENTAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE

POTENTIALITIES OF NURSES IN MENTAL HEALTH CARE IN PRIMARY HEALTH CARE

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-17

Alessandra Floriano da Silva Oliveira ¹
Láercio Fabrício Alves ²
Renato Corrales Nogueira ²
Denise Cristina Matheiski Alkmim ²
Andréia de Campos Vieira Nogueira ²
Kayo Augusto Salandin Pacher ²
Italo Frizo ²

¹ Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

² Professor, Mestre - Tatui-Faesb.

RESUMO

Podemos considerar o enfermeiro como um profissional líder e capacitado para o cuidado da saúde mental da população. O tema saúde mental é pouco habituado à discussão devido ao grande preconceito pelo assunto, no entanto múltiplas situações podem colocar em risco a saúde mental de um cidadão como: rápidas mudanças sociais, trabalhos estressantes, discriminação de gênero, exclusão social, estilo de vida não saudável, violência e violação dos direitos humanos. Este estudo tem como objetivo identificar as potencialidades do enfermeiro quanto ao cuidado em saúde mental dos pacientes psiquiátricos. Este estudo foi baseado na revisão minuciosa da literatura, no qual trouxe como resultado que mesmo que haja desinteresse na atenção básica, o enfermeiro da unidade é responsável tanto quando ao do serviço especializado em psiquiatria. Portanto devemos tratar a área de atuação da psiquiatria com respeito, responsabilidade, seriedade e sem preconceito pré estabelecido, sempre em busca de melhoria e qualidade assistencial.

Palavras-chave: Saúde mental. Enfermagem. Atenção Primária em Saúde

ABSTRACT

We can consider the nurse as a professional leader and capable of caring for the mental health of the population. The topic of mental health is little used to the discussion due to the great prejudice for the subject, however multiple situations can put a citizen's mental health at risk, such as: rapid social changes, stressful jobs, gender discrimination, social exclusion, non-lifestyle health, violence and violation of human rights. This study aims to identify the potential of nurses regarding mental health care for psychiatric patients. This study was based on a thorough literature review, which resulted in the fact that even if there is lack of interest in primary care, the unit's nurse is responsible as much as that of the specialized psychiatric service. Therefore, we must treat the field of psychiatry with respect, responsibility, seriousness and without pre-established prejudice, always seeking improvement and quality of care.

Keywords: Mental health. Nursing. Primary Health Care

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Relatório da Organização Mundial de Saúde (2006), no mundo há uma população grande de pessoas com transtornos mentais na sociedade que possuem um papel essencial na produtividade. Cerca de 10.000 indivíduos na mesma situação trabalham e produzem em empresas criadas para uma oportunidade de emprego.

Os transtornos mentais que possuem uma grande demanda atualmente são os Transtornos Depressivos. A Depressão é um transtorno mental mais frequente, há estimativas que em todo o mundo há mais de 300 milhões de pessoas de todas as faixas etárias que estão em sofrimento pela doença. As mulheres são mais afetadas que homens e a depressão pode incapacitar e levar os indivíduos nos casos mais graves ao suicídio. (OPAS, 2021)

Segundo dados da OPAS, 2021 cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano, sendo a segunda causa de morte entre pessoas com a idade entre 15 e 29 anos. Para combater a mesma, existem tratamentos, medicamentos ou psicológicos, porém muitas mortes são registradas.

O cuidado de pacientes com sofrimento mental é de extrema importância na Atenção Primária a Saúde (APS), para acolher o paciente o profissional necessita de uma postura ética em relação ao usuário e o seu sofrimento para uma escuta de qualidade e ampla conforme o conceito de integralidade. (JUNIOR; TOBIAS; TEIXEIRA, 2019)

O Sistema Único de Saúde (SUS) possibilita acesso aos usuários da Atenção Primária a Saúde (APS), inclusive daqueles que necessitam de cuidado na saúde mental e as ações realizadas por profissionais tornam o vínculo e a proximidade com os usuários mais fortes, fazendo com que se saiba geograficamente em qual lugar da comunidade aquele paciente mora, a sua história de vida e o seu contexto social inserido. (JUNIOR; TOBIAS; TEIXEIRA, 2019 apud BRASIL, 2013).

Através do SUS, os encaminhamentos são realizados de médicos para médicos da Unidade Básica de Saúde (UBS) para o Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) e uma triagem de escuta é feita na Atenção Primária para que essa ocorrência seja identificada e encaminhada corretamente. De acordo com a fase histórica, os pacientes psiquiátricos que necessitavam de tratamento eram excluídos da sociedade e encaminhados para o manicômio, após o ano de 2001 essa realidade começa a mudar, através da Lei nº

10.216 onde houve o modelo assistencial em saúde mental no país, com os ideais do modelo psicossocial. Um contexto diferente possibilitando acolhimento, espaços de sociabilidade, cuidado e apoio entre a comunidade e a atenção primária. (BORBA, 2017, SANTIAGO; YASUI, 2015)

A assistência não se limita em cuidar somente de pacientes com transtornos mentais, mas como também dos usuários de crack, álcool e outras drogas, dando ênfase ao Centro de Atenção Psicossocial -CAPS- órgão responsável para que esse cuidado seja realizado. (BORBA et. Al, 2017 apud MINISTERIO DA SAUDE, 2016)

Nesse contexto surgiu a estratégia institucional conhecida como (AP) Apoio Matricial. Matricialmente ou apoio matricial é um modo novo de produzir saúde entre duas ou mais equipes, pode ser denominado de um processo de construção compartilhada que criam intervenções pedagógico-terapêutico para o paciente. Os sistemas de saúde SUS e CAPS se organizam de forma hierárquica, com diferentes autoridades entre quem encaminha um caso e quem recebe, havendo ao ser encaminhado transferência de responsabilidade. (JUNIOR; TOBIAS; TEIXEIRA, 2019)

Portanto, a profissão que possui vínculo presente com o usuário é a enfermagem possibilitando contato mais próximo no matricialmente tanto na Atenção Primária ou no CAPS é o enfermeiro.

Sobre o profissional enfermeiro Corrêa (2017), defendem que:

[...]vale destacar o enfermeiro como profissional essencial do Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS), pois possuem um desenvolvimento geral, e compreende que as situações do dia a dia dependem do relacionamento enfermeiro/cliente entendendo que a enfermagem psiquiátrica se diferencia dos outros, por trabalhar em prol de pacientes “especiais”.

Nos dias atuais a mente não é separada da saúde física, pois um dos conceitos da OMS sobre saúde é: “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a mera ausência de doença ou enfermidade”. Sendo assim, múltiplas situações podem colocar em risco a saúde mental de um cidadão, rápidas mudanças sociais, trabalhos estressantes, discriminação de gênero, exclusão social, estilo de vida não saudável, violência e violação dos direitos humanos. (OPAS, 2016).

O Sistema Único de Saúde (SUS) possibilita acesso aos usuários da Atenção Primária a Saúde (APS), inclusive daqueles que necessitam de cuidado na saúde mental e as ações realizadas por profissionais tornam o vínculo e a proximidade com os usuários

mais forte, fazendo com que se saiba geograficamente em qual lugar da comunidade aquele paciente mora, a sua história de vida e o seu contexto social inserido. (JUNIOR; TOBIAS; TEIXEIRA, 2019 apud MINISTERIO DA SAUDE, 2013)

Portanto, a profissão que possui vínculo presente com o usuário é a enfermagem possibilitando contato mais próximo no matricialmente, seleção e encaminhamento dos usuários ao serviço especializado de atenção psicossocial.

Objetivo deste trabalho foi identificar as potencialidades do enfermeiro quanto ao cuidado em saúde mental dos pacientes psiquiátricos, identificar as principais dificuldades do enfermeiro de atenção básica para o cuidado em saúde mental, levantar as principais demandas em saúde mental para o enfermeiro na atenção básica, buscar as possibilidades para intervir para o aprimoramento do enfermeiro no cuidado em saúde mental.

2. MATERIAL E MÉTODO

Como método de pesquisa será realizada uma pesquisa qualitativa e descritiva, bibliográfica a partir da abordagem de revisão integrativa da literatura.

A Revisão Bibliográfica corresponde a reorganização de matérias expostas ou debatidas por outros autores, de modo a realizar uma síntese do explanado e uma comparação com outras obras que sigam o mesmo percurso de pesquisa. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A Revisão Integrativa de literatura é composta por seis etapas. A primeira etapa consiste na identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa. A segunda etapa é a elaboração para inclusão e exclusão dos estudos/ amostragem ou busca na literatura. A terceira etapa consiste na definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos. A quarta etapa consiste na avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa. A quinta etapa é definida pela interpretação dos resultados e a sexta etapa é a apresentação de revisão e síntese do conhecimento. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

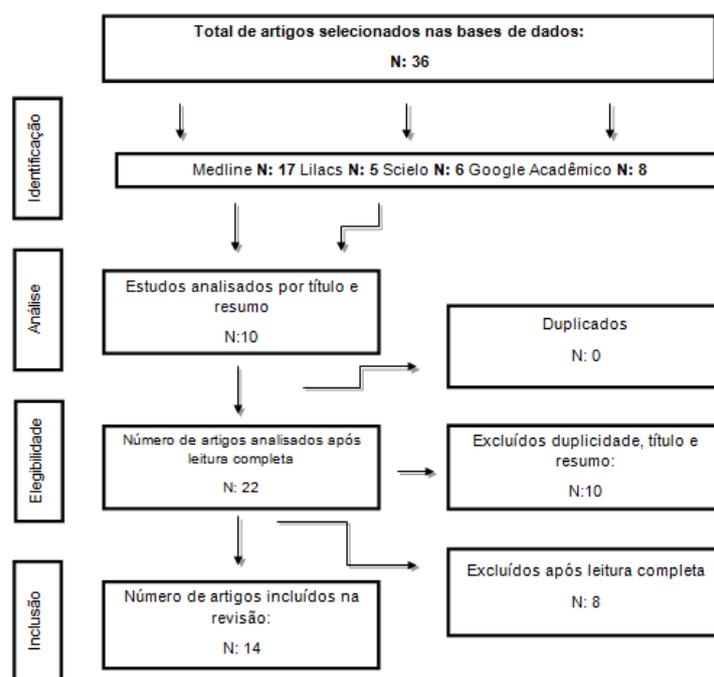
O estudo será realizado por meio de busca on-line com levantamento bibliográfico de produções científicas, tanto na literatura nacional como internacional, no período de 2008 a 2021, disponíveis na Scielo, Lilacs, Medline e Google Acadêmico.



A pesquisa será realizada utilizando os descritores: saúde mental na atenção primária, saúde mental, saúde pública e saúde mental no brasil, serviços de saúde mental

Dessa forma, o presente estudo pretende responder a seguinte pergunta: Quais as potencialidades do enfermeiro no atendimento ao paciente da saúde mental?

Os estudos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos, com isso chegou-se à amostra final depois da leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados. Onde foram selecionados 36 artigos, sendo 17 na Medline, 5 na Lilacs, 6 na Scielo e 8 no Google Acadêmico. Abaixo o fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão bibliográfica de acordo com o método PRISMA.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

No geral, a maioria dos estudos conforme mostra o quadro 1, revelam a necessidade de melhor formação profissional no âmbito da saúde mental para os profissionais da saúde, expõe também a excessiva prescrição de medicamentos para o tratamento de transtornos mentais, além de salientar que o enfermeiro contribui com o apoio matricial à medida que atua na inclusão dos núcleos junto às equipes, no exercício do gerenciamento e da liderança, do cuidado compartilhado e na mediação das ações de saúde mental no território.

4. DISCUSSÃO

Na sociedade atual, inúmeras pesquisas e debates vêm crescendo com o tema saúde mental, devido o aumento de pessoas que vem apresentando essa demanda nos consultórios, ambulatorios e Unidades Básicas de Saúde. Alguns fatores etiológicos desse sofrimento são: sociais, biológicos, psicopatológicos, uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas, questões econômicas e financeiras. (JUNIOR; TOBIAS; TEIXEIRA, 2019).

Nos dias atuais a mente não é separada da saúde física, pois um dos conceitos da OMS sobre saúde é: “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a mera ausência de doença ou enfermidade”. Sendo assim, múltiplas situações podem colocar em risco a saúde mental de um cidadão, rápidas mudanças sociais, trabalhos estressantes, discriminação de gênero, exclusão social, estilo de vida não saudável, violência e violação dos direitos humanos. (OPAS, 2016). Pensando na saúde mental, foi instituído dia 10 de outubro no ano de 1992, pela Federação Mundial de Saúde Mental o dia celebrado do tema. (IRMANDADE, 2018).

Os transtornos mentais acompanham a história desde séculos, algumas histórias da bíblia, por exemplo, contemplam momentos depressivos e poemas gregos. É imprescindível ressaltar que transtornos mentais são doenças como outras e necessitam serem tratadas com grande chance de cura em alguns casos e devemos evitar o preconceito. (IRMANDADE, 2018).

Estudos afirmam que o sofrimento psíquico acontece desde a infância até a adolescência e a promoção em saúde (PS) traz um fortalecimento dentro das políticas públicas. (SOUZA, 2021).

No cenário atual devido a pandemia do Covid-19 trazer consequências para a saúde mental da população, quanto mais rápido se oferece apoio emocional menor é a chance de desenvolver transtorno mental em época pandêmica. (LIMA, 2021 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

4.1. ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE

A Atenção Primária a saúde (APS) trata-se do primeiro nível de atenção em saúde, pode ser definida como múltiplas ações de saúde para a população ou para o indivíduo. Seguindo de ações como promoção em saúde, proteção da saúde, prevenção

de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação e entre outros atendendo de forma integral na saúde do coletivo, é a porta de entrada principal do SUS onde se comunica com toda a sua rede, obedecendo aos princípios do SUS: universalidade, equidade e integralidade. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020).

Conforme o relatório sobre Saúde Mental da Organização Mundial de Saúde-OMS (2006), os transtornos mentais e comportamentais na Atenção Básica são muito frequentes, alguns estudos epidemiológicos foram desenvolvidos na Atenção Básica (AB) e evidenciaram em um instrumento muito utilizado na Instituição: a triagem e os diagnósticos clínicos por profissionais ou entrevistas para o diagnóstico psiquiátrico mostrando através dos instrumentos que existe uma grande demanda dos pacientes de saúde mental na AB. (AREND; GABBI; CASAROTTO, 2017 apud OMS 2006).

A equipe da Atenção Básica deve ser formada por médicos (preferencialmente da especialidade medicina da família): ginecologistas, psiquiatras, fisioterapeutas, psicólogo, enfermeiro, auxiliar e/ou técnico de enfermagem, agentes comunitários de saúde, equipe de limpeza, recepcionista e cirurgião dentista (preferencialmente especialista em saúde da família) e auxiliar e/ou técnico em saúde bucal. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2019).

Em muitos casos o usuário não consegue vaga no CAPS e acaba se submetendo a uma tentativa para passar na Unidade Básica de Saúde, no entanto não é sempre que possui médico na Unidade, porém a relação entre o profissional e o usuário muitas vezes deixa a desejar devido o usuário não ter abertura para fazer perguntas sobre o seu estado de saúde, demonstrando que ele está ali apenas para renovar receitas e o mesmo não é acompanhado como deveria, sendo o atendimento autoritário do modelo biomédico. (CAMINHA, 2021).

A Atenção Primária deve ser um local acolhedor que realize escuta qualificada nas consultas obtendo informações sobre o usuário e atendendo as suas necessidades e com a ajuda da equipe multiprofissional os problemas são solucionados. (MIRANDA, 2021).

Toda equipe de APS precisa estar motivada para poder trabalhar com pacientes de transtornos mentais, pois estão ligadas com o território e para isso é importante se capacitarem para melhorar o conhecimento e treinar cada profissional para dar assistência a pacientes de saúde mental. (FILHO; BEZERRA, 2018).



4.2. O PAPEL DO ENFERMEIRO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

O enfermeiro possui algumas atribuições na Unidade Básica de Saúde (UBS) na Atenção Primária como: realização de cuidados direto de emergência clínica, consultas de enfermagem, solicitação de exames complementares, prescrever/ transcrever medicações, conforme protocolos do Ministério da Saúde e atribuição segundo o Coren. (NEVES, 2019).

Além de planejar, gerenciar, coordenar, executar e avaliar a UBS como um todo, avaliando as necessidades da população assistida na comunidade. Executar ações com a criança, adolescente, adulto e idoso. Realizar ações de educação continuada e permanente com os agentes comunitários de saúde, técnicos ou auxiliares de enfermagem. (NEVES, 2019).

A atuação do enfermeiro na Unidade Básica está engajada com a saúde coletiva aliando-se a prática clínica, aos cuidados prestados conforme a Norma Operacional de Assistência Básica (NOAS) de 2002. (NEVES, 2019).

Outro profissional da Atenção Básica que atua na busca ativa dos pacientes de saúde mental são os Agentes Comunitários de Saúde (ACS), apesar das dificuldades na formação, algumas habilidades são aprendidas durante o tempo de experiência dos agentes de casa a casa, e os mesmos podem contribuir para a Atenção Básica identificar estes pacientes nos territórios. (ALCÂNTARA et. al., 2020).

Realizar ações na atenção primária à saúde para ajudar pessoas com transtorno mentais é importante, portanto há dois tipos de ações desenvolvidas pela equipe multiprofissional, uma focada a ações digitais em plataformas digitais para escolha do tratamento e a outra focada em ações tradicionais como questionários ao paciente que também o ajudam no tratamento. (MIRANDA et. al. 2021).

A liderança do enfermeiro na Atenção Básica é incontestável, devido as atribuições de assistência e gestão, sendo a enfermagem uma profissão concentradora do cuidado, o enfermeiro possui a corresponsabilidade pelas pessoas que acompanha o usuário, com o suporte do apoio matricial, o enfermeiro constrói alternativas em seu cotidiano para ajudar as pessoas em sofrimento mental. (PINHEIRO; KANTORSKI, 2021).

Conforme estudos de uma unidade de ESF- Estratégia Saúde da Família, a única função do enfermeiro com os pacientes psiquiátricos no momento é o encaminhamento

para o CAPS, porém a abordagem a família e ao paciente sempre é realizada, o que caberia ao enfermeiro uma escuta qualificada muitas vezes essa escuta não é realizada como deveria devido à sobrecarga de atendimentos diários e a falta do quadro de pessoal. Onde em muitos casos, não são necessários medicamentos para o tratamento, e sim as vezes ele precisa de um acolhimento e uma escuta. (NUNES et. al., 2020).

4.3. O PAPEL DO ENFERMEIRO NO CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL

O papel do enfermeiro no CAPS é embasado no acolhimento dos pacientes da Saúde mental, monitoramento dos pacientes existentes e acompanhamento da evolução dos pacientes de acordo com a necessidade médica. A respeito do acolhimento é imprescindível enfatizar o que é acolhimento.

Segundo Ferreira (1975) acolher é dar acolhida, admitir, aceitar, dar ouvidos, dar crédito a, agasalhar, receber, atender, admitir. O acolhimento como ato ou efeito de acolher, expressa, em suas várias definições, uma ação de aproximação, um “estar com” e um “estar perto de”, ou seja, uma atitude de inclusão. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O enfermeiro é essencial no CAPS, e sua função é muito além de acolher, é colocar em prática a consulta de enfermagem automatizada com os pacientes, é dar resolução para o caso e acompanhar até a cura ou melhora do mesmo. Portanto, é imprescindível que o enfermeiro seja o líder da equipe e tenha um bom vínculo de seriedade com o médico e com os outros profissionais para aumentar as chances de cura do paciente.

O enfermeiro é um membro valioso do CAPS e da Estratégia Saúde da Família-ESF, pois atua de forma articulada entre as equipes e entre serviços, atua na coordenação e até o cuidado direto aos usuários. Ele tem um grande potencial no desenvolvimento do Apoio Matricial- AM, atuando nas equipes e em campos específicos através da ligação do CAPS e da ESF. (OLIVEIRA, 2021).

Vale discutir o papel do enfermeiro nas duas unidades. É importante ressaltar que o enfermeiro da atenção básica é responsável pelos pacientes psiquiátricos da mesma forma que o enfermeiro do caps. Existe uma corresponsabilidade do cuidado. Porém em algumas vezes há um desinteresse maior da Atenção Básica quanto a esse processo e o CAPS fica limitado nas altas dos pacientes, sendo o maior índice das patologias mentais a ansiedade e a depressão.



O enfermeiro possui algumas atribuições na Unidade Básica de Saúde (UBS) na Atenção Primária como: realização de cuidados direto de emergência clínica, consultas de enfermagem, solicitação de exames complementares, prescrever/ transcrever medicações, conforme protocolos do Ministério da Saúde e atribuição segundo o Coren. (NEVES, 2019).

O encaminhamento dos pacientes para o CAPS pode ser por porta aberta, sendo os mesmos levados pela própria família ou pela Atenção básica através da equipe de matriciamento.

Os transtornos mentais que possuem uma grande demanda atualmente são os Transtornos Depressivos. A Depressão é um transtorno mental mais frequente, há estimativas que em todo o mundo há mais de 300 milhões de pessoas de todas as faixas etárias que estão em sofrimento pela doença. As mulheres são mais afetadas que homens e a depressão podem incapacitar e levar os indivíduos nos casos mais graves ao suicídio. (OPAS, 2021)

Segundo o artigo internacional de 2021, tratar o Transtorno depressivo maior, por exemplo, não está ligado no processo do atendimento “ao que se faz”, mas sim para atender “ao que se obtém” colocando o foco no paciente, que é quem deve definir quais resultados de saúde são relevantes para ele. (SUÑER et. al., 2021).

Uma das formas que o enfermeiro tem para buscar o aprimoramento do cuidado em saúde mental é a educação permanente com a equipe de saúde mental, fazendo estudos de caso com a equipe multidisciplinar da saúde da família e se aprimorando com a ajuda da equipe de saúde mental através do matriciamento.

Em qualquer circunstância, seja depressão ou qualquer transtorno mental, a visão do enfermeiro após esse trabalho deve ser de pensamento crítico sobre o tema e prática adequada diante de qualquer paciente mental.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluí-se que a partir desse trabalho a Saúde mental é uma área de muito saber e devemos tratá-la com mais atenção, responsabilidade, seriedade e sem preconceito. Compreender a história da saúde mental desde a época dos manicômios, verem a luta dos pacientes para sobreviver diante tanta violência que a história traz e mortes, até o



modelo asilar, e após por último até a chegada do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) é imprescindível.

A partir dos estudos identificaram-se algumas dificuldades de as Unidades Básicas assumirem os pacientes psiquiátricos devido à existência do CAPS, porém as duas unidades são co-responsáveis pelo paciente. Para que o tema avance os enfermeiros deverão aprimorar no tema e atender a população com acolhimento e isso dependerá também da sua vivência podendo até contribuir a sua personalidade.

REFERÊNCIAS

- AREND, J.; GABBI, P.; CASAROTTO, V. J. Saúde mental brasileira: sua história, desafios e potencialidades. Revista Digital. Buenos Aires - Año 22 - Nº 228 - Mayo de 2017.
- AREND, J.; GABBI, P.; CASAROTTO, V. J. Saúde mental brasileira: sua história, desafios e potencialidades. Revista Digital. Buenos Aires - Año 22 - Nº 228 - Mayo de 2017. Apud Cerqueira, L. (1989). *Psiquiatria social: problemas brasileiros de saúde mental*. Rio de Janeiro: Atheneu.
- AREND, J.; GABBI, P.; CASAROTTO, V. J. Saúde mental brasileira: sua história, desafios e potencialidades. Revista Digital. Buenos Aires - Año 22 - Nº 228 - Mayo de 2017. Apud COSTA, J. F. (1981). *História da psiquiatria no Brasil: um corte ideológico* (5ª Ed.). Rio de Janeiro: Garamond.
- AREND, J.; GABBI, P.; CASAROTTO, V. J.. Saúde mental brasileira: sua história, desafios e potencialidades. Revista Digital. Buenos Aires - Año 22 - Nº 228 - Mayo de 2017. Apud Nicácio, F. (1994). *O processo de transformação da saúde mental em Santos: desconstrução de saberes, instituições e cultura*. Dissertação de mestrado não publicada. PUC- São Paulo/SP.
- AREND, J.; GABBI, P.; CASAROTTO, V. J.. Saúde mental brasileira: sua história, desafios e potencialidades. Revista Digital. Buenos Aires - Año 22 - Nº 228 - Mayo de 2017. apud Organização Mundial de Saúde (2006). *Relatório sobre a Saúde no Mundo*.
- BORBA, L. D. Perfil do portador de transtorno mental em tratamento no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). Rev. Min. Enferm. 2017;21:e-1010 apud Ministério da Saúde (Br). *Saúde Mental em Dados – 12, ano 10, no 12*. Informativo eletrônico. Brasília: MS; 2015.
- BORBA, L. D.. Perfil do portador de transtorno mental em tratamento no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). Rev. Min Enferm. 2017;21:e-1010
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Caderno de Atenção Básica. Saúde Mental*.

Cepad. Centro de Estudos e Pesquisa sobre Álcool e outras Drogas. 10 de outubro- Dia Mundial da Saúde Mental.

Contribuições de Agentes Comunitários de Saúde para a construção do perfil de usuários da Atenção Básica com necessidades de saúde mental. Cad. Saúde Colet., Bahia 2020; 28 (4):p. 599-608.

CORRÊA, S. A. D. S. A Importância do Enfermeiro para Pacientes Mentais no Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS). Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 2, Vol. 13. pp 395-416 janeiro de 2017. ISSN: 2448-0959

FILHO, J. A. S.; BEZERRA, A. M. Acolhimento em Saúde Mental na Atenção Primária à Saúde: Revisão Integrativa. Id on Line Rev. Mult. Psic. V.12, N. 40. 2018 - ISSN 1981-1179.

Irmandade Santa Casa de Misericórdia São Paulo. Dia Mundial da Saúde Mental. Dr. Elie Leal de Barros Calfat, 2018.

JUNIOR, M. G.; TOBIAS, G. C.; TEIXEIRA, C. C. Saúde mental na Atenção Primária a Saúde. Rev. Aten. Saúde, São Caetano do Sul, v. 17, n. 60, p. 101-116, abr./jun., 2019

JUNIOR, M. G.; TOBIAS, G. C.; TEIXEIRA, C. C. Saúde mental na Atenção Primária a Saúde. Rev. Aten. Saúde, São Caetano do Sul, v. 17, n. 60, p. 101-116, abr./jun., 2019.

LIMA, C. P. Estratégias de comunicação em saúde mental em tempos de pandemia. R. Saúde Públ. Paraná. 2021 Mar.;4(1):119-132.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. D. C. P.; GALVÃO, C. M.. Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a incorporação de evidências na Saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2008 Out-Dez; 17 (4): 758-64.7.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

MIRANDA, P. I. G..Ações realizadas na atenção primária à saúde às pessoas com transtorno mental: revisão integrativa. Rev Rene. 2021;22:e60496.

NUNES, E. Saúde mental na atenção básica: atuação do enfermeiro na rede de atenção psicossocial. Rev Bras Enferm. 2020;73(Suppl 1):e20190104.

OLIVEIRA, P. S. Apoio matricial em saúde mental infanto juvenil na Atenção Primária à Saúde: pesquisa intervenção socioclínica institucional. Rev Esc Enferm USP • 2021;55:e03731.

Organização Pan- Americana da Saúde. Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo. Brasília, Distrito Federal.

PINHEIRO, G. E. W.; KANTORSKI, L. P. Contribuições do enfermeiro para o apoio matricial em saúde mental na atenção básica. Rev. Enferm. UFSM, Santa Maria, v11, p. 1-22, 2021.

SANTIAGO, E.; YASUI, S. Saúde mental e economia solidaria: cartografias do seu discurso político. Psicol. Soc. 2015[citado em 2015 nov. 30];27(3):700-11.

SOUZA, T. T. Promoção em Saúde Mental de adolescentes em países da América Latina: uma revisão integrativa de literatura. Ciência & Saúde Coletiva, 26(7):2575-2586, 2021.



PAPEL DO ENFERMEIRO FRENTE AOS DESGASTES DOS TRABALHADORES NA INDÚSTRIA TÊXTIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE NURSE'S ROLE AGAINST WORKERS' WEAR IN THE TEXTILE INDUSTRY:
AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-18

Jusieli Cristina Correia¹
 Andreia De Campos Vieira Nogueira²
 Cristiano Mota³
 Emiliana Maria Grandó Gaiotto⁴
 Kayo Augusto Salandin Pacher⁵
 Renato Corrales Nogueira⁶

¹ Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

² Professor, Adjunto - Tatui-Faesb

³ Professor, Adjunto -Tatui-Faesb

⁴ Professor, Doutor - Tatui-Faesb

⁵ Professor, Mestre - Tatui-Faesb

⁶ Professor, Adjunto -Tatui-Faesb

RESUMO

Introdução: A enfermagem na saúde do trabalhador é responsável pela educação, para que contribua com a melhoria das condições básicas de trabalho aos trabalhadores. Todas as intervenções educacionais e assistenciais prestadas pelo enfermeiro podem ser controladas pela sistematização da assistência, no qual o profissional elabora plano e medidas. Os enfermeiros são profissionais que devem desempenhar um papel de liderança no nível de desenvolvimento e melhoria da saúde dos trabalhadores, fazendo com que eles entendam como prevenir doenças, através da implantação de medidas preventivas e estratégicas. **Objetivo:** Este estudo buscou analisar o papel do enfermeiro frente aos desgastes dos trabalhadores das indústrias têxteis. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa, realizada no período de Março de 2021 a Outubro de 2021. **Resultados:** As buscas para essa revisão levantaram 65 artigos, onde passaram por seleção através de títulos e resumos. Após as leituras foram eleitos 14 artigos para esta revisão. **Discussão:** Puderam-se observar,

relatos de trabalhadores sobre os riscos que estavam expostos. Os achados indicaram 50% dos estudos qualitativos que revelou os riscos existentes nas indústrias têxteis e em outras indústrias de vestuário. E 50% estudos quantitativos onde expuseram queixas dos trabalhadores, reforçando os agentes de desgaste existentes na indústria têxtil, que agravam e torna o ambiente de trabalho um local perigoso e insalubre. **Conclusão:** Após a pesquisa, os resultados nos levaram a concluir que, um ambiente de trabalho inadequado é um agravante para as doenças ocupacionais, e o processo utilizado pelo enfermeiro na educação permanente deve ser aprimorado.

Palavras-chave: Saúde do trabalhador. Riscos ocupacionais. Enfermagem do trabalho. Indústria têxtil.

ABSTRACT

Introduction: Occupational health nursing is responsible for education, so that it contributes to the improvement of basic working conditions for workers. All educational and care

interventions provided by nurses can be controlled by the systematization of care, in which the professional develops a plan and measures. Nurses are professionals who must play a leading role in the development and improvement of workers' health, making them understand how to prevent diseases, through the implementation of preventive and strategic measures. Objective: This study sought to analyze the role of nurses in the face of the wear and tear of workers in the textile industries. Methods: This is an integrative review, carried out from March 2021 to October 2021. Results: The searches for this review raised 65 articles, which were selected through titles and abstracts. After the readings, 14 articles were chosen for this review. Discussion: It was possible to observe reports from workers about

the risks they were exposed to. The findings indicated 50% of qualitative studies that revealed the risks existing in the textile industries and in other clothing industries. And 50% quantitative studies where workers' complaints were exposed, reinforcing the wear agents existing in the textile industry, which aggravate and make the work environment a dangerous and unhealthy place. Conclusion: After the research, the results led us to conclude that an inadequate work environment is an aggravating factor for occupational diseases, and the process used by nurses in continuing education must be improved.

Keywords: Worker's health. Occupational hazards. Nursing work. Textile industry.

1. INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, a relação entre o trabalho e o estado de saúde/doença dos trabalhadores foi estabelecida. A evidência dessa relação tornou-se aparente durante a Revolução Industrial, quando os métodos de produção se tornam anormais e prejudiciais ao bem-estar humano. (GOMEZ E COSTA, 1997).

A revolução industrial ocorreu na Inglaterra em meados do ano de 1760, a fabricação de produtos têxteis antes dominados por artesãos passou a ser substituída pelo uso das máquinas. Após mudanças consideráveis, tornou-se o setor mais lucrativo do país e por estar em uma localização privilegiada, passou a ser um grande exportador têxtil com teares automatizados (FEBRATEX, 2019).

Durante este período, surgiu a preocupação em observar os serviços de saúde para os trabalhadores, e então a "medicina ocupacional" se tornou uma especialidade médica na Inglaterra, e serviços auxiliares foram instalados no local de trabalho e nos ambientes circundantes. (MENDES E DIAS, 1991).

Dados divulgados em 2019, o Brasil conta com uma força produtiva de 25,5 mil empresas localizadas em todo território nacional, tornando-se uma importante fonte de geração de empregos (TEXBRASIL, 2019).

Com o aumento da produtividade após a chegada de novas tecnologias, as doenças relacionadas ao trabalho vêm se tornando cada vez mais frequentes nas indústrias. (NECKEL; FERRETO, 2006).



Segundo a Organização Internacional do Trabalho, em todo o mundo, cerca de 2,8 milhões de trabalhadores morrem todos os anos devido a lesões e doenças relacionadas ao trabalho em diferentes setores, 160 milhões de pessoas sofrem de doenças relacionadas ao trabalho e 374 milhões sofrem lesões inevitáveis. Mais de 4% do produto interno bruto (PIB) mundial anual é perdido em consequência de lesões e doenças relacionadas com o trabalho (OIT, 2019).

Um estudo sobre as características epidemiológicas realizado em 2004, com trabalhadores têxteis revelou que a incidência de acidentes de trabalho no setor têxtil brasileiro foi de 24/1.000. A taxa de acidentes de trabalho dos segurados do INSS é de 16,4/1000. Sendo assim, os trabalhadores têxteis sofreram 46% mais acidentes do que outros trabalhadores cobertos pelo INSS. (SESI, 2004).

1.1. SAÚDE DO TRABALHADOR E OS POTENCIAIS DE DESGASTES NAS INDÚSTRIAS TÊXTEL

Os ambientes de trabalho que apresentam maiores potenciais de desgastes são os que mais estão suscetíveis a ocorrer acidentes. Os principais potenciais de desgastes nas indústrias têxteis estão relacionados aos Riscos Físicos (ruídos- podendo causar perda auditiva) (Costa, 2010), químico (poeira-podendo causar Asma Ocupacional) (ROZON et al., 2015), ergonômicos (movimentos repetitivos-LER/DORT, lombalgia) (DINIZ et al.,2013), desgastes psicológicos (cefaléia tensional, palpitações, fadigas) (COUTO et al., 2007); (burnout) (VASCONCELOS; FARIAS, 2008), Acidentes/Mecânicos (quedas, choques elétricos e cortes) (NECKEL; FERRETO, 2006).

Para LACAZ (2000), todas essas situações nocivas podem causar sérios malefícios à saúde ocupacional, e ajudam a perceber a importância de se investir na qualidade de vida dos profissionais da indústria.

A Política Nacional de Saúde do Trabalhador (PNST) determina os princípios, diretrizes e estratégias que devem ser seguidos nas três áreas de gestão do SUS, com o intuito de desenvolver a assistência integral à saúde dos trabalhadores, com foco no monitoramento, sendo seu objetivo promover e proteger a saúde dos trabalhadores, reduzir a morbimortalidade provocada pelo modelo de desenvolvimento e processo produtivo. (BRASIL, 2012).



O referencial teórico da saúde ocupacional, tem sido historicamente relacionado aos processos de saúde e doença dos trabalhadores fabris, sendo necessários novos elementos explicativos para os problemas relacionados às diversas transformações ocorridas no setor produtivo recentemente, com o aumento do setor informal e aumento do desemprego (MINAYO - GOMES, LACAZ, 2005).

Um problema da atualidade foi a infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) que causou uma pandemia global (CUCINOTTA&VANELLI, 2020). Uma doença originária da China, com manifestações clínicas que variam de infecções assintomáticas a doenças respiratórias graves (GORBALENYA et al., 2020). A pandemia provocada pelo COVID-19 mostra a vulnerabilidade dos trabalhadores, sendo necessário verificar as leis e regulamentos que protegem a saúde e segurança dos trabalhadores. Difícil estimar a localização e as condições dos trabalhadores que testaram positivo, sequer determinar o foco de transmissão relacionado às atividades de trabalho (FIHO et al., 2020).

As indústrias têxtil foram bruscamente atingidas pela crise da COVID-19. Milhares de empresas foram forçadas a interromper a produção, fazendo com que milhões de trabalhadores e trabalhadoras perdessem seus meios de sustento.

1.2. ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO NO TRABALHO

O enfermeiro do trabalho deve ter especialidade em enfermagem do trabalho, tem a função voltada para o gerenciamento, implementam procedimentos de enfermagem mais complexos e prescrevem ações, atividades relacionadas com serviços de higiene, medicina e segurança do trabalho, propicia a preservação da saúde do trabalhador, adotar precauções universais de biossegurança, formulam planos estratégicos e promovem o desenvolvimento de pesquisas sobre acidentes de trabalho para preveni-los. (SARRETA, 2009) (COSTA, 2009).

Nesse caso, o processo de enfermagem na saúde dos trabalhadores inclui, a promoção de cuidados e proteção dos trabalhadores, para que tomem consciência dos riscos que estão vulneráveis e os envolvam no autocuidado, minimizando os riscos ocupacionais. (BULHÕES, 1998).

Este estudo tem como objetivo compreender qual o papel do enfermeiro diante dos desgastes do trabalhador na indústria têxtil.



2. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura (RI). Método que visa sintetizar a literatura disponível sobre um tema específico. É um modelo de revisão extenso, que compreende os fenômenos através da realização de análises. Alguns dos propósitos da RI são: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, análise de problemas metodológicos, compreensão de conceitos complexos, teorias e problemas. (SOARES et al.,2014).

Para o desenvolvimento do estudo foi realizada a seguinte questão norteadora: Qual o papel do enfermeiro do trabalho frente aos desgastes dos trabalhadores na indústria têxtil? Foi formulada através da estratégia PICO, compreendendo P como trabalhadores, I desgaste do trabalhador, Co como indústria têxtil. Os critérios de inclusão foram os artigos que abordavam os desgastes do trabalhador na indústria têxtil, e o papel do enfermeiro do trabalho; publicações em português e inglês, a partir de 2000.

Os critérios usados para a exclusão foram: artigos duplicados, capítulos de livros, teses, manuais, artigos que incluíam riscos ocupacionais em outros tipos de setores, pois o foco dessa pesquisa é na indústria têxtil. Artigos que abordavam a importância da equipe multidisciplinar, mas não enfatizavam a atuação dos enfermeiros, sendo este estudo voltado para as intervenções de enfermagem na saúde do trabalhador, da indústria têxtil.

As bases de dados utilizadas para levantamento dos artigos foram: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, BVS (biblioteca Virtual de Saúde), CAPES (portal de periódicos – MEC), Medline foi pesquisado via BVS, as quais foram realizadas no período de Fevereiro e Março de 2021 e podem ser observadas na tabela abaixo.

FONTE	EQUAÇÃO DE BUSCAS	NÚMERO DE ESTUDOS
Scielo	("saúde do trabalhador" OR "saúde ocupacional" OR "doenças ocupacionais" OR "indústria têxtil").	21
BVS (Medline)	("saúde do trabalhador" OR "riscos ocupacionais" OR "doenças ocupacionais" OR "indústria têxtil").	22

FONTE	EQUAÇÃO DE BUSCAS	NÚMERO DE ESTUDOS
CAPEL	("saúde do trabalhador" OR "saúde ocupacional" OR "doenças ocupacionais" OR "indústria têxtil").	15
PubMed	("saúde do trabalhador" OR "riscos ocupacionais" OR "enfermagem do trabalho" OR "indústria têxtil").	4

Fonte: Autoria própria

Os artigos escolhidos foram lidos na íntegra, foram extraídos seus dados e utilizados nos resultados deste estudo. A organização de toda a estratégia de busca e o referencial teórico encontrado foi realizada através de planilhas no Excel.

A avaliação foi feita por 2 revisores independentes (JCC e EMGG) que são: leitura de títulos, leitura de resumos e leitura na íntegra. Caso não houvesse consenso entre as partes, seria chamado um terceiro revisor. A extração foi feita por um revisor e conferida pelo segundo revisor (JCC e EMGG).

Os dados foram extraídos dos estudos e incluídos por meio de instrumento desenvolvido para esta RI, composto dos seguintes elementos: Título do estudo, Autor, Ano da publicação, País, Tipo e desenho do estudo, Metodologia de coleta de dados, Objetivos, Tipo de Indústria têxtil, tipo de contratação (CLT, informal, autônomo), Dependente do SUS ou Privado/outros serviços, Problemas de saúde, Causa geradoras (Químico, físico, biológico), Intervenções realizadas, Potencial de desgaste, Potencial de fortalecimento, Resultados, Sugestões de intervenções, conclusões do autor.

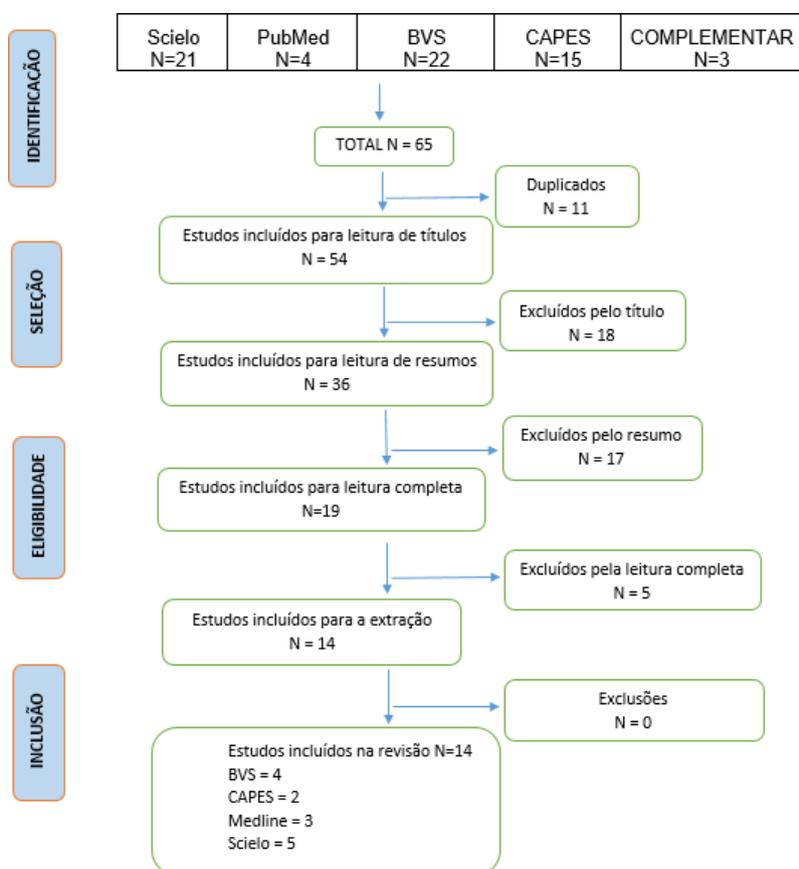
Os desgastes dos trabalhadores e os riscos referente às condições de trabalho extraídos dos estudos, foram categorizados e ordenados para que fosse possível a análise. Os resultados dos estudos incluídos foram integrados a partir do referencial teórico do campo da Saúde do Trabalhador, para compreender a relação entre riscos ocupacionais e os desgastes dos trabalhadores, apresentados e discutidos nos estudos incluídos.

3. RESULTADOS

As buscas realizadas para esta revisão levantaram 65 artigos, com a exclusão de publicações duplicadas, 54 artigos passaram pela seleção por meio da avaliação de



títulos e resumos, sendo 19 artigos selecionados para realizar a leitura completa. Essa leitura elegeu 14 artigos para essa revisão. Representado no fluxograma abaixo



Fonte: Autoria Própria

Os resultados foram classificados de acordo com o objeto de estudo. Entre os resultados predominou a relação entre Riscos ocupacionais e as Atribuições do enfermeiro do trabalho. Dos riscos ocupacionais presentes na indústria têxtil, os riscos físicos e químicos (ruídos e poeiras), o risco ergonômico (dorsalgia, trabalhos em turnos), risco de acidentes (iluminação/ambiente de trabalhos inadequados), risco biológico (condições sanitárias inadequadas).

4. DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa foram encontrados diversos tipos de estudos. Sendo eles categorizados como: estudos de revisão integrativa ou sistemática. Todos relataram sobre riscos ocupacionais, tipos de riscos presentes na indústria têxtil, frisando a importância do enfermeiro do trabalho, e as ferramentas utilizadas que o auxiliam no processo de prevenção da saúde do trabalhador.

Os estudos epidemiológicos demonstraram a prevalência de doenças ocupacionais, que estão relacionadas a elevadas cargas de trabalho, movimentos repetitivos, acúmulo de funções e jornada de trabalho longas. Tais doenças estão ligadas a fatores de riscos presentes no ambiente de trabalho.

A análise qualitativa revela os riscos que existem nas indústrias têxtil e em outras indústrias de vestuário. Estudos quantitativos trouxeram relatos e queixas dos trabalhadores, que reforçam os agentes de desgaste existentes na indústria têxtil, que agravam e torna o ambiente de trabalho um local perigoso e insalubre.

A partir desses resultados pode se observar que a relação entre os desgastes dos trabalhadores e as condições de trabalho não são atuais, porém com a chegada da revolução industrial os desgastes se intensificaram.

4.1. DESGASTES MAIS ENCONTRADOS NA INDÚSTRIA TÊXTIL

Segundo PINTO et al., (2010), em 1988 a constituição inseriu o ordenamento jurídico, abrindo uma nova fase relacionada ao direito à saúde e segurança do trabalho, garantindo que as medidas sejam tomadas para humanizar o trabalho, fazendo com que se torne um ambiente agradável, causando bem-estar físico e mental aos trabalhadores.

Os estudos reforçam o quão é importante identificar os riscos ocupacionais, bem como descrever os desgastes que os fatores de riscos ocasionam na saúde do trabalhador. Os fatores de risco são diversos e estão presentes no ambiente de trabalho. As faltas de informações, treinamentos, entre outros fatores, fazem deste local um ambiente perigoso. Esses locais devem ser modificados e organizados de acordo com as NR 's que constituem diretrizes para procedimentos obrigatórios, relacionados à saúde e segurança ocupacional. A seleção dessas normas está relacionada ao importante papel do enfermeiro do trabalho, sendo de extrema importância na prevenção e implementação de ações relacionadas à saúde ocupacional.

Quanto ao objeto do trabalho foram mais frequentes na indústria têxtil os riscos ocupacionais relacionados a ergonomia. Durante o processo de leitura, alguns estudos relataram queixas de trabalhadores sobre riscos ergonômicos, como levantamento de peso, ficar em pé por muitas horas sem descanso ou sentado sem cadeira adequada.



Outros estudos da literatura também destacam essa problemática, Maciel et al.,(2006), analisaram os sintomas álgicos tendo como principais queixas dos trabalhadores os problemas nas costas, pernas, joelhos e braços. Já Fernandes et al.,(2010), enfatizou que LER/DORT tem múltiplas razões e destaca a importância da identificação dos fatores de risco. Os desgastes relacionados à ergonomia podem ser prevenidos através da análise ambiental do enfermeiro com propostas de adaptações no local de trabalho.

Ambientes ruidosos foram frequentemente apontados como potenciais de desgastes. A perda auditiva ocupacional tem chamado a atenção por ser a doença de maior incidência e a maior causa evitável de perda auditiva no mundo (LOURENÇO et al., 2011). Na indústria têxtil, é comum o uso de máquinas e equipamentos que geram vibrações e ruídos, que podem causar danos e estresse à saúde dos trabalhadores, LOURENÇO (2011) define Perda Auditiva Induzida por

Ruído (PAIR), como perda auditiva neurossensorial coclear-dominante irreversível. Ocorre devido à exposição prolongada a ruídos de alta intensidade e tem evolução gradativa, porém estabiliza quando o indivíduo não se expõe mais ao ruído. Cabe ressaltar que a empresa deve atender aos requisitos impostos na NR-15, que estabelece o limite ocupacional de 85 dB para cada 8 horas de exposição diária. (BRANDÃO et al., 2015).

Uma das principais medidas preventivas de exposição ao risco é o uso de EPI. Todo trabalhador deve ter EPI suficiente para atender às suas necessidades e aos requisitos de segurança. Da mesma forma, é necessária a atualização contínua de medidas preventivas específicas e a capacitação desses trabalhadores. (ALMEIDA, 2015).

Os desgastes relacionados à poeira foram citados em alguns estudos. A Organização Internacional do Trabalho (OIT) destaca algumas doenças respiratórias, como doenças ocupacionais: Pneumoconioses, Pneumopatias por poeiras de metal pesado ou por poeiras de vegetais, Asma Ocupacional e Alveolite Alérgica. O risco de desenvolver tais patologias depende da concentração, do tamanho das partículas inaladas e do tempo de exposição (BELLUSCI, 2010). Na indústria têxtil, nos setores de fiação e tecelagem são onde os trabalhadores estão mais expostos à poeira de algodão, pois é onde o processo começa. Muitos trabalhadores estão cientes dos riscos, mas



ainda apresentam certa resistência ao uso de EPIs adequados. Nesse caso, o enfermeiro deve orientá-los sobre suas obrigações e o uso adequado. Caso estejam expostos à poeira, devem utilizar equipamentos de proteção respiratória (EPR) com filtros. (CURADO, 2010).

Os acidentes de trabalho foram apontados como potencial de desgaste, muitos trabalhadores relataram os fatores de riscos relacionados ao ambiente de trabalho e estrutura física nos estudos. Entre eles destacaram condições precárias e inadequadas do ambiente de trabalho, a falta de higiene, espaço inadequado para a realização das atividades, falta de EPI 's. É possível prevenir acidentes, mas para isso as empresas devem investir pesado em saúde e segurança, onde em conjunto, irão desenvolver ações que valorizem a saúde dos trabalhadores. Um ambiente de trabalho onde não há segurança torna-se um ambiente arriscado, o que contribui para a ocorrência de acidentes.

A falta de conhecimento dos trabalhadores é um fator relacionado, pois devido à falha no processo de educação continuada, muitos trabalhadores não conseguem entender o grau de risco que enfrentam e a importância do uso correto dos EPI. Treinar os trabalhadores e instruí-los a usar EPI 's de forma adequada pode reduzir a ocorrência de acidentes. Acredita-se que o processo de educação permanente precisa ser fortalecido, com o intuito de melhorar as condições de trabalho. Investir na educação permanente pode ser uma estratégia de promoção da saúde individual e coletiva, além de ser propício à criação de um ambiente saudável, pode ser considerado um fator importante na qualidade de trabalho e de vida. (CAROTTA, 2009).

Apesar de ser pouco citado nos artigos desta revisão, um desgaste importante é o desgaste psíquico no trabalho que pode estar relacionado à exposição de ambientes ruidosos, agentes químicos, físicos, biológicos e ergonômicos que também geram estresse. Segundo GRIEP (2011) e BAPTISTA (2011), o desgaste psíquico relacionado ao trabalho tem sido o responsável por muitos afastamentos e incapacidades temporárias e/ou permanentes. A partir desses pontos, o enfermeiro pode implantar planos de cuidados em saúde mental, propondo hipóteses sobre a causa de desgastes e também por meio de acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico, atuando diretamente sobre os problemas expostos pelos trabalhadores.



Trabalhos com horas prolongadas, atividades repetitivas de alta produtividade, acúmulo de funções, sobrecarga de trabalho, inserção de ambiente de trabalho inadequado e falta de reconhecimento do trabalho realizado, resultando em perda de identidade, pressão, esgotamento e insatisfação com o trabalho. (SANCHES et. al., 2010).

De modo geral, a explicação do processo de exaustão se dá responsabilizando o trabalhador pelo seu estado mental e pela sua relação no trabalho, como se fosse problemas exclusivamente de ordem intrapsíquica. (BERNARDO, GARBIN, 2011). Esse processo faz com que se sintam frustrados, o que está diretamente relacionado ao comprometimento de sua saúde mental.

4.2. A VISÃO DO ENFERMEIRO NA INDÚSTRIA TÊXTIL

Os desgastes dos trabalhadores na indústria têxteis não são atuais, estudos mostraram que desde a antiguidade existiam empregos instáveis, com ambientes perigosos de sobrecargas e falta de direitos trabalhistas. Conforme já mencionado anteriormente, são muitos os riscos na indústria têxtil, e muitos dos danos causados podem ser irreversíveis podendo resultar na realocação permanente dos trabalhadores, prejudicando não só a integridade física, mas também a sua saúde mental.

Por isso, faz-se necessário a implantação do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais - PPRA, que propõe a proteção da saúde e a integridade dos trabalhadores, através da análise, avaliação e controle dos riscos existentes ou que podem existir no ambiente de trabalho, que venha causar danos à saúde do trabalhador. Também o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional - PCMSO, que tem como objetivo identificar precocemente desvios que possam comprometer a saúde do trabalhador, através da anamnese ocupacional e exames laboratoriais. (PINTO, et al, 2010).

Nos últimos anos, a enfermagem do trabalho vem ganhando bastante destaque. A enfermagem e a promoção da saúde estão relacionadas, por isso a enfermagem do trabalho tem se tornado cada vez mais importante. Os enfermeiros são profissionais que devem desempenhar um papel de liderança no nível de desenvolvimento e melhoria da saúde dos trabalhadores, fazendo com que eles entendam como prevenir doenças, através da implantação de medidas preventivas e estratégicas (DALRI, 2007).



Avaliando a atuação do enfermeiro, suas funções estão mais voltadas para a saúde dos trabalhadores. O enfermeiro é o profissional que está mais próximo do trabalhador e, ao compreender suas necessidades, pode garantir proteção à sua saúde e promover a prevenção de doenças ocupacionais. (RASTEIRO, 2001). Identificar os riscos e conscientizá-los de sua gravidade por meio de orientações. (CURADO, 2010).

Os enfermeiros na saúde ocupacional têm a responsabilidade de estimular a manutenção preventiva e, ao mesmo tempo, garantir a segurança do trabalho para reduzir a gravidade dos acidentes de trabalho. A interação entre o enfermeiro e o trabalhador pode reduzir a subnotificação ou mesmo a omissão de acidentes de trabalho. A Sistematização da Enfermagem (SAE) facilita o acompanhamento regular do enfermeiro. (GIOMO, 2009).

A enfermagem na saúde do trabalhador é responsável pela educação, em certo sentido que melhore as condições básicas de trabalho aos trabalhadores. Todas as intervenções educacionais e assistenciais prestadas pelo enfermeiro podem ser controladas pela sistematização da assistência, no qual o profissional elabora planos e medidas executam as medidas planejadas e avalia os resultados por meio de metas alcançadas em cada programa executado (GARCIA, 2000). O enfermeiro deve realizar educação continuada com os trabalhadores, com a proposta de prevenir e diminuir os riscos ocupacionais, tornando o ambiente de trabalho um local seguro. (NASCIMENTO, 2010).

Diante dos diversos pontos levantados, acredita-se que os trabalhadores da indústria têxtil necessitem de atenção. TRINDADE (2012), destaca a importância em mapear doenças e observar a dinâmica utilizada no trabalho, que pode determinar a origem do estresse.

A promoção da saúde e os planos de qualidade de vida devem ser entendidos como estratégias da indústria. Para estabelecer a qualidade de vida dos trabalhadores é necessário ajustar a estrutura produtiva com base na análise de indicadores que refletem a relação entre saúde/doença do trabalhador e gestão da produção, divisão do trabalho e organização, indicando que doenças relacionadas ao e trabalho são mais complexas e a relação causal não pode ser ignorada. Com foco na melhoria da qualidade de vida do trabalhador, a empresa pode implantar programas para a promoção do bem-



estar, prevenção de doenças, reabilitação e alimentação saudável, beneficiando não somente o trabalhador favorece também a empresa com diminuição dos afastamentos.

De acordo com PEREIRA (2006), a prevenção realizada pelo enfermeiro do trabalho divide-se em três níveis: a prevenção primária que inclui procedimentos complementares através do aconselhamento de enfermagem, bem como a fiscalização com outros profissionais para promover a saúde e promover a adaptação dos trabalhadores ao trabalho. Ensino e orientação sobre nutrição, hidratação, repouso, exercício, postura, função orgânica. A prevenção secundária inclui o diagnóstico precoce, o atendimento oportuno e a limitação de danos, atendendo a doenças e agravos causados por condições nocivas de trabalho e outros fatores por meio de condições higiênicas no ambiente. Já a prevenção terciária envolve a reabilitação de pacientes que apresentam sequelas pelas condições de trabalho, para que os trabalhadores possam se recuperar e se reintegrar à sociedade.

O enfermeiro do trabalho dispõe de uma ferramenta, que poderá implantar em conjunto com o trabalhador. A Oficina Emancipatória propõe que o profissional convide os trabalhadores a discutir o processo produtivo em grupos, rodas de conversas, expondo os serviços que executam, e pede que a experiência de todos os trabalhadores seja incluída na pauta de discussão, a fim de detectar a organização e a divisão do trabalho, considerados com o respeito que merecem, o objetivo é utilizar o trabalho como uma perspectiva importante para mudar os procedimentos de trabalho. (SOARES et al.,2009).

A Oficina Emancipatória tem um grande potencial de fortalecimento, onde pode trazer de volta a essência do trabalho, fortalecendo a relação entre os trabalhadores e a área da saúde.

O profissional enfermeiro enfrenta obstáculos na implementação de medidas preventivas. Os enfermeiros possuem vasto conhecimento, com uma visão holística e humanizada, contribuem fortemente para a saúde dos trabalhadores, conhecem métodos e normas que os podem ajudar no combate aos riscos e doenças ocupacionais através da prevenção contínua. Diante do exposto, nota-se que os enfermeiros do trabalho podem diferir na assistência ao trabalhador. Eles têm a responsabilidade de agir para promover melhorias que tenham um impacto positivo na saúde dos trabalhadores.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A delimitação deste estudo foi constatada já na leitura dos artigos, que não são específicos no que se refere à saúde ocupacional/saúde do trabalhador da indústria têxtil. Inclusive houve certa dificuldade em encontrar intervenções em alguns estudos que não as enunciaram.

Os resultados dos estudos quantitativos escolhidos foram pequenos, visto que foram obtidas em regiões diferentes do Brasil e até mesmo em outros países. A exclusão dos artigos que abordavam especificamente enfermagem do trabalho, saúde do trabalhador, também foi uma das limitações encontradas neste estudo.

Importante destacar a importância desse tema nas indústrias, o quanto se faz necessário o enfermeiro do trabalho para melhorar a qualidade de vida destes profissionais, até mesmo, evitar afastamentos provisórios e permanentes de seus funcionários.

Foi notório em todos os estudos que os enfermeiros ocupacionais desempenham um papel muito importante na promoção, prevenção e reabilitação da saúde dos trabalhadores.

A implementação de um processo eficaz é necessário para planejar e controlar os cuidados prestados em conjunto com o trabalhador, a fim de fornecer proteção eficaz aos trabalhadores.

A sistematização de enfermagem pouco se utiliza, às vezes por falta de conhecimento do próprio profissional e/ou por empecilho da empresa, que não exige aprimoramentos e medidas da equipe de enfermagem. É sabido que, o enfermeiro tendo um instrumento norteador que possa auxiliá-lo em suas ações, como por exemplo, a SAE, onde terá mais resultados e benefícios positivos principalmente ao trabalhador.

Nos estudos discutidos vemos que são inúmeras as atribuições do enfermeiro. O conhecimento do profissional em relação aos riscos ocupacionais, e as causas do adoecimento e acidentes podem sim contribuir para a qualidade de vida e melhoria no ambiente de trabalho. Diante exposto, pôde ser observado que os trabalhadores da indústria têxtil estão expostos a vários riscos, estresse, excesso de horas extras causando seu desgaste.



Conhecendo o perfil dos trabalhadores das indústrias, o enfermeiro pode desenvolver ações, programas direcionados a eles, de forma eficaz e resolutiva, buscando sempre a manutenção da saúde desses trabalhadores. Desse modo cabe ao enfermeiro do trabalho implantar e desenvolver medidas de assistências, a fim de trazer mais segurança e benefícios ao trabalhador, através da promoção, prevenção, recuperação e reabilitação do trabalhador.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. B., PAGLIUCA, L. M. F., LEITE, A. L. A. S. (2005), Acidentes de trabalho envolvendo os olhos: avaliação de riscos ocupacionais com trabalhadores de enfermagem. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, Vol. 13, No. 5.
- BAPTISTA, P. C. P. et al. A inovação tecnológica como ferramenta para monitoramento da saúde dos trabalhadores de enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, p. 1621-26. São Paulo: USP, 2011.
- BAGGIO, M. C. F; MARZIALE, M. H. P. A participação da enfermeira do trabalho no programa de conservação auditiva. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. v. 9, n. 5. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, set. 2001.
- BRANDÃO, E., LENZI, A., PAUL, S. A. (2015), Review of the in situ impedance and sound absorption measurement techniques. *Acustica United with Acta Acustica*, Vol. 101, pp. 443-463.
- BERNARDO, M. H.; GARBIN, A. C. A atenção à saúde mental relacionada ao trabalho no SUS: desafios e possibilidades. *Rev Bras Saúde Ocup.* 2011;36(123):103-17.
- BULHÕES, Ivone. *Riscos do Trabalho de Enfermagem* – 2 ed. Rio de Janeiro, 1998.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. *Direito sanitário e saúde pública - Coletânea de textos*. v.1, Brasília, DF, 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA No - 205, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016. Define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes. [Internet]. 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. 3 ed. Brasília/DF; 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.823, DE 23 DE AGOSTO DE 2012. Define a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e Trabalhadora.

- BELLUSCI, S. M. Doenças Profissionais ou do Trabalho. – 11. ed – São Paulo: Senac, 2010.
- CAROTTA, F.; KAWAMURA, D.; SALAZAR, J. Educação permanente em saúde: uma estratégia de gestão para pensar, refletir e construir práticas educativas e processos de trabalhos. *Saúde e Sociedade*, v. 18, n. supl. 1, p. 48-51, 2009.
- CARVALHO, G. M. de. *Enfermagem do Trabalho: Segurança do Trabalho*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2016. 143-159 p. ISBN 978-85-277-2364-0.
- COSTA, A. T. *Manual de Segurança e Saúde no trabalho: programas, procedimentos e técnicas*. São Paulo: Iátria, 2007.
- COSTA, A. T. *Manual de Segurança e Saúde no Trabalho: Normas Regulamentadoras*. 6. ed. São Caetano do Sul: Difusão, 2010.
- CURADO, Fabíola. *Avaliação de sintomas respiratórios e de índices espirométricos em trabalhadores de pedreiras/marmorarias*. 2010. 84 f. Dissertação (Mestrado em ciências ambientais e saúde) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2010. 19.
- NASCIMENTO, E. L. A.; VIEIRA, S. B.; CUNHA, T B. Riscos Ocupacionais: das metodologias tradicionais à análise das situações de trabalho. *Fractal: Revista de Psicologia*; 22(1): 115-26,2010.
- Couto, H. A., Vieira, F. L., Lima, E. G. (2007), Estresse ocupacional e hipertensão arterial sistêmica. *Revista Brasileira de hipertensão*. Vol. 14, No. 2, pp. 112-115.
- CUCINOTTA, D., & VANELLI, M. (2020). WHO Declares COVID-19: a pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* , 91 (1), 157-160.
- DALRI, R. C. M. B. Riscos ocupacionais entre trabalhadores de enfermagem de unidades de pronto atendimento em Uberaba-MG [dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto, SP: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, p.38, 2007.
- Diniz, E. Influences of developmental contexts and gender differences on school performance of children and adolescents. *Educ Psychol-UK*, pp. 1-12. 2013
- FERNANDES, R. C. P. et al. Musculoskeletal disorders among workers in plastic manufacturing plants. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 13, n. 1, p. 11-20. São Paulo: Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2010.
- FIHO, J. M. J. ASSUNÇÃO, A. A., ALGRANTI, E., GARCIA, E. G., SAITO, C. A., & MAENO, M.. A saúde do trabalhador e o enfrentamento da COVID -19. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional* , 45 (e14), 1-3. 2020
- GARCIA, T. R.; NÓBREGA, M. M. L. *Sistematização da assistência de enfermagem: reflexões sobre o processo: livro resumo*. Anais do 52°



- Congresso brasileiro de Enfermagem, 2000. Recife: Associação Brasileira de Enfermagem, 2000. p. 680.
- GIOMO, D. B et al. Acidentes de trabalho, riscos ocupacionais e absenteísmo entre trabalhadores de enfermagem hospitalar. *Rev. enferm. UERJ*, v. 17, n. 1, 2009.
- GOMEZ, C. M.; COSTA, S. M. F. T. A construção do campo da saúde do trabalhador. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 13, p. 21-32, 1997. Suplemento 2.
- GORBALENYA, A. E., BAKER, S. C., BARIC, R. S., GROOT, R. J., DROSTEN, C., GULYAEVA, A. A., HAAGMANS, B. L., LAUBER, C., LEONTOVICH, A. M., NEUMAN, B. W., PENZAR, D., PERLMAN, S., POON, L. L. M., SAMBORSKIY, D., SIDOROV, I. A., SOLA, I., & ZIEBUHR, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*, 1-15. In press.
- GRIEP, R. H. et al. Uso combinado de modelos de estresse no trabalho e a saúde autorreferida na enfermagem. *Revista de saúde pública*, v. 45, n. 1, p. 145-52. São Paulo: USP, 2011.
- LACAZ, Francisco Antônio de Castro. Qualidade de vida no trabalho e saúde/doença. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2000, vol.5, n.1, pp.151-161.
- LIMA, B. O.; LIMA, J. A. O papel do enfermeiro do trabalho na orientação e prevenção de acidentes e doenças laborais. *Anuario de Produção científica, Instituto de Ensino Superior Presidente Tancredo Neves (IPTAN)*; 2012. p. 1-14.
- LOURENÇO, E. A. et al. Ruído em consultórios odontológicos pode produzir perda auditiva? *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*. v. 15, n. 1, p. 84-88, 2011.
- Maciel, A. C. Fernandes, M. B.; Medeiros, L. S. (2006), Prevalência e fatores associados à sintomatologia entre profissionais da indústria têxtil. *Revista de Epidemiologia, São Paulo, Vol. 9, N° 1*.
- MALAGUTTI, W.; MIRANDA, S. M. R. C. Os caminhos da enfermagem: de Florence à globalização - São Paulo: Phorte, 2010.
- MENDES, R.; DIAS, E. C. Da medicina do trabalho à saúde do trabalhador. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 25, n. 5, p. 341-349, 1991.
- Minayo CG, Lacaz FAC. Saúde do trabalhador: novas-velhas questões. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2005 Dec; 10(4)797-807.
- NASCIMENTO, E. L. A.; VIEIRA, S. B.; CUNHA, T. B. Riscos Ocupacionais: das metodologias tradicionais à análise das situações de trabalho. *Fractal: Revista de Psicologia*; 22(1): 115-26,2010.
- NARDI, H. C. Saúde do Trabalhador. In: CATTANI, A. D. (org) (1997) Trabalho e tecnologia, dicionário crítico. Petrópolis: Editora Vozes; Porto Alegre: Ed. Universidade., 219-224.



- NECKEL, F. E. T.; FERRETO, L. E. (2006), Avaliação do ambiente de trabalho dos docentes da Unoeste campus de Francisco Beltrão-PR. Revista Faz Ciência, Vol 8, N° 1, pp. 183-204.
- PEREIRA, M. G. Conceitos básicos da epidemiologia. In: Epidemiologia teórica e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 1-16.
- PEREIRA, Sergio de Carvalho. Enfermagem do Trabalho. 2006a. 9 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). UNIRIO. Rio de Janeiro, 2006a.
- PINTO, A.L.T., WINDT, M.C.V.S., CÉSPEDES, L. Segurança e Medicina do Trabalho. – 5. Ed. – São Paulo: Saraiva, 2010.
- RASTEIRO, M. Enfermagem do trabalho: Uma especialidade. Acontece Enfermagem, 1 (1º Semestre), 30-31, 2001.
- ROZON, C., Spatial and temporal evolution of family-farming land use in the Tapajós region of the Brazilian Amazon. Acta Amazonica, Vol. 45, pp. 203-214. 2015.
- SALLES, P. E. M.; FEDERIGHI, W. J. Qualidade de Vida no Trabalho (QVT): a visão dos trabalhadores. O mundo da saúde. São Paulo: 2006: abr/jun 30 (2): 263-278.
- SARRETA, F. O. Educação permanente em saúde para os trabalhadores do SUS. 2009.
- SILVA, Luiz Almeida da; SECCO, Iara Aparecida de Oliveira; DALRI, Rita de Cássia de Marchi Barcellos. Enfermagem do trabalho e ergonomia: prevenção de agravos à saúde. Rev. enferm. UERJ. Rio de Janeiro, v.19, n, 2, p.317-323, abr-jun. 2011.
- SILVA, L. A.; SECCO, I. A. O.; DALRI, R. C. M. B.; ARAÚJO, A. S.; ROMANO, C. C. R.; SILVEIRA, S. E. Enfermagem do trabalho e ergonomia: prevenção de agravos à saúde. Rev. enferm. UERJ, Rio de Janeiro, 2011 abr/jun:19(2):317-23.p.317.
- SILVA, M.; TELES, M. P.; SILVA, M. M. C. e. Panorama em Segurança e Saúde no Trabalho (SST) na Indústria: Brasil e Unidades da Federação 2004:
- SOARES, C. B.; CAMPOS, C. M. S.; LEITE, A. S.; SOUZA, C. L. L. Juventude e consumo de drogas: oficinas de instrumentalização de trabalhadores de instituições sociais, na perspectiva da saúde coletiva. Interface. 2009;13(28):189-99.
- SOARES, C. B.; HOGA, L. A. K.; PEDUZZI, M.; SANGALETI, C.; YONEKURA, T.; SILVA, D. R. A. D. Integrative review: concepts and methods used in nursing. Rev. esc. enferm. USP. 2014;48(2):335-345.
- VASCONCELOS, A.; FARIA, J. H. Saúde Mental no Trabalho: contradições e limites. Psicologia e Sociedade, v. 20, p. 453-64. Belo Horizonte: Associação Brasileira de Psicologia Social, 2008.
- WALDHELM, N. N. A importância da Segurança do trabalho. Segurança do trabalho NWN. 2013.



ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM À POPULAÇÃO TRANSEXUAL

NURSING CARE FOR THE TRANSEXUAL POPULATION

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-19

Camila Pereira de Souza¹

Laércio Fabricio Alves²

Renato Corrales Nogueira³

Andreia De Campos Vieira Nogueira⁴

Kayo Augusto Salandin Pacher⁵

Denise Cristina Matheiski Alkmim⁶

¹ Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

² Professor, Mestre - Tatui-Faesb.

³ Professor, Adjunto - Tatui-Faesb

⁴ Professor, Adjunto - Tatui-Faesb

⁵ Professor, Mestre - Tatui-Faesb

⁶ Professor, Especialista- Tatui-Faesb

RESUMO

Considerando o SUS um direito de todos e dever do estado, sendo um sistema universal que atende a todos os cidadãos que o procuram, infelizmente por muita discriminação e preconceito é um sistema não bem-visto pela população transexual. A enfermagem está entre a maioria dos profissionais de saúde no SUS, sendo ela uma grande precursora da qualidade dos atendimentos aos clientes transexuais. O objetivo deste estudo é identificar as diferentes formas de assistência à população transexual. Este estudo é baseado na revisão integrativa da literatura que busca através de artigos identificar as diferentes formas de assistência de enfermagem à população transexual. Foram encontrados 50 artigos direcionados ao tema, porém após ser aplicado critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos para a elaboração deste trabalho. Após a análise minuciosa dos estudos buscou-se compreender que a saúde do transexual é o grande desafio da atualidade pois a minoria dos profissionais da enfermagem conhece o transexualismo e outras diversidades de gênero e sabem lidar com esta população por desconhecimento sobre o tema e um déficit na formação acadêmica, dificultando assim o atendimento correto e resolutivo desses pacientes, deixando-os frustrados e sem assistência adequada, além do preconceito enfrentado pela categoria diariamente.

Palavras-chave: Enfermagem. Transexualismo. SUS. Diversidade de gênero. Saúde

ABSTRACT

Considering the SUS as a right of all and a duty of the state, being a universal system that serves all citizens who seek it, unfortunately due to a lot of discrimination and prejudice, it is a system that is not well regarded by the transsexual population. And nursing is among the majority of health professionals in the SUS, being a great precursor of the quality of care for transsexual clients. The aim of this study is to identify the different forms of assistance to the transsexual population. This study is based on an integrative literature review that seeks through articles to identify the different forms of nursing care for the transsexual population. Fifty articles were found on the topic, but after applying the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected for the preparation of this work. After a detailed analysis of the studies, we sought to understand that the health of transsexuals is the great challenge of today because the minority of nursing professionals know transsexualism and other gender diversities and know how to deal with this population due to lack of knowledge about the subject and a deficit in academic training, thus hindering the correct and effective care of these patients, leaving them frustrated and without 2 adequate assistance, in addition to the prejudice faced by the category on a daily basis.

Keywords: Nursing. Transsexualism. SUS. Gender Diversities.

1. INTRODUÇÃO

O SUS é direito de todos e dever do estado, sendo um sistema universal que atende a todos os cidadãos que o procuram, porém é um sistema não bem-visto pela população transexual. (ASCARI et. al., 2019).

Um dos motivos principais é o preconceito enraizado na cultura dos profissionais de saúde contra os transexuais. Estudos evidenciam que os transexuais evitam radicalmente o contato com o SUS, um exemplo dessa evidência é que os profissionais de saúde não chamam os transexuais pelo nome social. (ASCARI et. al., 2019).

Conforme o Ministério da Saúde, a definição de saúde é o completo bem-estar psicossocial de um indivíduo, porém, podemos afirmar que o transexual não é bem assim. A literatura relata que, homens e mulheres transexuais passam por comportamentos não esperados pela sociedade quando criança. Um exemplo disso é quando, um menino brinca de bonecas e veste roupas femininas, e uma menina quando brinca de carrinhos ou brincadeiras consideradas masculinas não são bem-vistos pela sociedade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A grande polêmica é a população entender que não existem brincadeiras, só femininas e só masculinas, a criança é livre para qualquer brincadeira que queira realizar. E não deve ser taxada com preconceito.

Encontramos o preconceito desde a infância, enraizado culturalmente na sociedade. Portanto, considerando que o transexual, não se sente acolhido pela equipe de saúde e pelo SUS, a enfermagem tem um papel fundamental para desmistificar essa visão, sendo ela importante para a construção de uma nova cultura de acolhimento, em que a discriminação e o preconceito sejam excluídos das práticas de acesso e assistência em saúde. (ASCARI et. al., 2019).

O presente estudo, tem como objetivo, identificar as diferentes formas de assistência de enfermagem à população transexual, os direitos da população transexual na assistência em saúde e as principais dificuldades da população transexual na assistência em saúde.



2. MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, que se refere a um método que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo em particular, operacionalizada mediante busca eletrônica de artigos indexados nas bibliotecas virtuais Scielo – Scientific Electronic Library Online, Lilacs, BDNF, Google Acadêmico e Portal Regional da BVS- Biblioteca Virtual em Saúde, onde foram encontrados 50 artigos, 12 incluídos no trabalho e 10 excluídos por não se encaixar nos critérios de pesquisa.

Foi utilizado como estratégia de busca descritora “Assistência de enfermagem”, “Transexual”, “transexualismo” e “pessoas transgênero”. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro de 2017 a dezembro de 2021. Junto aos descritores foram empregados os operadores booleanos: AND, OR e AND NOT para compor a busca de palavras-chaves, que foram utilizadas nas bases de dados, como foram descrito na figura 1.

Foram utilizadas como critérios de inclusão, para a seleção dos estudos as publicações em revistas nacionais ou internacionais, artigos do tipo original, com abrangência aos profissionais da saúde.

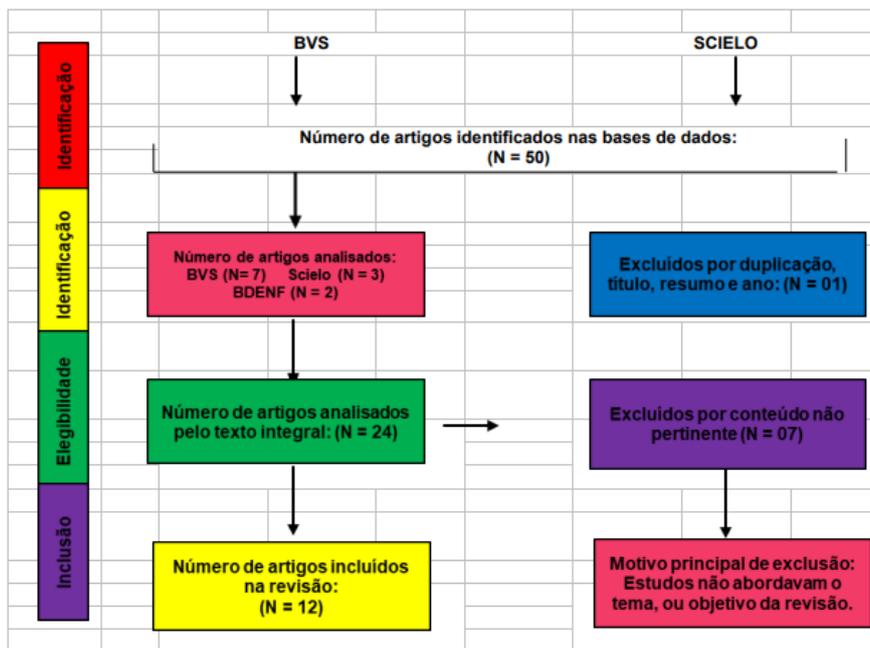
Os critérios de exclusão foram baseados nos artigos que, continham relatos ou pesquisas que não atendiam a proposta do presente tema.

Os artigos selecionados foram, fichados tendo como informações observadas: título da pesquisa, ano da publicação e país, autor, local da pesquisa, detalhamento metodológico, objetivo do estudo e resultados principais.

Para tornar a pesquisa mais efetiva, foi utilizada como primeira etapa a identificação do tema, como segunda etapa, a definição da pergunta norteadora e finalmente como terceira etapa foi levantada uma hipótese.

Foi estabelecido o tema como: Assistência de Enfermagem, a população Transexual, a questão norteadora do estudo: “Como funciona a assistência de enfermagem, a população transexual?”, e por último a seguinte hipótese: Falta de conhecimento dos profissionais de saúde, sobre transexualismo, preconceito e falta de base científica da formação acadêmica sobre o tema transexual e diversidade de gênero.

Figura 1



Fonte: Própria autoria

3. RESULTADOS

Os dados apresentados no quadro 1 são, referentes aos 12 artigos que foram selecionados, para compor esse estudo, permitindo fazer um levantamento sobre as diferentes formas de assistência de enfermagem à população transexual. Esses artigos apresentam, numerados de 01 a 12 em ordem alfabética.

O estudo 1, evidenciou que o nome social se apresenta como a senha de acesso das travestis e transexuais ao SUS, cabendo a necessidade de ser eliminado o preconceito por parte dos gestores e profissionais de saúde.

Por ser uma senha de acesso, quando não utilizado o nome social no SUS, o profissional demonstra preconceito e não aceitação do usuário. Portanto, uma das soluções para diminuir a discriminação entre os profissionais é ser discutidas questões de identidade de gênero, e orientação sexual nos currículos dos cursos técnicos e superiores para capacitar profissionais para que possam atender e lidar com o público transexual.

Conforme uma pesquisa feita pelo estudo 2 com alunos de graduação de enfermagem, cerca de 73,68% de alunos entrevistados disseram, não terem aprendido na graduação de enfermagem a Política Nacional de Saúde Integral de LGBT e apenas

15,78% aprenderam sobre esta Política na faculdade. Isso demonstra que os profissionais por não conhecerem sobre a Política, não passam segurança e confiança para estes pacientes.

O estudo 3 refere que humanizar, instruir e acolher são as melhores formas de introduzir travestis e transexuais nos programas de atenção básica. A partir do momento que, um profissional de saúde sabe acolher ele concretiza o objetivo de humanizar.

O estudo anterior afirma que, a transfobia é empregada no vocabulário dos profissionais desde o acolhimento até o diagnóstico do paciente, e o atendimento passa a ser de ótimo para ruim e constrangedor para o usuário. Portanto, há muitas deficiências nos atendimentos do SUS aos transexuais.

De acordo com o 4 estudo, as mulheres transexuais não participam das decisões cirúrgicas da cirurgia e vivenciam a dominação médica, a partir do momento que se submetem ter uma doença para ter acesso ao processo transexualizador, apesar de discordarem da idéia de ser uma patologia.

O estudo 5, afirma que a omissão do assunto transexualismo nos currículos, de medicina e de enfermagem incapacita os profissionais perante a esse cuidado. Assim como no estudo 2, os mesmos nunca viram sobre a Política Nacional de Saúde Integral de LGBT.

Conforme o estudo 6, traz como resultados a necessidade de ter, um médico específico para atender os transexuais nas unidades de saúde, assim como auxílio no processo de hormonização dos transexuais, e que se tenha uma equipe multidisciplinar para atender as necessidades do transexual (assistente social, urologista, psiquiatra e psicólogo) para atuar frente a cirurgia de mudança de sexo).

O estudo 7 revelou que, a discriminação a travestis e transexuais ainda ocorre principalmente quando o não reconhecimento ao nome social acontece nas unidades.

Identificou-se no estudo 8, o nível de conhecimento, dos profissionais de enfermagem de um hospital particular sobre o tema transexualismo é déficit, sendo 5% falarem que ser transexual é homem parecido com mulher/mulher que se parece com homem e 7,5%, disseram que ser transexual é homem que se veste como mulher/mulher que se veste com homem. E 87,5% se aproximaram da definição: homem ou mulher que tenta se aproximar do corpo que deseja (feminino ou masculino),



porém não é o fator se vestir ou parecer, ou se aproximar do corpo que deseja somente, é buscar ter a sua verdadeira identidade.

O estudo 9, relata que pessoas trans não encontram respostas as suas demandas de saúde, sofrem preconceito e violências nos serviços e apenas buscam atendimento em casos de extremo adoecimento.

O estudo 10 refere que, os estudos da pesquisa trouxeram algum grau de complicação com as cirurgias de reversão de sexo. Seja no intra-operatório ou no pós-operatório. Algumas complicações mais comuns foram: fistulações, retenção urinária, sangramentos, estenose uretral, infecção, necrose tecidual e lesões retais.

Já o estudo 11, aborda a promoção da saúde é fundamental para homens e mulheres transexuais, sendo ela uma alternativa para melhorar a inclusão social, favorecer o vínculo e melhorar a autoestima e o autocuidado do usuário.

Por fim, o estudo 12 relata um constrangimento da parte do enfermeiro em atender a população transexual na atenção básica, e isso se completa com o estudo 5 e 2 que falam do desconhecimento nos currículos. Sendo este constrangimento um fato do déficit curricular sobre como abordar um paciente transexual.

4. DISCUSSÃO

Vale salientar, que o transexualismo não é uma doença e sim uma característica da pessoa humana descoberta desde a sua adolescência, que perdura desde a sua infância. Portanto tratar de transexualidade é tratar de cidadãos que, sonham e buscam a felicidade completa.

Discutir sobre este tema é, buscar conscientizar as pessoas para que respeitem a pessoa transexual como respeitam os heterossexuais e cisgêneros, homens e mulheres.

No entanto, não é apenas questão de respeito e aceitação da sociedade e sim de conhecimentos sobre o assunto.

Muitas pessoas nem sequer ainda imaginam o significado dos conceitos: transexualidade, identidade de gênero, orientação sexual, cisgênero e entre outros conceitos que fazem parte do LGBTQIA+.



E o esperado é que, todos os profissionais de saúde entendam o significado de cada um destes conceitos e saibam como abordar um paciente transexual. Porém, a realidade é contrária, há um despreparo importante destes profissionais, e a educação continuada é insuficiente para que eles entendam e acolham a realidade dos transexuais como uma área importante da saúde das pessoas. E muitas vezes o desinteresse e o preconceito são presentes. Existe uma alienação e ignorância sobre o tema.

Devido a estes despreparos, os estudos mostraram descontentamento da população trans com o atendimento que tem recebido nos serviços de saúde, pois é comum não encontrarem respostas as suas necessidades gerais que possuem e são vítimas de preconceitos, discriminações e violências. (ROSA et. al. 2019).

No entanto, o transexual poderá necessitar de uma equipe multidisciplinar, a partir do momento que ele fizer a cirurgia de redesignação sexual, e passa a necessitar de todo o cuidado da equipe de saúde para a cirurgia ou até mesmo na atenção primária, sendo grande parte dos profissionais que cuidam: a equipe de enfermagem. O desconhecimento do enfermeiro na Atenção Básica sobre o acolhimento às pessoas travestis e transexuais é notório, pois os mesmos não sabem realizar perguntas (anamnese) baseadas na saúde desses pacientes. (REIS, 2021).

A enfermagem deve investir no conhecimento da saúde do transexual, conhecer as complicações cirúrgicas da redesignação sexual como por exemplo a estenose uretral, infecções, lesões retais, fístulas, sangramentos, retenção urinária, fistulações e entre outras complicações. (COSTA et. al., 2019).

A enfermagem deve conhecer os direitos do transexual, as infecções sexualmente transmissíveis que mais acometem os transexuais, deve realizar a prática da orientação aos pacientes transexuais para trabalhar a prevenção de doenças, aplicar os conhecimentos adquiridos na saúde deles, apoiá-los nas decisões por cirurgias de redesignação sexual, apoiá-los a passar com psicólogos, psiquiatras e profissionais capacitados a atenderem as suas necessidades. Pois nada adianta o paciente transexual buscar a atenção primária e não ter resolutividade na sua busca, ele deve sempre ser atendido com integralidade.

Portanto, uma das formas de humanizar o cuidado ao transexual é não olhar para o sexo biológico, mas sim para o contexto sociocultural que vive. (NEVES, 2020).



A busca pelo olhar holístico e humanizado é olhar para a pessoa como um todo de forma integral respeitando a sua cultura e entendendo que o transexual muitas vezes vive na vulnerabilidade por falta de informação e cuidado dos profissionais de saúde.

Pode-se afirmar que a humanização é o grande desafio da assistência atual que usufrui de preconceitos enraizados que ainda são fortes, sendo assim juntamente com o desconhecimento sobre políticas da transexualidade, estudos afirmam que humanizar, instruir e acolher são as melhores formas de introduzir travestis e transexuais nos programas de atenção básica.

Sendo imprescindível do conhecimento da enfermagem a sua vulnerabilidade buscando estar pronta para receber os transexuais na assistência em saúde.

As mulheres transexuais buscam submeter-se a patologização para terem acesso ao processo transexualizador, ou seja, elas vivenciam a dominação médica e não participam das decisões do tempo cirúrgico e demais elementos do tratamento Da cirurgia transexualizadora, sendo uma visão patologizada e medicalizada criada pelos profissionais de saúde sobre o transexual. (PINTO, 2017).

A partir dessa fala anterior, entende-se que uma mulher transexual sofre um preconceito forte em questão, pois mesmo procurando seus direitos e pela tão sonhada cirurgia, tem que passar pela ideia de que está doente. E transexualidade não é doença!

Sobre os direitos dos transexuais é importante salientar que um dos principais direitos do transexual é de ser chamado pelo nome social, outro direito é o da cirurgia de redesignação sexual pelo SUS criada em Agosto de 2008.

Ainda não existe uma lei específica para o preconceito aos transexuais, porém ter preconceito com este cidadão é considerado crime como qualquer outro crime de racismo. Outra coisa é a violência sofrida, sendo o Brasil o país que mais mata pessoas trans no mundo. E vale questionar: Até quando as pessoas irão viver sem respeitar os direitos dessa população?

É direito do transexual também, de conhecer através de ações educativas como prevenir de infecções sexualmente transmissíveis para que se tenham uma vida sexual ativa sem riscos de infecções sexuais e tenham a segurança que precisam através da informação. Pois segundo pesquisas, o risco de transmissão de HIV pelo sexo anal é dezoito vezes maior que o risco pelo sexo vaginal.



A enfermagem pode oferecer várias ações, em um território e um deles é a educação continuada a famílias, escolas, igrejas, associações de moradores e em vários lugares públicos do território em que se vive, podendo assim educar a população a respeito dos direitos dos transexuais, e na Unidade Básica de Saúde, agindo como porta aberta poderá fazer a consulta de enfermagem norteando perguntas que acabam indo ao encontro das necessidades do transexual e da sua vida naquele momento.

Acredita-se que a enfermagem é a profissão do futuro, e pode mudar a visão de muitos a respeito do preconceito ao transexual, porém a escola superior de graduação de enfermagem precisa dar a sua colaboração nesse processo, fazendo com que enfermeiros tenham um raciocínio e trabalhem com mais informação para acabar com os tabus que é enfrentar um usuário transexual sem o conhecimento suficiente.

Portanto, ainda há muito o que lutar para que a atenção a saúde do transexual se torne humanizada e construa o seu espaço sem preconceitos, cabe a enfermagem e aos profissionais de saúde lutarem e buscarem um atendimento de qualidade à essas pessoas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos através deste presente estudo que a saúde do transexual é o grande desafio da atualidade, a minoria dos profissionais conhece o transexualismo e sabem lidar com esta população, portanto esse estudo busca levar conhecimento para a assistência através da formação acadêmica.

Um profissional competente é aquele que sabe atender a qualquer pessoa, independente da sua identidade de gênero ou raça. A homofobia e discriminação do transexual é crime igual ao racismo. Tendo isso como base, ser atendido com respeito é direito do paciente transexual.

O presente estudo levantou a necessidade de buscar mais artigos e pesquisa sobre o tema, principalmente se tratando de a enfermagem ter uma escassez do conhecimento sobre o transexualismo, e a educação continuada é necessária em todas as ocasiões, ambientes e hospitais. Enquanto um souber e não multiplicar o conhecimento, ele será descartado.



Identificou-se que a dificuldade do transexual é de ser atendido com resolubilidade dos seus problemas e ser encaminhado corretamente na atenção primária. Além de ter que encarar o preconceito nítido no rosto das pessoas.

Os direitos trazidos reforçam a necessidade, do respeito e a empatia por todos os transexuais. A saúde deve ser a casa dos transexuais e de toda a população LGBTQIA+, as pessoas devem buscar mais conhecimento e atender com dignidade e respeito esses pacientes.

Portanto, este estudo contribui para demonstrar que existe a necessidade de novos estudos sobre o tema proposto, onde o aperfeiçoamento e qualificação dos protocolos de saúde pública podem contribuir, para a melhoria das atividades com a população transexual.

REFERÊNCIAS

- Almeida JSM et. al. **Cuidar de pessoas transexuais na ótica dos residentes de enfermagem.** Revenferm UERJ, Rio de Janeiro, 2018; 26:e32030.
- Ascarí, TM. **Travestis e Transexuais. Despindo as percepções acerca do acesso e assistência em saúde.** Enferm. Foco. 2019, 10 (5): 167-172.
- Brasil. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Saúde Integral de lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais.** Brasília, DF. 2010. Disponível em: http://www.mpggo.mp.br/portalweb/hp/41/docs/politicanacional_saudeintegra_l_lgbt.pdf>. Acesso em: 1 set. 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **PORTARIA Nº 457, DE 19 DE AGOSTO DE 2008.** Disponível em: > https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0457_19_08_2008.html<. Acesso em: 08 set. 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa. **Transexualidade e Travestilidade na Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Política Nacional de Saúde Integral de lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais.** Departamento de Apoio à Gestão Participativa. Brasília: 1. ed., 1. reimp. Ministério da Saúde, 2013.

- Costa MMR et. al. **Complicações operatória na cirurgia de redesignação sexual: uma revisão sistemática.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 3, p. 1624-1632, mar./apr. 2019.
- Fernandes MCL et. al. **Conhecimento de profissionais de enfermagem acerca da assistência à saúde dos transexuais.** Rev. Nova Esperança. 2019; 17(2): 34-44.
- Governo do Estado. Secretaria de Política para as Mulheres. Notícias: **Dia Nacional da visibilidade trans: entenda quais os direitos que a legislação brasileira garante a travestis e pessoas transgênero.** Disponível em: ><http://www.mulheres.ba.gov.br/2020/01/2713/Dia-Nacional-da-Visibilidade-Trans-entenda-quais-os-direitos-que-a-legislacao-brasileira-garante-a-travestis-e-pessoas-transgenero.html><. Acesso em: 1 set. 2021.
- Jesus, JG. **Orientações sobre identidade de gênero: conceitos e termos.** Guia técnico sobre pessoas transexuais, travestis e demais transgêneros, para formadores de opinião. Brasília. Ab. 2012.
- Modelo Inicial. **Conheça os direitos fundamentais dos transexuais.** Disponível em: ><https://modeloinicial.com.br/artigos/direitos-transexuais><. Acesso em: 25 out. 2021.
- Neves KC et. al. **Atenção à saúde de homens e mulheres transexuais brasileiras: uma evidência em pesquisa.** Saúde Coletiva, 2020; (10) N.57.
- Pinto JJ et. al. **A medicalização e patologização na perspectiva das mulheres transexuais: acessibilidade ou exclusão social.** Revenferm UERJ, Rio de Janeiro, 2017; 25:e29009.
- Querino MS et. al. **Ações da equipe de enfermagem na implementação da política de lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais- revisão de literatura.** Rev. Cient. Sena Aires.2017 Jan-Jun; 6(1):46-58.
- Ramos LS. et. al. **A humanização da atenção básica a saúde brasileira no atendimento de travestis e transexuais: uma revisão narrativa.** Revista Eletrônica Acervo Saúde. Vol. Sup.n.44, 2020. Apud DOURADOS, 2018. In: DOURADOS NOTÍCIAS. Disponível em: <https://www.douradosagora.com.br/noticias/ciencia-e-saude/risco-de-transmissao-do-hiv-no-sexo-anal-e-18-vezes-maior-que-no-vaginal>. Acesso em: 12 de nov. 2019.
- Reis PSO et. al. **Veiled transphobia: nurses-created meanings Vis-à-vis the user embracement of transvestites and transgenders.** J. res.: fundam. care. online 2021. jan./dez. 13: 80-85.
- Rocon PC et. al. **O que esperam pessoas trans do Sistema Único de Saúde?** Comunicação Saúde Educação. Interface. 2018; 22(64):43-53.



Romano G. **SUS é autorizado a fazer cirurgia de mudança de sexo em homens trans.** Veja. Disponível em > <https://veja.abril.com.br/brasil/sus-e-autorizado-a-fazer-cirurgia-de-mudanca-de-sexo-em-homens-trans/><. Acesso em: 31 ago. 2021.

Rosa DF et. al. **Assistência de Enfermagem à população trans: gêneros na perspectiva da prática profissional.** Rev. BrasEnferm [Internet]. 2019;72(Suppl 1):311-9. 18

Silva et. al. **Uso do nome social no Sistema Único de Saúde: elementos para o debate sobre a assistência prestada a travestis e transexuais.** Physis Revista de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro. 27 mar. 2017.

A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NA REALIZAÇÃO DO EXAME CITOPATOLÓGICO E NAS AÇÕES VOLTADAS NA DETECÇÃO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

THE IMPORTANCE OF NURSING ASSISTANCE IN CARRYING OUT THE CYTOPATHOLOGICAL EXAMINATION AND IN ACTIONS AIMED AT DETECTION OF CERVICAL CANCER

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-20

Maria Claudia Cubas Zanetti ¹
 Kayo Augusto Salandin Pacher ²
 Italo Frizo ³
 Selma Eva Silvério ⁴
 Marcelo Vicente de Castro ⁵

¹Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

²Professor, Mestre - Tatui-Faesb.

³ Professor, Mestre - Tatui-Faesb

⁴ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

⁵ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano, o enfermeiro tem grande participação nessas ações e na realização do exame preventivo papanicolau. **Objetivo:** desse estudo é descrever a importância das ações educativas desenvolvidas pelo enfermeiro para a prevenção do câncer do colo do útero, esclarecer a importância da realização do exame de citologia oncológica na prevenção do câncer do colo uterino e Identificar a conduta do enfermeiro na realização do exame citopatológico. **Método:** Trata se de um estudo de revisão integrativa desenvolve-se a partir da resolução de um problema, através de referências teóricas encontradas em livros, revistas, artigos, e literaturas afins, com o objetivo de conhecer e analisar as contribuições sobre determinado assunto. A delimitação temporal de janeiro de 2015 a junho de 2021. **Resultado:** Assim nesse estudo notou se que,

conhecer e entender as necessidades da usuária e do sistema na prevenção é o passo fundamental para o planejamento e definição de estratégia de intervenções mais eficientes e adequadas com as necessidades da população feminina, há necessidade de capacitação e bons gestores.

Palavras-chave: Citopatológico. Prevenção primaria. Papel do enfermeiro na prevenção do câncer do colo de útero.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is the second most common type of cancer among women, being responsible for the death of approximately 230 thousand women per year, nurses have great participation in these actions and in the performance of the Pap smear. **Objective:** This study describes the importance of educational actions developed by nurses for the prevention of cervical cancer, clarify the importance of performing the oncotic cytology exam in the prevention of cervical cancer and Identify the

behavior of nurses in carrying out the exam Cytopathological. Method: This is an integrative review study developed from the resolution of a problem, through theoretical references found in books, magazines, articles, and related literature, in order to know and analyze the contributions on a given subject. The temporal delimitation from January 2015 to June 2021. Result: Thus, in this study, it was noted that knowing and understanding the needs of the

user and the prevention system is the fundamental step for planning and defining a strategy for more efficient and adequate interventions with the needs of the female population, there is a need for training and good managers.

Keywords: Cytopathological. Primary prevention. Nurse's role in the prevention of cervical cancer.

1. INTRODUÇÃO

O Papanicolau segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é um meio de redução e monitoramento do Câncer de Colo de Útero (CCU) pela detecção precoce alcançada pelo exame, chegando a 60 a 90% a incidência do CCU (RAMOS, 2014).

O Sistema de Informação do CCU foi desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 1999, junto com Sistema Único de Saúde (SUS) gerado por um departamento de informações, partindo dessas informações e das necessidades de se aperfeiçoar visando os princípios do SUS (LICHAND, 2012).

O terceiro mais comum entre a população feminina no Brasil, o câncer de colo de útero acomete mulheres em fase de atuação social, familiar e profissional gerando custos governamentais, elevados custos com tratamento com tecnologias sofisticadas qualificação específica de profissionais, ainda levando em conta o alto índice de mortalidade entre cidadãos cada vez mais jovens (RAMOS, 2014).

As ações educativas em saúde que podem ser realizadas pelo enfermeiro que age na atenção básica têm sido disseminadas, em ações educativas em saúde da mulher têm grande potencial no fator de prevenção do câncer do colo uterino, sendo o enfermeiro o principal disseminador dessas informações para o público da rede básica de saúde (MOURA, DA SILVA, 2017).

Sendo assim muito pode ser feito para reduzir essa incidência de câncer, o ministério da saúde apresenta estratégia básica para alcançar o objetivo à educação da população, a Estratégia Saúde da Família (ESF) é um lugar propício para o começo dessa educação para o controle do câncer do colo do útero, sendo a porta de entrada das mulheres no serviço de saúde, tendo uma equipe pronta para esse acolhimento, e controle em busca ativa dessas mulheres para a realização do exame citopatológico,

obtendo assim diagnósticos precoces e a chance de um tratamento apropriado para essa mulher (SILVA, 2017)

O exame por si só já é um procedimento invasivo, constrangedor e que causa medo em uma grande maioria das mulheres, segundo FERREIRA (2013) constatou em seu estudo que os motivos principais para a não realização ou realização tardia do Papanicolau (PCCU) são o medo de o procedimento ser invasivo e dolorido; e o constrangimento em frente ao profissional. Tais fatores, se somados a execução com erros ou a falta de infraestrutura e materiais apropriados, pode desencadear um trauma nessa mulher, fazendo com que ela não tenha a periodicidade necessária no exame, acarretando, assim, um risco elevado para doenças graves, como o câncer de colo de útero (MENESES, BAIA, et al., 2017).

O fator chave no sucesso do exame é representado pelo enfermeiro, visto que é o profissional à frente das atividades de controle mediadas por esclarecimento de dúvidas, realização da consulta e do exame de maneira eficaz e manutenção do sistema de registro, consideram que, para a realização do Papanicolau, é necessário que o profissional tenha uma postura técnica e ética, visando preservar a privacidade do cliente e garantir sua segurança em todos os âmbitos (RAMOS et al., 2014).

Na prevenção do CCU com papel fundamental o enfermeiro elabora projetos e atividades para amparar e esclarecer as mais comuns dúvidas, maneiras para prevenção de fatores de riscos, faz o acolhimento dessas mulheres, realiza consultas ginecológicas e assim fazendo a coleta do exame citopatológico, dando andamento nesse processo e encaminhando para o atendimento adequado, tentando esclarecer para essa população a real importância da prevenção contra essa neoplasia, mostrando assim a importância do enfermeiro na prevenção e rastreamento do câncer de colo do útero (DACOSTA, 2017).

Diante disso o exame papanicolau é um exame que atua na intimidade da mulher, podendo por qualquer ação mal executada tornar se um trauma para as pacientes, apontando assim o papel do enfermeiro na execução perfeita do exame e monitorando a saúde da mulher, executando com ações manter as mulheres por perto e ligadas as UBS (LOPES, 2019).

Objetivo foi demonstrar o papel do enfermeiro frente da coleta da citologia oncológica descrever a importância das ações educativas desenvolvidas pelo enfermeiro



para a prevenção do câncer do colo do útero, esclarecer a importância da realização do exame de citologia oncológica na prevenção do câncer do colo uterino, identificar a conduta do enfermeiro na realização do exame citopatológico.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

PRESTES (2003) nos mostra que as pesquisas bibliográficas não costumam apresentar dados inéditos, porém há de frisar que estudos e dados publicados no passado podem servir de base para pensamentos e principalmente o desenvolvimento de ações futuras, contribuindo, para o desenvolvimento de reflexões e novos olhares sobre uma problemática, estando aí sua principal contribuição. (THIOLLENT, 2005).

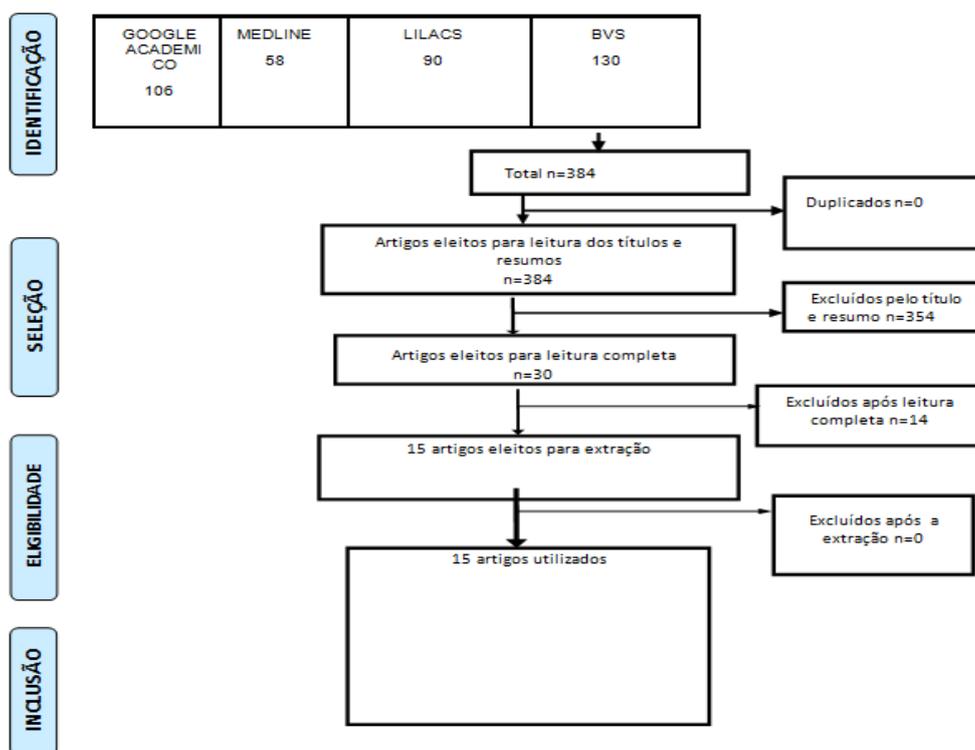
Dessa forma, buscou-se através desse estudo averiguar a importância do exame citopatológico, na prevenção do câncer de colo uterino. A pesquisa teve como instrumento a habilidade na leitura, bem como a capacidade de extrair informações e raciocínios próprios a partir de relatos escritos, através de levantamento bibliográfico dos estudos indexados, ao banco de dados banco de dados, INCA, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS) Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) GOOGLE ACADÊMICO, e de acervo bibliotecário. A delimitação temporal de janeiro de 2015 a junho de 2021 foi analisada com critérios de inclusão, matérias publicadas em bases confiáveis, disponíveis em língua portuguesa ou inglesa que possuam compatibilidade com a temática proposta. Sendo os critérios de exclusão materiais que não fossem compatíveis com o estudo ou fora da base de dados confiável, foram usados os seguintes descritores: papanicolau, prevenção primaria, papel do enfermeiro na prevenção do CCU.

Segundo WHITTEMORE (2005) foram utilizados artigos selecionados para a construção da revisão integrativa, o estudo foi dividido em duas etapas: na 1ª etapa realizou-se a distribuição do conteúdo dos artigos analisados segundo autores/ano de publicação, título, objetivo, periódico e região da pesquisa. Na 2ª etapa gerou-se um gráfico, caracterizando a categoria dos artigos e a porcentagem de cada categoria (KNAFL, 2005). Segue descrição no prisma abaixo, temos também o objeto de estudo dos artigos incluídos (quadro 1).



3. RESULTADOS

Segue os resultados obtidos após a implantação da metodologia prisma, a qual mostra a seleção e identificação dos artigos pesquisados.



Fonte: Autoria própria

Quadro 1 : Distribuição do objeto de estudo das publicações incluídas

Principal objeto de estudo	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Dificuldade relacionada ao sistema oferecido	06	40,1%
Falta de conhecimento das usuárias ao exame	02	13.3%
Relação do Enfermeiro a adesão do exame	07	46.6%
Total		100%

Fonte: Autoria própria

4. DISCUSSÃO

Esta revisão integrou achada de pesquisas com diferentes problemáticas sobre o assunto abordado desde a dificuldade enfrentada pelo sistema, também como a falta

de conhecimento das usuárias sobre a realização do exame, como também a influência do profissional enfermeiro na execução desse processo.

Um das dificuldades encontradas pelas mulheres ficam evidenciadas no estudo, onde as coletas são realizadas sem dias e horários marcados sendo realizado em dias e horas iguais dificultando o acesso a mulheres que trabalham em período de funcionamento da unidade, neste estudo nos mostra um empecilho pra realização do exame é a falta de conhecimento das usuárias, as crenças de cada mulher, a cultura e até mesmo o convívio familiar.

O estudo nos mostra também as evidências do desconhecimento das usuárias sobre o exame onde dificulta a abordagem da equipe sobre o tema citado, onde muitas mulheres, mães e trabalhadoras fazem o exame sem explicação alguma de um profissional qualificado, abordada também onde muitas acreditam não precisa do exame por estar bem de saúde.

Achamos também na literatura onde CIRINO, NICHATA e BORGES (2010) reforçam o estudo de DUARTE (2011), trazem em suas pesquisas mostram os principais fatores que dificultam ou impedem a adesão também dos adolescentes ao exame, motivos como medo vergonha onde vemos a importância das ações educativas e investimentos na promoção a saúde, essas ações educativas devem ser de linguagem simples e clara e sempre objetiva tendo que quebrar mitos e tabus.

Vê-se que as dificuldades apresentadas nos estudos para a prevenção do CCU e a realização do Papanicolau são na sua maioria a falta de informação e a confiança para realização do exame, cabe a nós enfermeiros nos embasar em teorias para sabermos sanar qualquer dúvida das usuárias.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Enfermeiro é a ligação entre as pacientes e a prevenção que seja por ações ou pela execução do exame de papanicolau na prevenção do câncer de colo de útero, juntamos a formação acadêmica com as ações governamentais e o mais importante a atuação do profissional onde se alcança melhorias na prevenção do CCU. Mas tudo que tem sido desenvolvido ainda é insuficiente como nos apontam as incidências aonde na em muitos casos os diagnósticos vem tardio, precisando lidar ainda com os empecilhos



que esta dificultando a realização desses diagnóstico onde tem por principal método o Papanicolau, que impedem a mulher da realização. O Enfermeiro deve estar atualizado e capacitado para orientar sobre o CCU: seus sintomas, diagnóstico, tratamento e possíveis efeitos colaterais. A conscientização das mulheres tem extrema importância para a diminuição das estimativas apontadas neste estudo.

Assim nesse estudo notou-se que, conhecer e entender as necessidades da usuária e do sistema na prevenção é o passo fundamental para o planejamento e definição de estratégia de intervenções mais eficientes e adequadas com as necessidades da população feminina, há necessidade de capacitação e bons gestores. Decorremos por esse estudo maior conhecimento e informação para executar uma boa assistência de enfermagem na execução e prevenção do CCU, e perceber a importância do enfermeiro nessa ação, executando uma boa consulta de enfermagem feita com embasamento teórico e prático fazendo com que a usuária retorne com segurança para a busca do resultado tendo total confiança no profissional.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, Monica Santos et al, PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: A ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL ENFERMEIRO NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE Revista Científica FacMais, Volume. VIII, Número 1. Fev/Mar. Ano 2017/1º Semestre. ISSN 2238- 8427.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. 2007
- DANIELA, Savi Geremia, Tatiane Derner, Marcieli da Rosa, Tania Antunes, Érica de Brito Pitilin, Vanessa Aparecida Gasparin Localización: Revista Acreditación: ACRED, ISSN-e 2237-5643, Vol. 6, Nº. 11, 2016, págs. 99-108
- ERIVALDA Maria Ferreira Lopes, Eryleide Porfirio Ferreira, Valter Jonso Carmo, Davi Alves Moura, Projeto de intervenção para elevar a adesão ao exame citopatológico durante o internato em saúde coletiva. Brazilian Journal of Health Review, Vol 4, No 2 (2021),
- GIL, Antonio Carlos. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social 5. ed. São Paulo:Atlas, 2006
- LOPES, Juliana Custódio et al. O Papel do Enfermeiro no conhecimento das Mulheres acerca do Exame de Papanicolau / The Role of the Nurse in the knowledge of Women about Papanicolau Examination. ID on line. Revista de psicologia, [S.l.], v. 13, n. 47, p. 527-537, out. 2019.



- MENESE Baia et al 2017: NURSING (SÃO PAULO) 21(238): 2068-2074, mar. 2018. Ilus Artigo em Português | LILACS, BDEF - Enfermagem | ID: biblio-907884 Biblioteca responsável: BR21.1
- MOTHER, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D. G.; Altman, D.; Antes, G.; et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
- MOREIRA, A. da S.; ANDRADE, E. G. da S. A importância do exame papanicolau na saúde da mulher. Revista de Iniciação Científica e Extensão, [S. l.], v. 1, n. Esp 3, p. 267–271, 2018.
- MOURA, J. B. L. C.; Da Silva, G. S. V.. Papanicolau: refletindo sobre o cuidado de enfermagem na atenção . Revista Pró-UniverSUS. 2017 Jan./Jun.; 08 (1): 12-16
- PRESTES, M. L. M. A pesquisa e a construção do conhecimento científico: do planejamento aos textos, da escola a academia. 2. ed. São Paulo: Respel, 2003.
- RAMOS Andressa lima et al , A ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO, S A N A R E - Revista de Políticas Públicas, v. 13, n. 1 (2014) Rev. epidemiol. controle infecç ; 9(1): 81-86, 2019. Ilus.
- RODRIGUE, Juliana Zenaro et al , Perfil das mulheres que realizam o exame Papanicolau em uma Estratégia de Saúde da Família, Journal of Nursing and Health V. 6, N. 3 (2016).
- SILVA, A. B.; RODRIGUES, M. P.; OLIVEIRA, A. P. DE; MELO, R. H. V. DE. PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICOUTERINO: UMA AÇÃO REALIZADA PELOS ENFERMEIROS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA?. Revista Ciência Plural, v. 3, n. 2, p. 99-114, 11 dez. 2017.
- SILVA, A. B.; RODRIGUES, M. P.; OLIVEIRA, A. P. DE; MELO, R. H. V. DE. PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICOUTERINO: UMA AÇÃO REALIZADA PELOS ENFERMEIROS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA?. Revista Ciência Plural, v. 3, n. 2, p. 99-114, 11 dez. 2017.
- SILVA, Liniker Scolfield Rodrigues da et al .Rev. enferm. UFPE on line ; 10(12): 4637-4645 dez. 2016. Ilus Artigo em Português | BDEF - Enfermagem
- SILVA, Rulio; Glécias, Marçal; et al. Teste de Papanicolau: realização e conhecimento de acadêmicas de enfermagem
- Sílvia, Fischmann; Osório, Ughini; Luciane, Noal Calil;. Importância da qualidade da coleta do exame preventivo para o diagnóstico das neoplasias glandulares endocervicais e endometriais, Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre, RS, Brasil. 2016,



Teixeira V. R. S.; Costa B. S. da; Souza D. S. de; Caetano L. C. C.; Santos M. P. dos; Costa I. M. M. A Segurança do Paciente diante da Assistência de Enfermagem na coleta do exame Papanicolau em uma Estratégia Saúde da Família: um relato de experiência. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 3, p. e205, 29 dez. 2018.

THIOLENT Michel. Metodologia da pesquisa-ação. 14. ed. São Paulo: Cortez, 2005

Tomasi, Elaine et al. Estrutura e processo de trabalho na prevenção do câncer de colo de útero na Atenção Básica à Saúde no Brasil: Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade – PMAQ. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [online]. 2015, v. 15, n. 2.

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO HPV: TRATAMENTO E PREVENÇÃO EM ADOLESCENTE DE 9 A 14 ANOS DE IDADE

NURSING ASSISTANCE TO HPV: TREATMENT AND PREVENTION IN ADOLESCENTS 9 TO 14 YEARS OLD

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-21

Maria dos Remédios de Souza Rodrigues Castro ¹
 Kayo Augusto Salandin Pacher ²
 Italo Frizo ³
 Selma Eva Silvério ⁴
 Marcelo Vicente de Castro ⁵

¹Acadêmica de Enfermagem Faculdade Santa Barbara Tatui-Faesb.

²Professor, Mestre - Tatui-Faesb.

³ Professor, Mestre - Tatui-Faesb

⁴ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

⁵ Professor Adjunto - Tatui-Faesb

RESUMO

Introdução: O vírus HPV, ataca a pele e mucosa, o revestimento do colo do útero, vagina, vulva, pênis e ânus, podendo ser classificado quanto ao tipo, de baixo e alto risco de câncer. Sabemos que a adolescência é uma fase de grande transformação e esta tem vulnerabilidades às doenças principalmente ao HPV. A vacina disponível pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da saúde regulamentada no ano de 2006 é a quadrivalente, que previne contra infecções como câncer provocado por alguns tipos do vírus HPV. **Objetivo:** Identificar o papel do enfermeiro frente a vacinação de adolescentes contra o papiloma vírus e a importância de ações voltada ao público alvo e o incentivo a sua adesão. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa, para desenvolvimento metodológico e foram percorridas as seguintes etapas: elaboração da questão norteadora e objetivo do estudo no qual foi utilizada a estratégia PICO. A delimitação temporal de janeiro de 2016 a junho de 2021. **Resultado:** Dos estudos abordados foram evidenciadas as barreiras do sistema, a necessidade de estratégias e intervenções, o desconhecimentos

dos usuários e ainda as crenças e valores no qual houve resistência dos familiares frente a vacinação. **Considerações Finais:** Para a saúde pública é de extrema importância as divulgações e o conhecimento da cobertura vacinal do HPV na rede, nas distintas faixas etárias e em ambos os sexos para que se tenha uma implementação de ação de qualidade e um planejamento organizado para a população e também os profissionais de saúde.

Palavras-chave: HPV. Enfermagem. Adolescentes. Vacinas.

ABSTRACT

Introduction: The HPV virus attacks the skin and mucosa, the lining of the cervix, vagina, vulva, penis and anus, and can be classified according to the type, low and high risk of cancer. We know that adolescence is a phase of great transformation and that it has vulnerabilities to diseases, especially to HPV. The vaccine available by the National Immunization Program of the Ministry of Health regulated in 2006 is the quadrivalent vaccine, which prevents infections such as cancer caused by some types of the HPV virus. **Objective:** To identify the role of nurses

when vaccinating adolescents against the papilloma virus and the importance of actions aimed at the target audience and encouraging their adherence. Method: This is an integrative review study, for methodological development and the following steps were covered: elaboration of the guiding question and objective of the study in which the PICO strategy was used. The temporal delimitation from January 2016 to June 2021. Result: From the studies addressed, the barriers of the system, the need for strategies and interventions, the

lack of knowledge of users and also the beliefs and values in which there was resistance from family members against vaccination were evidenced. Final Considerations: For public health, it is extremely important to disclose and know the HPV vaccine coverage in the network, in different age groups and in both sexes, so that there is an implementation of quality action and an organized planning for the population. and also health professionals.

Keywords: HPV. Nursing. Teens. Vaccines.

1. INTRODUÇÃO

O vírus HPV é altamente contagioso, ataca à pele e mucosa, revestimento do colo do útero, vagina, vulva, pênis e ânus, podendo ser classificado quanto ao tipo de baixo e alto risco de câncer (MEDRADO; SANTOS; DE MORAES FILHO, 2017).

As mulheres são as mais afetadas não apresentam sintomas clínicos na maioria dos casos sendo difícil diagnóstico o que pode contribuir para desenvolvimento de câncer do colo do útero. Já em homens pode ocorrer também esse tipo de infecção, mas é menos frequentes esse tipo de manifestação do que em mulheres (SANTOS; ÁLVARES, 2018).

Sabemos que a adolescência é uma fase de grande transformação e esta tem vulnerabilidades às doenças principalmente ao HPV. (SILVA, 2020)

A infecção pelo HPV está associada principalmente ao desenvolvimento de lesões benignas e malignas da área anogenital masculina e feminina. Entretanto, esta infecção pode ter uma localização extragenital como olhos, laringe e trato aeram digestivos (GIRALDO, 2008).

O HPV tem um esquema causal de estágios: aquisição do HPV, persistência do HPV, progressão para lesão pré-neoplásica e câncer. Quanto mais tempo uma infecção persistir, maior o risco de desenvolvimento de alterações celulares pré-cancerosas no epitélio e desenvolvimento de malignidade. Algumas infecções se tornam latentes, podendo esta ligadas a alterações celulares a persistência do HPV ocasionando um desenvolvimento de um pré-câncer cervical podendo não ser detectado e até regressão (ALMEIDA, 2020).

A importância de realizar o exame citopatológico e o uso de preservativo nas relações sexuais como profilaxia eficaz na diminuição e no aparecimento de lesão do colo do útero para combater neoplasia. O Papiloma Vírus humano pode ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, ocorrendo em casos de imunodepressão fisiológica (SILVA, 2020)

O tratamento das verrugas anogenitais tem como objetivo erradicar as lesões ou condilomas que são visíveis podendo até mesmo desaparecer sem tratamento sendo que o tratamento não elimina a infecção pelo HPV as células infectadas podem se manter latente por períodos prolongados podendo transmitir o HPV mesmo após tratamento ou remoção das lesões. Os tratamentos cirúrgicos e clínicos são vários que vai desde a via tópica como uso de ácido tricloroacético de 60% a 80%, creme imiquimode a 5%, podofilina em solução de 10% a 25%, solução de podofilotoxina a 0,5%. creme de podofilotoxina de 0,15% e as eletroterapia, crioterapia a laser sendo estas últimas altamente eficaz ao tratamento das verrugas anogenitais. O tratamento deve ser individualizado considerando a disponibilidade de recursos, as características das lesões, os efeitos adversos e a experiência profissional (CARVALHO, 2021).

A vacina disponível pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da saúde regulamentada pela ANVISA no ano de 2006 é a quadrivalente, que previne contra infecções como câncer cervical, vulvar, anal e verrugas genital provocadas por alguns tipos do vírus HPV sendo eles o tipo 6,11,16 e o 18 beneficiando o público alvo meninas de 9 à 13 anos, meninos de 11 à 14 anos de idade, pessoas de 9 à 26 anos com HIV, transplantados, pessoas tratamento oncológico e adolescente com 15 anos sem completar o esquema vacinal (ALMEIDA, 2020).

O esquema vacinal é composto por duas doses (0 e 6 meses) sendo que a segunda dose é importante para reforçar a proteção contra HPV pois o estudo mostra a eficiência em adolescentes nessa faixa etária. (RÊGO; DE ALENCAR; RODRIGUES, 2017).

O papiloma vírus humano está relacionada ao câncer de colo de útero e seus tipos oncogênicos são do tipo HPV 6, 11,16 e 18 sendo este considerado uma doença sexualmente transmissível levando a uma grande taxa de mortalidade no Brasil. (SILVA, “et al.”, 2020).

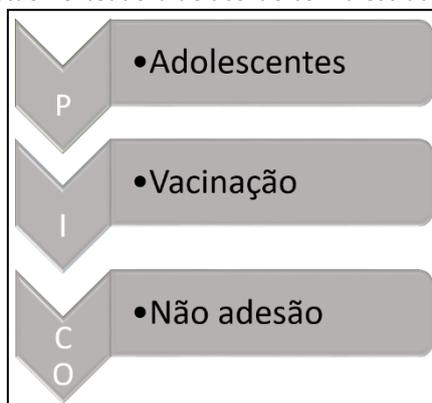


Objetivo deste trabalho e identificar o papel do enfermeiro frente a vacinação de adolescentes contra o papiloma vírus e a importância de ações voltada ao público alvo e o incentivo a sua adesão.

2. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, onde se realizou a busca de artigos para desenvolvimento metodológico e foram percorridas as seguintes etapas: elaboração da questão norteadora e objetivo do estudo; definição de critérios de inclusão e exclusão das produções científicas; busca de estudos científicos nas bases de dados e bibliotecas virtuais; análise e categorização das produções encontradas; resultados e discussão dos achados. Para o levantamento da questão norteadora, aplicou-se a estratégia PICO (P- população /paciente, I -Intervenção/interesse, C O - contexto). Estratégia baseada na segmentação da hipótese, que visa o levantamento de dados de forma sistematizada. Desta forma, definiu-se a seguinte questão norteadora da pesquisa: Quais as barreiras para a baixa adesão á vacinação do HPV nos adolescentes?

Figura 1- Definição da questão norteadora de acordo com a estratégia de PICO. Tatuí- SP,2021



Fonte elaboração própria, 2021.

Para seleção dos artigos, utilizaram-se como critérios de inclusão: ser artigo original, ter sido publicado em português, nos últimos cinco anos (2016 a 2021), disponível na íntegra.

3. RESULTADOS

Os 15 artigos analisados desta revisão integrativa (RI), foram publicados entre os anos de 2016 à 2021. Todos os estudos analisados tiveram origem no Brasil, coerentemente ao critério de inclusão, e estavam redigidos em português.

A abordagem dos estudos distribuiu-se da seguinte forma: 6 estudos eram quantitativos (40%), 5 qualitativos (33%), três de revisão integrativa e sistemática 4 (27%). Frente aos parâmetros dos instrumentos avaliativos utilizados, todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade metodológica.

Com relação aos artigos analisados, foram encontradas diversas frequências de assuntos, na qual foi possível ser classificados em 4 (quatro) categorias, sendo elas; Barreiras do sistema de saúde; Estratégias e intervenções para vacinação; Desconhecimento e crenças e valores dos familiares.

Entre os estudos abordados predominou em relação a barreiras do sistema a dificuldade de retorno para o adolescente receber a segunda dose da vacinação, a falta de campanhas aplicadas para esse público alvo necessitando de estratégias e maior divulgação dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero. Destacou ainda a fragilidade de ações educativas para prevenção de IST como exemplo o próprio HPV, visto que o índice de vacinação está abaixo do esperado desde a sua implementação necessitando de elaboração de campanhas dentro de escolas sobre os benefícios da vacina e também o acompanhamento dos adolescentes acometidos pelo HPV

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com esse estudo podemos constatar que o mesmo conseguiu repassar um conhecimento teórico sobre o assunto abordado.

Para a saúde pública é de extrema importância as divulgações e o conhecimento da cobertura vacinal do HPV na rede, nas distintas faixas etárias e em ambos os sexos para que se tenha uma implementação de ação de qualidade e um planejamento organizado para a população e também os profissionais de saúde.

A vacinação desde a sua implementação no ano de 2014 pelo Programa Nacional de Imunização não conseguiu atingir sua meta devido aos fatores que contribuem para



a não adesão a vacinação como déficit de preparo dos profissionais, ausência da participação de escolas em campanhas, disponibilização de informações seguras sobre a segurança e eficácia da vacina para os adolescentes e seus responsáveis e a sua associação com estímulo sexual o que vem a causar o problema de saúde pública necessitando de ações o mais rápido possível pra ser resolvido.

Neste contexto, foi possível observar que se torna necessário novas medidas educativas com esclarecimento para toda a população a respeito da vacina e de seus efeitos colaterais, a capacitação de profissionais para que estes tenham habilidade de desenvolver suas funções. O enfermeiro desempenha um papel fundamental no incentivo a adesão imunização do HPV e na conscientização da população desmitificando as concepções errôneas a respeito da vacina e as fake news.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. C. A. A. et al. Cobertura vacinal ANTI-HPV e motivos de não vacinação. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, v. 2, 2020.
- CARVALHO, M. C. de M. P. et al. Fatores de risco de mulheres adolescentes e jovens frente ao Papilomavírus Humano. Revista Enfermagem UERJ, v. 25, p. e25823, dez. 2017. ISSN 0104-3552.
- CARVALHO, N. S. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, 2021.
- DALMACIO, N. C. G.; COSTA, B. E. S. da, SOUZA, S. C. S.; AGUIAR, V. F. F. de. Percepção da mulher com hpv e seu autocuidado. Rev enferm UFPE on line. 2019;13:e237305.
- FEITOSA, Larysse Gonçalves et al. Imunização contra papilomavirus humano em escolas municipais. Revista de Enfermagem UFPE on line, [S.l.], v. 13, set. 2019. ISSN 1981-8963.
- GIL, Antonio Carlos. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social 5. ed. São Paulo:Atlas, 2006
- GIRALDO, P. C. et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas. DST–J bras Doenças Sex Transm, v. 20, n. 2, p. 132-140, 2008.
- HINO, P. et al. Conhecimento de graduandos em enfermagem sobre a vacina contra o papilomavírus humano. Rev. RENE ; 17(5): 586-592, set.-out. 2016.
- MEDRADO, K. S.; SANTOS, M. O.; DE MORAES FILHO, A. V. papiloma vírus humano (hpv): revisão bibliográfica. saúde & ciência em ação, v. 3, n. 2, p. 52-63, 2017.

- MELO, Juliana Vulnerabilidades de adolescentes masculinos ao HPV em instituições escolares do município de Parnaíba – PI *Revista Interdisciplinar*, ISSN-e 2317-5079, ISSN 1983-9413, Vol. 12, Nº. 1, 2019, páginas 50-58
- MENDES, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto and Contexto Enfermagem*, 17(4), 758.
- OLIVEIRA, Valéria Conceição de. et al. Vivência de responsáveis por adolescentes na vacinação contra o papilomavírus: estudo fenomenológico. *Online braz. j. nurs.* (Online) ; 18(2)jun. 2019.
- PODGORSKI, Thaísa et al. Adesão de adolescentes à vacinação contra o papilomavírus humano em um município da Região Sul do Brasil. *Jornal de Epidemiologia e Controle de Infecção* , [SI], v. 9, n. 4 de janeiro 2020.
- PRESTES, M. L. M. A pesquisa e a construção do conhecimento científico: do planejamento aos textos, da escola a academia. 2. ed. São Paulo: Respel, 2003.
- RAMOS, Aline; SHARLON, Maciel Batista et al. Papilomavírus humano: fatores que interferem na adesão dos adolescentes à vacinação *Revista Interdisciplinar*, ISSN-e 2317-5079, ISSN 1983-9413, Vol. 11, Nº. 3, 2018.
- RÊGO, R. L. S.; DE ALENCAR, R. R. S.; RODRIGUES, A. P. R. A. A educação em saúde para adolescentes e a vacina contra o HPV. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, v. 4, n. 1, p. 181, 2017.
- SANTOS, S. R. S.; ÁLVARES, A. C. M. Assistência do enfermeiro na prevenção do HPV. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 1, n. 1, p. 28-31, 2018.
- SANTOS; A. S.; SOUSA, G. J. B.; NICODEMOS, R. L.; ALMEIDA, P. C.; CHAVES, E. M. C.; VIANA, M. C. A. Comparação entre tecnologias educacionais sobre vacinação contra papilomavírus humano em adolescentes. *Rev baiana enferm.* 2019;33:e28054.
- SILVA S. A. et al. Situação vacinal do Papiloma Vírus Humano (HPV) em adolescentes em uma unidade básica de saúde no Maranhão. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, n. 10, 2020.
- SILVA, L. E. L.; OLIVEIRA, M. L. C.; GALATO, D. Receptividade à vacina contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. *Ver Panam Salud Publica.* 2019;43:e22
- SILVA, P. M. C., et al. Conhecimento e atitudes sobre o Papilomavírus humano e a vacinação. *Escola Anna Nery* 22(2) 2018.
- SILVA, Patrick Leonardo Nogueira da et al. Sentimentos de pré-adolescentes e adolescentes quanto à vacinação contra o papilomavirus humano *Nursing (São Paulo)* ; 24(273): 5299-5310, fev.2021.



SILVA, T. I. M.; da et al. VACINA E HPV: SABERES DOS PAIS E RESPONSÁVEIS DE MENINAS ADOLESCENTES. Revista Eletronica Gestão & Saúde, [S.l.], p. 622 - 637, out. 2017. ISSN 1982-4785

SILVA, V. F. G.; SOARES, D.; RODRIGUES, S.; LÍRIO, C.; BARROS, M. Vacinação contra o Papiloma vírus Humano no género masculino em idade pediátrica: Qual a evidência?. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 382–91, 2019.

ZANINIA, N. V.; PRADO, B. S.; HENDGES, R. C.; SANTOS, C. A.; RODOVALHO-CALLEGARI, F. V.; BERNUCI, M. P. Motivos para recusa da vacina contra o Papilomavírus Humano entre adolescentes de 11 a 14 anos no município de Maringá-PR. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2017;12(39):1-13.



SEÇÃO II

ABORDAGENS EM SAÚDE
NA PERSPECTIVA DAS
LINHAS DE CUIDADO

COVID-19

CARACTERIZAÇÃO DO SARS-COV-2: DA PATOGÊNESE AS ALTERAÇÕES EM EXAMES LABORATORIAIS

CHARACTERIZATION OF SARS-COV-2: FROM PATHOGENESIS TO CHANGES IN LABORATORY TESTS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-22

Lavínia Rebeca Viana Cabral¹
Luanne Eugênia Nunes²
Patrícia Araújo Pedrosa do Vale²

¹ Graduanda do curso de Farmácia. Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN.

² Docente da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN.

RESUMO

O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus de RNA com envelope chamada de coronavírus capaz de causar doenças agudas e crônicas tanto em humanos quanto em animais. Considerando a ausência de tratamento específico, estudos acerca das particularidades do vírus são essenciais frente a alta transmissibilidade e mortalidade. Dessa forma, este estudo tem por objetivo analisar pesquisas que abordem as características do SARS-CoV-2, como a estrutura, a patogênese, as alterações em marcadores laboratoriais e o diagnóstico. Trata-se de uma revisão narrativa, com abordagem qualitativa, do tipo descritivo, no período de dezembro de 2019 a dezembro de 2021 nas bases de dados eletrônicas: PubMed, LILACS e SciELO. A seleção da amostra foi realizada segundo critérios de inclusão e exclusão pré estabelecidos. Os resultados evidenciam a ampla dimensão do genoma do vírus como a característica que confere a esse a capacidade de mutação e adaptação. A transmissão da doença através da entrada do vírus pelo nariz ou garganta, seja pela inalação de gotículas diretamente ou por meio da contaminação de superfícies contaminadas, salientando as diferentes formas da doença, variando desde assintomáticas a formas graves, onde, alterações em marcadores laboratoriais como aumento da proteína C reativa e citocinas, bem como leucocitose e linfopenia são frequentes. Conclui-se que a caracterização do SARS-CoV-2 auxilia no diagnóstico rápido, permitindo o tratamento precoce, bem como, nos exames laboratoriais para o acompanhamento dos pacientes e, portanto, a diminuição da mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19. Infecções por Vírus de RNA. Pandemias. Diagnóstico.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 belongs to a family of enveloped RNA viruses called coronaviruses capable of causing acute and chronic disease in both humans and animals. Considering the absence of specific treatment, studies on the particularities of the virus are essential in view of high transmissibility and mortality. Thus, this study aims to analyze research that addresses the characteristics of SARS-CoV-2, such as structure, pathogenesis, changes in laboratory markers and diagnosis. This is a narrative review, with a qualitative approach, of the descriptive type, from December 2019 to December 2021 in the electronic databases: PubMed, LILACS and SciELO. The sample selection was performed according to pre-established inclusion and exclusion criteria. The results show the large size of the virus genome as the characteristic that gives it the ability to mutate and adapt. The transmission of the disease through the entry of the virus through the nose or throat, either by inhaling droplets directly or through contamination of contaminated surfaces, highlighting the different forms of the disease, ranging from asymptomatic to severe forms, where changes in laboratory markers such as increased C-reactive protein and cytokines, as well as leukocytosis and lymphopenia are frequent. It is concluded that the characterization of SARS-CoV-2 helps in rapid diagnosis, allowing early treatment, as well as in laboratory tests for the follow-up of patients and, therefore, the reduction of mortality.

Keywords: COVID 19. RNA Virus Infections. Pandemics. Diagnosis



1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 é identificada em Wuhan, na China, uma nova doença causada pelo SARS-CoV-2, um novo coronavírus, e a velocidade com que essa doença foi disseminada pelo mundo, bem como a quantidade de óbitos causados pelo novo vírus, foi motivo para em março de 2020 a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarar situação de pandemia, exigindo uso de máscaras e medidas de distanciamento social (DA SILVA, 2020).

Pacientes passaram a dar entrada em unidades de saúde apresentando sintomas de uma pneumonia cuja origem, até o momento, era desconhecida. A partir de então iniciaram estudos a respeito e indicaram que se tratava de uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus SARS-CoV-2, cuja doença foi denominada de Covid-19, essa nomenclatura foi baseada na junção do “co” de corona, “vi” de vírus, “d” de doença e 19 indicando o ano do surgimento da patologia (WU, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus de RNA com envelope, chamada de coronavírus, esses são capazes de causar doenças agudas e crônicas tanto em humanos quanto em animais. Nesse contexto, atualmente, existem seis espécies de coronavírus que causam doenças em humanos, sendo quatro delas geralmente causadoras de resfriados comuns e duas delas capazes de serem causa de doença respiratória fatal, a MERS (sigla que no inglês corresponde a Middle East respiratory syndrome) responsável pela síndrome respiratória no Oriente médio, e o SARS-CoV que deu origem a uma epidemia global nos anos de 2002 e 2003, afetando mais de 8 mil pacientes e sendo causa de 774 óbitos em 26 países distintos (KIM, 2020; PEDERSEN, 2020).

Existem algumas semelhanças entre o SARS-CoV e SARS-CoV-2, visto que ambos utilizam o mesmo receptor celular, que é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), sugerindo o tropismo e a mesma rota de entrada. Outros aspectos são a alta taxa de transmissão entre os humanos e o indivíduo ser capaz de passar a doença para outro mesmo antes da apresentação dos sintomas, fato esse que contribuiu para o crescente número de infectados pelo vírus, tanto que em abril de 2020 já havia um total de 962.977 casos confirmados de Covid-19 e 49.180 óbitos notificados em cerca de 180 países (PEDERSEN, 2020).

A alta taxa de transmissibilidade e letalidade da Covid-19 pôde ser observada através de boletins epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, bem como informações acerca da pandemia registradas no DATASUS, o fato que, em 14 dias (entre 03 a 26 de abril de 2020), haviam 1.968,353 novos casos de indivíduos contaminados com o vírus e 153.497 novos óbitos, demonstrando a contaminação comunitária e letalidade principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade, portadores de doenças cardíacas graves, arritmias, ASMA, imunodeprimidos, diabéticos, doentes renais crônicos, assim como gestante de alto risco, e a necessidade de ferramentas para controlar esse grande problema de saúde pública (DA SILVA, 2020).

Por causa da rápida evolução da doença para a forma graves, o diagnóstico através de exames de forma precoce é crucial para que indivíduos infectados sejam tratados e isolados, visando um aumento da possibilidade de cura, bem como a não infecção em outras pessoas. Para o diagnóstico, foram utilizados, principalmente, os testes sorológicos, nesses ocorria a busca pelos anticorpos produzidos pelo sistema imune para neutralizar o vírus; o RT-PCR, cujo objetivo do teste era a pesquisa pelo antígeno viral e testes rápidos, os quais por meio da técnica de imunocromatografia também pesquisa anticorpos (BORGES, 2021).

Nesse contexto, a compreensão da fisiopatologia da doença, englobando os exames laboratoriais e testes para diagnóstico precoce são fundamentais para diminuir a alta taxa de transmissibilidade e letalidade da Covid-19. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar análises, a partir de uma revisão, para identificar as principais características do SARS-CoV-2, descrevendo a relação da patogênese da infecção e as alterações em exames laboratoriais. Portanto, justifica-se a relevância deste trabalho através da importância científica que a associação desses fatores podem auxiliar na clínica médica e no tratamento precoce de pacientes.

2. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Este estudo configura-se como uma revisão narrativa, com abordagem qualitativa, do tipo descritivo. Para o levantamento de dados, recorreu-se aos bancos eletrônicos da National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As



publicações foram selecionadas nas plataformas de dados com base na utilização dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): "Covid-19", "SARS-CoV-2" e "Exames laboratoriais" e, seus correspondentes nos idiomas abordados na coleta de dados, associados aos operadores booleano "AND" e "OR".

Como critérios de inclusão, a pesquisa considerou publicações no período de dezembro de 2019 a dezembro de 2021, com a existência dos descritores selecionados no título ou resumo e textos disponíveis na íntegra de forma *online* na língua portuguesa e inglesa. Quanto aos critérios de exclusão, foram estabelecidos: resumos simples e expandidos, além de, estudos em duplicidade. Dessa forma, o processo de identificação e seleção dos artigos realizou-se com as seguintes etapas: identificação da temática através dos descritores e critérios de inclusão e exclusão; categorização e avaliação dos estudos identificados; análise dos resultados e síntese da revisão.

Quanto aos aspectos éticos, o presente estudo assegura os aspectos éticos, segundo as resoluções nº 466 de 12, portanto, não necessita da apreciação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste momento, a ciência permeia por um grande desafio, onde o agrupamento de informações referente as características estruturais do vírus, a capacidade de mutação e o diagnóstico laboratorial exercem um papel fundamental tanto para o prognóstico e acompanhamento, bem como para estudos do perfil epidemiológico da doença.

3.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é um dos membros da família Coronaviridae e gênero BetaCoronavírus, o vírus possui invólucro com genoma de RNA (+) de cadeia simples. O RNA possui cerca de 30.000 pares de bases e codifica para 13 proteínas. Fatos importantes que merecem destaque se tratando das características estruturais do vírus, estão relacionados a grande densidade de proteínas existentes no invólucro viral, sendo três proteínas localizadas na bicamada lipídica, que são a glicoproteína S (spike), proteína E (envelope) e proteína M (membrane). Dessas, a mais numerosa é a glicoproteína S, responsável pela ligação do vírus à célula e pelo ciclo reprodutivo do



vírus, visto que através dela é iniciado o processo de fusão do invólucro viral com a membrana celular (PEREIRA, 2020).

Outro aspecto de grande relevância da estrutura do SARS-CoV-2 está relacionado com a ampla dimensão do genoma, com quase 30 kilobases, marcando os coronavírus como uma exceção aos vírus de RNA (dificilmente ultrapassam 10-15 kilobases), essa característica confere aos coronavírus o mecanismo de correção de erros de RNA, garantindo a capacidade de haver mutações contribuindo com a evolução e adaptação do vírus (DE SOUZA, 2021).

3.2. PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2

A infecção por SARS-CoV-2 em um novo indivíduo se dá através da entrada do vírus pela garganta ou nariz, contexto esse que pode acontecer por meio do contato de objetos contaminados e mãos sendo levados à boca, nariz ou olhos, ou mediante a inalação gotículas vindas de indivíduos infectados. Uma vez contaminado, o período de incubação varia em média 4-5 dias, nesse curto espaço de tempo, o vírus se replica nas mucosas do nariz e garganta, expressando no receptor de ACE2 e Protease Transmembranar Serina 2 (TMPRSS2) (PEREIRA, 2020).

Antes de apresentar qualquer tipo de sintoma, o indivíduo infectado já é potencialmente disseminador da doença, fato que explica a rapidez e facilidade com que a Covid-19 se alastrou pelo mundo, atrelado a isso, o fato do vírus ficar concentrado nas mucosas nasais e na garganta favorece ainda mais a transmissão, sendo mais um grande diferenciador das outras infecções em que os vírus ficam mais concentrados no trato respiratório inferior (brônquios e pulmões) (LIANG, 2020; ARAF, 2022).

O tempo indicado para quarentena das cepas até então era de 14 dias, passando o tempo novas variantes surgiram e, a exemplo da Ômicron, o período indicado para isolamento tendo em vista o tempo em que os indivíduos infectados transmitiam a doença era de 10 dias, sendo as medidas de prevenção mais eficazes o distanciamento social, uso de máscara e lavagem correta das mãos com água e sabão ou com álcool 70% (LIANG, 2020; ARAF, 2022).

Os sintomas da Covid-19 variam desde formas brandas e assintomáticas (89% dos casos) como tosse seca, garganta inflamada, mialgia, febre, cefaleia e perda de olfato e paladar, a casos graves. A resposta imunológica consegue, por muitas vezes



combater a infecção seguindo para a fase de cura, contudo, em alguns casos o sistema imunológico não consegue combater na fase inicial da doença, seguindo para o estágio em que há infecção nas células alveolares e é causado pneumonia, sendo esses considerados os casos moderados a graves, nos quais podem causar dificuldade respiratória e também efeitos a nível de sistema cardiovascular, como embolias e trombozes (VIEIRA, 2020; MAGNO, 2020).

A replicação viral causa a destruição de células epiteliais infectadas, aciona macrófagos, monócitos e células dendríticas, o que desencadeia grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios, chamados de Interleucina-6 sérica (IL-6), ampliando a resposta imunológica e dando início a “tempestade de citocinas”, caracterizando os casos graves, devido a enorme resposta inflamatória induzida. Essa resposta exagerada é sentida em vários órgãos, desde a nível pulmonar, dificultando as trocas gasosas nos alvéolos pulmonares, sendo causa da dispneia e síndrome de dificuldade respiratória, como em outros sistemas (PEREIRA, 2020).

Além dos danos citados causados pela exacerbada liberação de citocinas, o vírus possui outra proteína estrutural que tem a capacidade de deslocar o ferro na hemoglobina, dificultando assim a capacidade de respiração, causando a baixa na saturação de alguns pacientes. Assim como nos dois sistemas citados, exacerbção de citocinas causada pela Covid-19 provoca efeitos nocivos em outros sistemas como cérebro, rins, fígado e intestino, sendo responsável pela falência multi órgãos em casos graves da doença (NETTO, 2020; VIEIRA, 2020).

3.3. ALTERAÇÕES EM MARCADORES LABORATORIAIS

O laboratório clínico sempre foi uma ferramenta importante no diagnóstico e monitoramento de doenças, na pandemia da Covid-19 esse fato não foi diferente, de forma geral, achados laboratoriais que indicam infecção pelo SARS-CoV-2 foram a leucocitose ou leucopenia com linfopenia acentuada em estágios iniciais da doença e, presença de neutrofilia em casos que o prognóstico era desfavorável. Outras alterações laboratoriais comuns em pacientes com Covid-19 são: aumento da Proteína C Reativa (PCR) em 75-93% dos casos, redução da albumina sérica (50-98%), linfopenia (35-75%), aumento na sedimentação de eritrócitos (VHS) (15-85%), alanina aminotransferase



(ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (8-37%) e lactato desidrogenase (LDH) em cerca de 12% (XAVIER, 2020).

Biomarcadores relacionados à infecção como PCR, VSH e procalcitonina (PCT) aumentam conforme o quadro clínico piora, bem como o D-dímero, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), LHD, ALT, AST, ureia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amilóide sérica A (SAA). Em razão de fazer parte da cascata da resposta inflamatória a IL-6 também aumenta de acordo com o desenvolvimento da infecção por SARS-CoV-2. Vale destacar que em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), achados laboratoriais comuns são altos níveis de plasmáticos de citocinas como IL-2, IL-7, IL-10) bem como linfopenia associada à depleção de linfócitos CD4 e CD8, tempo prolongado de protrombina (PT), LDH, D-dímero, PCR, transaminases e aumento de citocinas (PEREIRA, 2020).

3.4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Uma vez liberadas partículas do SARS-CoV-2 por um indivíduo contaminado e, essas partículas entrando em contato com outro indivíduo através das mucosas do nariz ou boca, se dá início ao ciclo reprodutivo do vírus dentro do organismo humano, em casos que o paciente apresente sintomas como febre (83-99% dos casos), tosse (59-82%), astenia (44-70%), mialgia (11-35%), dispneia (31-40%), perda de paladar e/ou olfato (cerca de mais de 80% dos casos), secreção respiratória (27%), que são sugestivos para Covid-19, é necessário a realização de testes para diagnóstico (DIAS, 2020).

Entre os testes para diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, destacam se reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), exame molecular caracterizado como “padrão ouro” para detecção de Covid-19 na fase aguda da doença, apresenta especificidade próxima a 100% e sensibilidade varia entre 63-92% a depender da amostra coletada e da quantidade de dias em que o paciente apresentou o primeiro sintoma, sendo indicado a coleta através de swab nasal/orofaringe, do terceiro ao nono dia após início dos sintomas, período no qual uma maior carga viral pode ser encontrada (XAVIER,2020).

Baseada no protocolo do Hospital Charité de Berlim e recomendada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS), através da técnica do RT-PCR é possível identificar o RNA viral, os genes que podem ser considerados para a

identificação do SARS-CoV-2 são N, E, S e RdPR, uma vez que um dos marcadores genéticos citados é identificado, o teste é considerado positivo, o Ministério da Saúde brasileiro recomenda que o gene E seja o alvo, visto que possui uma maior sensibilidade. Estudos apontam que a partir do sétimo dia de sintomas, a positividade do RT-PCR passa a reduzir, podendo chegar após 15 e 39 dias a 45% (VIEIRA, 2020; XAVIER, 2020).

Outros tipos de exames bastante utilizados para a diagnóstico da Covid-19 são os sorológicos, assim como os outros vírus, na presença do SARS-CoV-2 o organismo é induzido a produzir anticorpos, e através da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) é possível detectar anticorpos da classe das imunoglobulinas A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), diferentemente da técnica do RT-PCR, para haver produção de anticorpos e estes serem detectados nos exames sorológicos, é necessário uma maior quantidade de dias após o primeiro sintoma, sendo indicado a coleta para o teste de 7 a 10 dias depois, nele a quantificação de anticorpos é feita em laboratório por meio de uma amostra de sangue, soro ou plasma do indivíduo (DIAS, 2020;VIEIRA, 2020).

Nos testes sorológicos é possível detectar anticorpos a partir do 7º dia de sintomas, porém pode apresentar resultado positivo com a presença de outros vírus ou vacinação contra influenza, por exemplo. O IgA se mostrou mais sensível do que o IgG em casos de Covid-19, visto que apresentou 92,7% de positivos, enquanto o IgG apresentou 85,4% de positividade. Teste rápido chinês imunocromatográfico detectou anticorpos IgM e IgG com especificidade de 91% e sensibilidade de 87% (LIMA, 2020; VIEIRA, 2020).

Vale destacar também que existem testes rápidos imunocromatográficos que são denominados de testes laboratoriais remotos (TLR), nos quais são feitos a pesquisa de anticorpos em sangue total através de métodos manuais em dispositivos individuais, os resultados podem ser apresentados em média de 10 a 30 minutos, porém existem relatos de deficiência em diagnósticos feitos pelos testes rápidos, tanto que em Abril de 2020 a OMS recomendou que os testes rápidos fossem utilizados apenas para fins epidemiológicos, sendo alternativa para casos em que o teste de RT-PCR se mostrou não reativo, mas permaneceu a suspeita de Covid-19, contraindicado o uso para diagnóstico (LIMA, 2020).



As vantagens e desvantagens dos testes mais populares para a detecção da doença podem ser observados no Tabela 1, bem como a sensibilidade de cada teste de acordo com a quantidade de dias desde o início dos sintomas.

Tabela 1- Testes utilizados para diagnóstico da Covid-19, bem como a sensibilidade de acordo com o passar dos dias e as vantagens e desvantagens de cada um.

Testes para Covid-19	Dia após o início dos sintomas			Vantagens do teste	Desvantagens do teste
	1-7	8-14	15-36		
RT-PCR	67%	54%	45%	Sensível, específico e identifica a presença do vírus nos primeiros dias de infecção	Alto custo e necessita de equipe especializada e estrutura laboratorial
Pesquisa de anticorpos totais	38%	90%	100%	Rápido e de fácil execução e possibilita determinar a prevalência da doença	Reações cruzadas e não é útil para identificar a doença na fase inicial devido a baixa sensibilidade
IgM	29%	73%	94%		
IgG	19%	54%	80%		

Fonte: Adaptado de Zhao J, et al., 2020; XAVIER, 2020; LIMA, 2020.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos apresentados, é vista a importância e tamanha necessidade em aprofundar os estudos acerca do vírus SARS-CoV-2, principalmente pela elevada taxa de mortalidade no mundo em curto espaço de tempo. Entender que o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples e que possui um genoma com ampla dimensão, fato esse que garante o mecanismo de correção erros de RNA, aumentando a capacidade de mutação e adaptação. Além disso, atrela-se a importância em analisar os parâmetros dos exames laboratoriais de indivíduos contaminados e relacionar a doença com as alterações mais comuns, auxiliando no tratamento e no prognóstico do paciente.

Com isso, afirma-se ainda a relevância em realizar o diagnóstico de forma rápida para que se aumentem as chances de cura da doença, consequentemente a diminuição do número alarmante de casos e de óbitos. Corroborando ainda com os fatos mencionados acima, entender as particularidades do vírus abre caminhos para que a solução seja por medicamentos para o tratamento e/ou vacinas para a prevenção sejam alcançados.

REFERÊNCIAS

- ARAF, Yusha et al. Variante Omicron do SARS-CoV-2: genômica, transmissibilidade e respostas às vacinas COVID-19 atuais. **Revista de virologia médica**, v. 94, n. 5, pág. 1825-1832, 2022.
- BORGES, Mackenzye Aguiar; PAIVA, M. J. M. Exames laboratoriais para diagnóstico da covid-19/Laboratory tests for covid-19 diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 110872-110879, 2021.
- DA SILVA, L. O. P. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 149-53, 2020.
- DE SOUZA, Layse Costa et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.
- DIAS, V. M. C. H. et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **J Infect Control**, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.
- KIM, Dongwan et al. A arquitetura do transcriptoma SARS-CoV-2. **Cell**, v. 181, n. 4, pág. 914-921. e10, 2020.
- LIANG, Y. et al. Destaque da resposta imune patogênica e efeito hematopatológico na infecção por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-Cov-2. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1022, 2020.
- LIMA, Andrio Ribeiro; DE OLIVEIRA MAIA, Hyan; DE SOUZA BELO, Paloma Kelly. Caracterização epidemiológica dos casos de covid-19 no mundo e brasil. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 4, p. 61-73, 2020.
- LIMA, Francisca Elisângela Teixeira et al. Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para COVID-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020788, 2020.
- MAGNO, Laio et al. Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 3355-3364, 2020.
- NETTO, R. G. F.; DO NASCIMENTO CORRÊA, J. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19). Desafios-**Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020.
- PEDERSEN, Savannah F.. SARS-CoV-2: uma tempestade está se alastrando. **The Journal Of Clinical Investigation**. [S. l.], p. 2202-2205. 27 mar. 2020. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/137647/pdf>. Acesso em: 3 out. 2021.

PEREIRA, J. M. A. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os Aspectos Viroológicos de uma Pandemia. **Revista Portuguesa De Farmacoterapia**, v. 12, n. 1-2, p. 20-26, 2020.

VIEIRA, L. M. F. et al. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. 2020

WU, Di et al. O surto de SARS-CoV-2: o que sabemos. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 44-48, 2020.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.



SISTEMA SANGUÍNEO ABO E RH: UM POTENCIAL FATOR DE RISCO DE GRAVIDADE PARA PACIENTES COM COVID-19?

ABO BLOOD SYSTEM AND HR: A POTENTIAL SEVERITY RISK FACTOR FOR PATIENTS WITH COVID-19?

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-23

Amarildo Borges da Silva Oliveira ¹
 Ana Caroline Prado Pereira ²
 Bárbara Queiroz de Figueiredo ³
 Carina Brauna Leite ¹
 Jéssica Danicki Prado Fernandes ¹
 Sarah Mitsue de Castro Matsuoka ¹

¹ Médicos residentes de Clínica Médica. Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

² Graduanda em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

RESUMO

O grupo sanguíneo ABO é exemplo de adaptação evolutiva onde, por milhares de anos, microrganismos e humanos interagiram de forma simbiótica ou patológica, influenciando na genética das populações e na evolução do genoma humano pela seleção natural de alelos específicos capazes de modificar a patogênese. O tipo sanguíneo mais frequentemente observado foi o A + entre os pacientes com COVID-19 e o grupo sanguíneo Rh + foi encontrado em todos os casos admitidos na UTI e com evolução mortal. Ademais, o grupo sanguíneo A estava associado a um risco aumentado de infecção, enquanto o grupo O estava associado com um risco reduzido. No entanto, não há como afirmar a associação do grupo sanguíneo A positivo com COVID-19 sem resultados cientificamente comprovados em diferentes populações, mas a associação entre grupos sanguíneos e outras infecções no passado não pode ser ignorada.

Palavras-chave: COVID-19. Sistema ABO. Rh. Antígenos.

ABSTRACT

The ABO blood group is an example of evolutionary adaptation where, for thousands of years, microorganisms and humans interacted symbiotically or pathologically, influencing population genetics and the evolution of the human genome through the natural selection of specific alleles capable of modifying pathogenesis. The most frequently observed blood type was A+ among COVID-19 patients and the Rh+ blood group was found in all cases admitted to the ICU and with fatal outcome. Furthermore, blood group A was associated with an increased risk of infection, while blood group O was associated with a reduced risk. However, there is no way to affirm the association of positive blood group A with COVID-19 without scientifically proven results in different populations, but the association between blood groups and other infections in the past cannot be ignored.

Keywords: COVID-19. ABO system. Rh. Antigens.

1. INTRODUÇÃO

O sistema de grupo sanguíneo ABO, descoberto por Karl Landsteiner no começo do século XX é, até hoje, considerado o mais importante sistema de grupos sanguíneos na medicina clínica transfusional. Baseado em seus experimentos, Landsteiner descreveu três tipos de sangue, que foram chamados de tipo A, tipo B e tipo O, dando origem à famosa classificação ABO dos grupos sanguíneos. Essa descoberta rendeu-lhe o prêmio Nobel de Medicina em 1930. Dois anos depois, um quarto grupo sanguíneo foi identificado: o tipo AB, formando, assim, os 4 grupos sanguíneos atualmente utilizados no sistema ABO (YOSHIDA et al., 1979; YAMAMOTO et al., 1990). O tipo sanguíneo em humanos é condicionado por alelos múltiplos. São quatro os tipos de sangue: A, B, AB e O. Cada um destes tipos é caracterizado pela presença ou ausência de aglutinogênio, nas hemácias, e aglutinina, no plasma sanguíneo (LEE et al., 2000; SCHENBEL, 2000).

Os aglutinogênios são substâncias encontradas na membrana plasmática das hemácias e que funcionam como antígenos quando introduzidos em indivíduos que não os possuem. Existem dois tipos de aglutinogênios: A e B. As aglutininas são substâncias presentes no plasma sanguíneo e que funcionam como anticorpos que reagem com antígenos estranhos. Existem dois tipos de aglutininas: anti-A e anti-B (OLSSON et al., 2001). Em 1940, o mesmo Karl Landsteiner descobriu a existência do chamado fator Rh, que era responsável pela incompatibilidade de alguns tipos de sangue mesmo quando o sistema ABO era respeitado. A partir desta descoberta, os indivíduos foram classificados como Rh positivo ou Rh negativo, de acordo com a existência ou não do fator Rh em seus sangues (CASTRO et al., 2000).

Desde o primeiro surto em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, a nova doença por coronavírus (COVID-19) se espalhou rapidamente tendo como consequência a declaração de pandemia no dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. Os fundamentos moleculares da síndrome respiratória aguda grave pela infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e da doença que causa, doença por coronavírus 2019 (COVID-19), são pouco compreendidos. A genética é uma ferramenta importante para elucidar as causas e consequências e pode gerar insights que orientem intervenções terapêuticas para prevenir ou tratar doenças. Até o momento, pouco se sabe sobre a



suscetibilidade genética à infecção por SARS-CoV-2 e às formas graves de COVID-19 (PLENGE, 2020)

Inúmeras pesquisas que investigam vacinas, testes moleculares e sorológicos, bem como estudos clínicos para a compreensão da fisiopatologia da COVID-19 vêm sendo publicados. A investigação da fisiopatologia tem explorado a relação entre o grupo sanguíneo ABO de pacientes infectados e que desenvolveram a COVID-19. Contudo, a atribuição do sistema sanguíneo ABO às infecções não é recente e não é exclusiva de infecções virais (GERALDO et al., 2020). O grupo sanguíneo ABO é exemplo de adaptação evolutiva onde, por milhares de anos, microrganismos e humanos interagiram de forma simbiótica ou patológica, influenciando na genética das populações e na evolução do genoma humano pela seleção natural de alelos específicos capazes de modificar a patogênese. Assim, o objetivo deste estudo é analisar o significado prognóstico dos antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh, juntamente com vários parâmetros em pacientes acompanhados com o diagnóstico de COVID-19.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou analisar o significado prognóstico dos antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh, juntamente com vários parâmetros em pacientes acompanhados com o diagnóstico de COVID-19. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de julho de 2021.

Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "*ABO system*", "*COVID-19*", "*antigen*", em português: "*sistema ABO*", "*COVID-19*", "*antígeno*" e em espanhol "*sistema ABO*", "*COVID-19*", "*antígeno*". Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2020 a 2021, em inglês, espanhol e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não



correlacionasse o significado prognóstico dos antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh juntamente com vários parâmetros em pacientes acompanhados com o diagnóstico de COVID-19.

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 6 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 18 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A disseminação rápida e global do novo SARS-CoV-2 tornou a identificação de fatores de risco uma prioridade nas políticas públicas. Já foram estabelecidos alguns destes riscos como idade, sexo, diversas doenças crônicas e alterações laboratoriais (MACHADO et al., 2020). A suscetibilidade de certas infecções virais tem sido associada a determinantes antigênicos de grupos sanguíneos ABO. Ademais, Cheng et al. (2020) mostraram ligação da infecção por coronavírus SARS com grupos sanguíneos ABO, em que indivíduos com grupo sanguíneo O eram menos propensos a se infectar, em comparação com indivíduos não pertencentes ao grupo sanguíneo O. Estudo de Yaylaci et al. (2020) demonstrou que o tipo de sangue mais frequentemente observado entre os pacientes com COVID-19 foi A+. O grupo sanguíneo Rh+ foi encontrado em todos os casos internados na UTI e com desfecho óbito. O grupo sanguíneo Rh+ foi encontrado em um número significativamente alto de pacientes que foram admitidos na UTI, enquanto nenhuma relação significativa foi encontrada entre a mortalidade e o grupo sanguíneo Rh.

Segundo conclusão do estudo de Rodrigues et al. (2020), em que foram avaliados 98 candidatos a doação de plasma convalescente, com antecedentes de COVID-19 sabidamente comprovados, embora alguns estudos demonstraram que indivíduos com anticorpos anti-A são menos susceptíveis para a COVID-19, devido ao possível efeito protetor desses anticorpos, estudo de Rodrigues et al. (2020) demonstrou que houve



uma prevalência maior de pacientes do tipo sanguíneo O em comparação aos outros grupos sanguíneos. Isso pode ocorrer porque doadores de sangue do tipo O são comumente considerados doadores preferenciais (“doadores universais”) o que pode influenciar no recrutamento ativo de pacientes, causando viés de seleção desta amostra.

O tipo sanguíneo mais frequentemente observado foi o A + entre os pacientes com COVID-19. O grupo sanguíneo Rh + foi encontrado em todos os casos admitidos na UTI e com evolução mortal. O grupo sanguíneo Rh + foi encontrado em um número significativamente alto de pacientes internados na UTI, enquanto nenhuma relação significativa foi encontrada entre a mortalidade e o grupo sanguíneo Rh (YAYLACI et al., 2020). Foi relatado que o grupo sanguíneo A está associado a um risco maior de COVID-19, e o grupo sanguíneo O está associado a um risco menor de COVID-19 (ZHAO et al., 2020; ZENG, et al., 2020). Pessoas com grupo sanguíneo O apresentaram menor risco de infecção por coronavírus por SARS em um estudo publicado em 2005. Afirma-se que o anticorpo do tipo A pode fornecer proteção ao inibir a interação entre o vírus e o receptor ACE2 (FAN et al., 2020).

Segundo Zaidi et al. (2020), A associação da proteína spike (S) do SARS-CoV-2, uma proteína transmembranar, foi demonstrada com a proteína ACE2 que atua como seu receptor celular. Como sugerido no passado para SARS-CoV, a adesão da proteína Spike ao receptor ACE2 na superfície da célula hospedeira pode ser inibida pela presença de anticorpo anti-A. Embora isso possa ser verdade para o grupo sanguíneo B e o grupo sanguíneo O, não explica o grupo sanguíneo AB, que mesmo sem o anticorpo anti-A não apresenta maior suscetibilidade a essa infecção. Gérard et al. (2020) concluíram, em seu estudo, que a análise sugeriu fortemente que a presença de anticorpos anti-A no soro, e mais especificamente, anti-A igG, deve ser considerada como um fator mais significativo do que o próprio grupo sanguíneo, no que diz respeito à relação entre COVID-19, susceptibilidade e grupos sanguíneos ABO.

No estudo de Li et al. (2020), a distribuição dos grupos sanguíneos ABO de pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID-19) foi comparada à dos controles das populações locais que mostraram que o grupo sanguíneo A estava associado a um risco aumentado de infecção, enquanto o grupo O estava associado com um risco reduzido. Considerando essas informações mais como uma hipótese de trabalho, alguns cientistas pediram cautela. No entanto, como já fortemente sugerido por outros



autores, essa suscetibilidade variável à infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode estar ligada a anticorpos anti-A circulantes, que podem interferir ou mesmo inibir o processo de adesão vírus-célula.

Estudo de Wu et al. (2020) concluiu que as análises atuais validaram que indivíduos com sangue o tipo A está relacionado a um maior risco, e os indivíduos com sangue tipo O estão relacionados a um menor risco de infectar Sars-CoV-2, e não houve sinais de relações significativas entre o grupo sanguíneo ABO e de COVID-19 aos índices de mortalidade. O interesse deste estudo auxilia as pessoas a perceberem a relação entre o grupo sanguíneo ABO e infecção, gravidade da infecção por Sars-CoV-2. No entanto, Padhi et al. (2020) concluíram que O sistema de grupo sanguíneo ABO está associado a um mau prognóstico de infecção por COVID-19. Sangue o grupo O pode proteger, e os indivíduos com tipo sanguíneo B podem ser suscetíveis à mortalidade por COVID-19. No entanto, outros estudos em pacientes infectados pela doença em diferentes populações são necessários para validar essas descobertas.

A prevalência do grupo sanguíneo ABO em indivíduos de diferentes estados da Índia foram obtidos de vários bancos de dados. A análise de correlação revelou uma associação marginal inversa entre sangue grupo O e COVID-19 morte por milhão. No entanto, a correlação entre o tipo de sangue O e a taxa de infecção de COVID-19 não foi significativa. Um relatório recente na população chinesa demonstrou uma associação de sangue tipo O com menor risco de infecção e mortalidade por COVID-19 (DZIK et al., 2020). Contudo, pacientes internados no Hospital Renmin da Universidade de Wuhan e em Shenzhen Third O Peoples's Hospital não conseguiu demonstrar tal associação do grupo sanguíneo O com infecção ou mortalidade por COVID-19 Além disso, uma investigação baseada em um hospital em Nova York, EUA, revelou um risco mais baixo de infecção por COVID-19 no sujeito com sangue tipo O (ZEITZ et al., 2020). Estudo recente de associação do genoma em pacientes espanhóis e italianos infectados com COVID-19 revelou a proteção do grupo sanguíneo O contra insuficiência respiratória grave (ELLINGHAUS et al., 2020).

O mecanismo de como o tipo de sangue B está associado à suscetibilidade à infecções e mortalidade por COVID-19 não são conhecidas. A proteína spike de COVID-19 requer receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) para infectar uma célula (WALLS et al., 2020). A interação entre a proteína de pico de SARS-CoV e o



receptor ACE-2 é dificultada na presença de anti-sangue tipo A, o que poderia ser uma explicação para a proteção do grupo sanguíneo O contra a infecção e mortalidade por COVID-19.

No entanto, o papel dos anticorpos ABO em alterar a interação entre a proteína de pico de SARS-CoV-2 e o receptor ACE-2 é ainda desconhecido. Na multiplicação de SARS-CoV-2 na célula hospedeira e seus subseqüentes liberada para infectar outros hospedeiros, a proteína de pico de vírions possivelmente carrega glicano A, B ou AB o antígeno depende do grupo sanguíneo dos portadores. Uma vez que o sujeito com grupo sanguíneo O carrega ambos os anticorpos A e B, a taxa de infecção de SARS-CoV-2 carregado com A, B ou AB os antígenos seriam reduzidos (BREIMAN et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há como afirmar a associação do grupo sanguíneo A positivo com COVID-19 sem resultados cientificamente comprovados em diferentes populações. É importante ressaltar que mesmo vivendo um momento de pandemia, há necessidade de se manter os estoques de hemocomponentes adequados, para atender a demanda já existente e a necessidade transfusional até mesmo para os pacientes acometidos pela COVID-19. Se essas hipóteses são verdadeiras ou se a associação é insignificante, ainda não está claro.

No entanto, a associação entre grupos sanguíneos e outras infecções no passado não pode ser ignorada. Devido à pandemia da COVID-19 e à emergência do novo vírus, a Organização Mundial da Saúde considera que reflexões submetidas aos editoriais dos periódicos científicos não devem ser excluídas de revisões sistemáticas, uma vez que possíveis questionamentos, hipóteses, dados ou teorias podem proporcionar soluções para doenças infecciosas graves, como a SARS-CoV-19. Assim, investigação e pesquisa são necessárias para esclarecer a relação entre COVID-19 e o tipo de sangue ABO.

REFERÊNCIAS

- BREIMAN, A., et al. Aproveitando a resposta imune anti-glicano natural para limitar a transmissão de vírus com envelope, como o SARS-CoV-2. **PLoS Pathog**, v. 16, n. 1, p. 1-4, 2020.
- CASTRO, M. L. B., et al. Molecular heterogeneity of the A3 subgroup. **Clin. Lab. Haem.**, v. 22, n. 11, p. 73-78, 2000.



- CHENG, Y., et al. Grupo sanguíneo ABO e suscetibilidade à síndrome respiratória aguda grave. **JAMA**, v. 293, n. 23, p. 1450-1451, 2020.
- DZIK, S., et al. COVID-19 e grupos sanguíneos ABO. **Transfusion**, v. 60, n. 8, p.1883-1884, 2020.
- ELLINGHAUS, D., et al. Estudo da Genomewide Association of Severe Covid-19 com Parada respiratória. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 16, p.1522-1534, 2020.
- FAN, H., et al. Retrospective analysis of clinical features in 101 death cases with COVID-19. **MedRxiv Preprint**, p. 1-31, 2020.
- GERALDO, A., et al. A relação entre o sistema sanguíneo ABO e a COVID-19: uma revisão sistemática. **Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)**. Florianópolis-SC, Brasil, p. 369-370, 2020.
- GÉRARD, C., et al. Covid-19 e grupo sanguíneo ABO: outro ponto de vista. **British Journal of Hematology**, v.190, n. 2, p. 93-94, 2020.
- LEE, A. H., et al. ABO blood group system: a review of molecular aspects. **Immunohematology**, v. 16, n. 1, p. 1-6, 2000.
- LI, J., et al. Associação entre grupos sanguíneos ABO e risco de pneumonia por SARS-CoV-2. **Br J Haematol.**, v. 190, n. 11, p. 14-27, 2020.
- MACHADO, B. A., et al. Análise dos grupos sanguíneos ABO e RH em pacientes com Covid-19 que necessitaram de transfusão sanguínea. **Hematol Tranfus Cell Ther.**, v. 42, n. 2, p. 376-380, 2020.
- OLSSON, M. L., et al. Polymorphism and recombination events at the ABO locus: a major challenge for genomic ABO blood grouping strategies. **Transfusion Medicine**, v. 11, n. 4, p. 295-313, 2001.
- PADHI, S., et al. O sistema de grupo sanguíneo ABO está associado à mortalidade por COVID-19: Uma investigação epidemiológica na população indiana. **Transfusion Clinique et Biologique**, v. 27, n. 4, p. 253-258, 2020.
- PLENGE, R. M. Molecular Underpinnings of Severe Coronavirus Disease 2019. **JAMA**, v. 324, n. 7, p. 638-639, 2020.
- RODRIGUES, R. L., et al. M. Relação entre grupos sanguíneos e a Covid-19. **Hematol Tranfus Cell Ther.**, v. 42, n. 1, p. 552-553, 2020.
- WALLS, A. C., et al. Structure, Function e Antigenicidade da glicoproteína de pico SARS-CoV-2. **Cell**, v. 181, n, 2, p. 281-292, 2020.



- WU, B.B., et al. Associação entre grupos sanguíneos ABO e infecção, gravidade e morte por COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 84, n. 10, 2020.
- YAMAMOTO, F., et al. Sugar-nucleotide donor specificity of histo-blood group A and B transferase is based on amino acid substitutions. **J. Biol. Chem.**, v. 265, n. 11, p. 19257-19262, 1990.
- YAYLACI, S., et al. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 66, n. 2, 2020.
- YOSHIDA, A., et al. Immunologic homology of human blood group glycosyltransferases and genetic background of blood group (ABO) determination. **Blood**, v. 59, n. 1, p. 344-350, 1979.
- ZAIDI, Z., et al. Covid-19 e a conexão do grupo sanguíneo ABO. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59, n. 5, p. 1-3, 2020.
- ZEITZ, M., et al. Testando a associação entre tipo de sangue e infecção por COVID-19, intubação e morte. **Nat Commun.**, v. 11, n. 6, p. 1-6, 2020.
- ZENG, X., et al. Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: evidence from two cohorts. **MedRxiv Preprint**, v. 11, n. 27, 2020.
- ZHAO, J., et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. **MedRxiv Preprint**, v. 1, n. 18, 2020.



EVIDÊNCIAS ACERCA DO USO DO ANTICORPO MONOCLONAL TOCILIZUMABE COMO TERAPÊUTICA PARA COVID-19

EVIDENCE ABOUT THE USE OF THE MONOCLONAL ANTIBODY TOCILIZUMAB AS A THERAPEUTIC FOR COVID-19

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-24

Maria Jacilene de Araújo Gomes¹
 Francisco Edes da Silva Pinheiro¹
 Bárbara Queiroz de Figueiredo²
 Ana Júlia da Cunha Nogueira¹
 Camila Fernandes Soares¹
 Joseli Aparecida Braga Mota¹
 Liz Silva Loureiro¹

¹ Graduandos em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

² Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

RESUMO

Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-6 (IL-6), surgiu recentemente como uma alternativa de tratamento para pacientes com COVID-19 com risco de tempestades de citocinas. Em pacientes com COVID-19, um grande número de linfócitos T e macrófagos mononucleares são ativados, produzindo citocinas como a interleucina-6 (IL-6), que se ligam ao receptor de IL-6 nas células-alvo, causando a tempestade de citocinas e respostas inflamatórias graves nos pulmões e outros tecidos e órgãos. Assim, o tocilizumabe, como um anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano humanizado recombinante, pode se ligar ao receptor de IL-6 com alta afinidade, evitando assim que a própria IL-6 se ligue ao seu receptor, tornando-a incapaz de danos imunológicos às células-alvo, e aliviar as respostas inflamatórias. Desse modo, alguns estudos demonstraram que em pacientes hospitalizados com hipóxia e inflamação sistêmica, o tocilizumabe teve impacto em sintomas clínicos e diminuiu a mortalidade, benefício que ocorreu com o uso concomitante de corticoides.

Palavras-chave: COVID-19. Tocilizumabe. Terapêutica.

ABSTRACT

Tocilizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6 (IL-6), has recently emerged as a treatment alternative for COVID-19 patients at risk for cytokine storms. In patients with COVID-19, large numbers of T lymphocytes and mononuclear macrophages are activated, producing cytokines such as interleukin-6 (IL-6), which bind to the IL-6 receptor on target cells, causing the storm storm. cytokines and severe inflammatory responses in the lungs and other tissues and organs. Thus, tocilizumab, as a recombinant humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody, can bind to the IL-6 receptor with high affinity, thus preventing IL-6 itself from binding to its receptor, making it incapable of immune damage to target cells, and alleviating inflammatory responses. Thus, some studies have shown that in hospitalized patients with hypoxia and systemic inflammation, tocilizumab had an impact on clinical symptoms and decreased mortality, a benefit that occurred with the concomitant use of corticosteroids.

Keywords: COVID-19. Tocilizumab. Therapy

1. INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se rapidamente uma ameaça à saúde global desde seu surgimento na China no final desse mesmo ano. Já a pneumonia grave por COVID-19, que ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes infectados com síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2, SARS-CoV-2, está associado a alta mortalidade e impõe grande carga às unidades de terapia intensiva para fornecer ventilação mecânica e outras formas avançadas de suporte de vida (YANG, et al., 2020). Como foi observado em pacientes com síndrome respiratória do Oriente Médio e SARS-CoV-1, o COVID-19 pode começar com uma fase inicial de alta replicação viral que é seguida por uma segunda fase que pode ser impulsionada pela resposta imune do hospedeiro (CEVIK et al., 2020). Assim, essa progressão pode levar a um rápido aumento das citocinas pró-inflamatórias, fato que pode causar uma resposta inflamatória descontrolada e, conseqüentemente, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e posterior falência de múltiplos órgãos (VABRET et al., 2020).

Até 20% dos pacientes infectados por SRAS-CoV-2 desenvolvem doença grave caracterizada por agravamento da dispneia e necessidade de oxigênio suplementar (GUAN et al., 2020). Os pacientes podem progredir ainda mais para insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), disfunção de múltiplos órgãos e morte. A hiperinflamação pode contribuir para essa deterioração, resultando em elevações da proteína C reativa (CRP), ferritina, lactato desidrogenase, dímero-D e várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 (IL-6) (GRITTI et al., 2020). Os níveis de interleucina-6 se correlacionam com a gravidade de COVID-19 (AZIZ et al., 2020), que sugere que a desregulação imunológica e a SDRA podem ser influenciadas pela interleucina-6. O acúmulo de linfócitos e monócitos inflamatórios, endotelite, apoptose, trombose e angiogênese na vasculatura pulmonar em pacientes com COVID-19 sugere que a inflamação e disfunção vascular contribuem para as características fisiopatológicas da pneumonia por COVID-19 grave. Como a interleucina-6 promove disfunção endotelial e o desenvolvimento da permeabilidade vascular, essa citocina pode desempenhar um papel na disfunção vascular associada a essa doença (ACKERMANN et al., 2020).

Como resultado, a terapia adjuvante com antagonistas do receptor de IL-6 como tocilizumabe, sarilumabe ou antagonistas de IL-6 como a siltuximabe foi proposta como tratamento para COVID-19 grave e progressivo. Após um período de incubação, a fase viral aguda em pacientes infectados sintomáticos geralmente se manifesta como sintomas semelhantes aos da influenza. Em algumas pessoas, a doença progride para insuficiência respiratória hipoxêmica. As evidências sugerem que a base fisiopatológica desse declínio profundo é uma resposta inflamatória grave semelhante à síndrome de liberação de citocinas. Nessa fase, os pacientes apresentam marcadores inflamatórios marcadamente anormais, incluindo níveis séricos elevados de interleucina-6, ferritina e proteína C reativa. Concentrações mais altas de interleucina-6 no soro estão associadas a níveis mais altos de viremia de SARS-CoV-2, liberação prolongada de RNA viral, progressão para ventilação mecânica e morte (VARGA et al., 2020).

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado com capacidade de bloqueio da interleucina-6, um dos principais produtos finais inflamatórios em articulações, músculos e pulmões. Ele é um dos produtos finais da cascata inflamatória da resposta Th2, induzida por linfócitos, CD19 e CD20, e monócitos, CD14. A cascata inflamatória é dependente da resposta Th2, haja vista que o vírus estabelece um processo inflamatório intenso levando a uma cascata de citocinas, principalmente a partir do sexto dia de doença, intensificando a febre, miosite e pneumonite viral. As células T patogênicas e monócitos inflamatórios com grande quantidade de secreção de interleucina-6 podem incitar a tempestade inflamatória, que pode ser potencialmente contida por meio de anticorpos monoclonais que tem como alvo as vias da IL-6. Ademais, é comum encontrarmos na tomografia de pacientes com coronavírus o acometimento em vidro fosco no pulmão, este fica mais intenso ao longo dos dias de infecção e, conseqüentemente dificulta a troca gasosa. Ademais, o “vidro fosco” pulmonar, que refere-se à opacidade pulmonar, fica mais intenso, dificultando a troca gasosa. Ao usar essa medicação espera-se diminuição da inflamação nessas regiões, levando a queda importante das provas inflamatórias, proteína C reativa (PCR) e conseqüentemente, a ausência de febre. (RUAN et al., 2020).

Embora várias séries de casos tenham sugerido um papel potencial para tocilizumabe ou siltuximabe (KLOPFENSTEIN et al., 2020), esses relatórios são dificultados por relatórios incompletos, curtos períodos de acompanhamento e falta de



grupos de controle. Além disso, a infecção é uma preocupação com o bloqueio da IL-6, e casos de miocardite viral (RADBEL et al., 2020) e, além disso candidemia com tocilizumabe também foi relatado. Como a infecção secundária foi associada ao aumento da mortalidade em COVID-19, dados controlados são necessários para avaliar os riscos e benefícios dessas terapias (ANTINORI et al., 2020). Esses achados corroboram as hipóteses de que o bloqueio do receptor da interleucina-6 pode interromper essa cascata inflamatória em um estágio crucial (GANDHI et al., 2020). Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do tocilizumabe em pacientes acometidos pela COVID-19, a fim de buscar uma estratégia terapêutica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura que buscou evidenciar o uso do tocilizumabe como terapêutica para COVID-19. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, nos meses de julho e agosto 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "tocilizumabe", "interleukin-6", "Covid-19", "mortality", em português: "tocilizumabe", "interleucina-6", "Covid-19", "mortalidade" e em espanhol: "tocilizumabe", "interleucina 6", "Covid-19", "mortalidad".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2019 a 2021 em inglês, português e espanhol. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português ou espanhol, que não tinham passado por processo de *Peer-View* e que não abordassem o uso do tocilizumabe como terapêutica para COVID-19. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos

selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 20 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Embora os efeitos citopáticos induzidos por vírus e a evasão viral das respostas imunes do hospedeiro sejam considerados importantes na gravidade da doença, estudos em humanos que morreram de SARS e MERS sugeriram que uma resposta imune intensa do hospedeiro resulta em uma tempestade inflamatória de citocinas. Semelhante às citocinas inflamatórias em SARS e MERS, pacientes com COVID-19 também têm concentrações plasmáticas aumentadas de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucinas (IL) 2, 7 e 10, colônia de granulócitos fator estimulador (G-CSF), proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína 1 alfa inflamatória de macrófagos e proteína 10 induzível por interferon- γ , especialmente em pacientes que estão sob terapia intensiva, o que implica a ocorrência de uma tempestade de citocinas, que pode corroborar, por exemplo, em doenças autoimunes como sequela da COVID-19 (GUAN et al., 2020).

Além disso, os pacientes infectados com a doença têm linfócitos diminuídos no sangue periférico e alterações pulmonares características em “vidro fosco” nas imagens (MOORE, 2020). Mais importante, nas amostras de biópsia na autópsia de pacientes que morreram de COVID-19, o exame histológico mostrou dano alveolar difuso bilateral incluindo edema, exsudato proteico, hiperplasia reativa focal de pneumócitos com infiltração celular inflamatória irregular e células gigantes multinucleadas (PETRILLI et al., 2020). Também foi recuperado do exame de autópsia que as células epiteliais alveolares do tipo II proliferam marcadamente com algumas células esfoliadas. O septo alveolar era hiperêmico, edematoso, com trombose intravascular nítida. Monócitos focais, linfócitos e células plasmáticas estão se infiltrando no interstício pulmonar. Os resultados da imuno-histoquímica mostraram positivos para células de imunidade incluindo CD3, CD4, CD8, CD20, CD79a, CD5, CD38 e CD68. Esses fenômenos sugerem ainda a existência de células imunes inflamatórias pulmonares graves na infecção por SARS-CoV-2. Portanto, o aumento do exsudato alveolar causado pela resposta imune do hospedeiro aberrante e tempestade de citocinas inflamatórias provavelmente impede

a troca gasosa alveolar e contribui para a alta mortalidade de pacientes com COVID-19 grave (MEHTA et al., 2020).

A insuficiência respiratória em pacientes acometidos gravemente pelo SARS-CoV-2 é frequentemente caracterizada por altas concentrações séricas de IL-6 (MCGONALE et al. 2020). O excesso de IL-6 pode induzir as células epiteliais do pulmão a aumentar as respostas inflamatórias, levando ao aumento da resposta dos macrófagos e, em última instância, ao dano pulmonar. A IL-6 também pode ser um contribuinte significativo para a trombose, tendo sido associada a lesões de tecido e células endoteliais vasculares e contribuindo para a agregação plaquetária e disfunção microvascular da angiotensina II (SENCENKOVA et al., 2019). Por outro lado, como uma citocina crítica na organização das respostas das células T às infecções, a IL-6 pode desempenhar um papel benéfico no COVID-19, pode suprimir a reativação viral, protege contra superinfecção e facilita a reparação e remodelação pulmonar após a lesão viral. Portanto, nossa abordagem foi administrar tocilizumabe em pacientes que dessaturaram rapidamente ou intubaram recentemente, na tentativa de otimizar o tempo de administração para o benefício máximo (SALINAS et al., 2019).

Em pacientes com a doença coronavírus 2019, um grande número de linfócitos T e macrófagos mononucleares são ativados, produzindo citocinas como a interleucina-6 (IL-6), que se ligam ao receptor de IL-6 nas células-alvo causando a tempestade de citocinas e respostas inflamatórias graves nos pulmões e outros tecidos e órgãos. O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano recombinante pode se ligar ao receptor de IL-6 com alta afinidade, evitando assim que a própria IL-6 se ligue ao seu receptor, tornando-a incapaz de danos imunológicos às células-alvo, e aliviar as respostas inflamatórias (XU et al., 2020). A IL-6 pode ser usada para avaliar a gravidade da infecção e prever o prognóstico. A observação dinâmica dos níveis de IL-6 também é útil para compreender a progressão do COVID-19 e a resposta ao tratamento, e seus níveis tendem a aumentar ainda mais e, em seguida, diminuir na maioria dos pacientes após o início da terapia com TCZ. Ou seja, IL-6 é eliminado principalmente por meio da depuração mediada por IL-6R, assim, a ligação de TCZ a IL-6R inibe a depuração de IL-6 mediada por receptor, levando ao seu acúmulo no soro (ZHONG et al., 2020).

Os corticosteroides são os agentes convencionais usados para combater as tempestades de citocinas. No entanto, no tratamento com corticosteroides, uma dose



alta e um longo período eram frequentemente necessários e seguiam com risco subsequente de efeitos colaterais. Em uma tentativa de fornecer um efeito poupador de corticosteroides, o TCZ foi recomendado em pacientes com COVID-19 para prevenir ou tratar tempestades de citocinas. A justificativa para o uso do anticorpo anti-receptor de IL-6, o TCZ em pacientes com COVID-19 é baseado na compreensão do papel da IL-6 nesta doença e na experiência com esta droga no tratamento da síndrome de liberação de citocinas causada por receptores de antígenos quiméricos que redirecionam as células T (KOTCH et al. 2019).

Todos os três coronavírus, incluindo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, induzem respostas imunes aberrantes não eficazes do hospedeiro que estão associadas a patologia pulmonar grave. O novo SARS-CoV-2 também causa infiltração de muco alveolar grave e falência de múltiplos órgãos. Como o SARS-CoV-2 continua a se espalhar, o número de casos fatais aumenta exponencialmente em muitos países, o avanço do novo desenvolvimento terapêutico torna-se crucial para minimizar o número de mortes por COVID-19. Na ausência de drogas antivirais específicas, as terapias dirigidas ao hospedeiro existentes podem ser potencialmente reutilizadas para tratar COVID-19. O plano de tratamento com tocilizumabe da China mostrou sua notável eficácia e segurança na prática clínica nos últimos 2 meses, na esperança de beneficiar outros países que lutam contra a pandemia e reduzir a mortalidade por COVID-19 grave também (FU et al. 2020).

Estudo de Luo et al. (2020), com objetivo de discutir a resposta ao tratamento da terapia com TCZ em pacientes infectados com COVID-19, avaliou os parâmetros demográficos, de tratamento, laboratoriais da proteína C reativa (PCR) e IL-6 antes e após a terapia com TCZ e o resultado clínico nos 15 pacientes com COVID-19, que foram avaliados retrospectivamente, sendo que dois deles estavam pouco enfermos, seis moderadamente enfermos e sete gravemente enfermos. O TCZ foi usado em combinação com metil-prednisolona em oito pacientes, cinco pacientes receberam a administração de TCZ duas ou mais vezes e, embora o tratamento com TCZ tenha melhorado houve o aumento da PCR em todos os pacientes rapidamente, para os quatro pacientes criticamente enfermos que receberam uma única dose única de TCZ, três deles faleceram e o nível de PCR em um paciente não voltou ao intervalo normal com um resultado clínico de agravamento da doença. O nível sérico de IL-6 tendeu a



umentar ainda mais nos primeiros dias e, em seguida, diminuiu após a terapia com tocilizumabe em 10 pacientes. Um aumento persistente e dramático de IL-6 foi observado nesses quatro pacientes que falharam no tratamento. Sob essa perspectiva, o tocilizumabe parece ser uma opção de tratamento eficaz em pacientes com COVID-19 com risco de tempestades de citocinas e, para esses pacientes criticamente enfermos com IL-6 elevada, a dose repetida do TCZ é recomendada.

Uma única dose de TCZ parece não melhorar a atividade da doença em pacientes gravemente enfermos, embora tenha sido usada em combinação com glicocorticoides. No entanto, doses repetidas, mesmo que com uma dose mais baixa de TCZ podem melhorar a condição de pacientes criticamente enfermos. Portanto, além da vantagem de segurança, uma dose repetida de TCZ é mais provável de ser eficaz do que o glicocorticoide no tratamento de COVID-19. Além disso, pode-se esperar que uma dose única de tocilizumabe beneficie esses pacientes gravemente enfermos. E o paciente moderadamente doente com um nível extremamente alto de IL-6, quase 90 vezes o normal, também poderia se beneficiar da terapia repetitiva com a medicação. No entanto, parece que repetir a dose com uma frequência diária, dia sim, dia não, ou a cada 3 dias com um total de duas a três doses seria sensato nesses pacientes criticamente enfermos ou pacientes com um nível extremamente alto de IL-6. Considerando o longo tempo de meia-vida de TCZ e as propriedades saturadas de ligação ao receptor, a dose de tocilizumabe pode ser reduzida com o uso repetido (KAUR et al. 2020).

Os pacientes com diagnóstico de COVID-19 grave ou crítico no Primeiro Hospital Afiliado da Universidade de Ciência e Tecnologia da China (Hospital Provincial de Anhui) e no Hospital Popular Anhui Fuyang Second, receberam tocilizumabe, além da terapia de rotina entre 5 e 14 de fevereiro de 2020. Alterações das manifestações clínicas, imagem de tomografia computadorizada e os exames laboratoriais foram analisados retrospectivamente. A febre voltou ao normal no primeiro dia e outros sintomas melhoraram notavelmente em poucos dias. Cinco dias após o tocilizumabe, 15 dos 20 pacientes (75,0%) reduziram a oxigenação e um paciente não precisou de oxigenoterapia. A tomografia computadorizada revelou que a opacidade da lesão pulmonar foi absorvida em 19 pacientes (90,5%). A porcentagem de linfócitos no sangue periférico que diminuiu em 85,0% dos pacientes antes do tratamento, voltou ao normal



em 52,6% dos pacientes no quinto dia após o tratamento. A proteína C reativa anormalmente elevada diminuiu significativamente em 84,2% dos pacientes. Nenhuma reação adversa óbvia foi observada. Todos os pacientes receberam alta em média 15,1 dias após a administração de tocilizumabe. Desse modo, esses dados preliminares mostram que o tocilizumabe melhorou o resultado clínico imediatamente em pacientes graves e críticos com COVID-19, é um tratamento eficaz para reduzir a mortalidade desses pacientes (XU et al., 2020).

Ademais, estudo observacional de Somers et al. (2020) de pacientes com COVID-19 grave que necessitaram de ventilação mecânica, verificou-se que o recebimento de tocilizumabe foi independentemente associado à melhora da sobrevida. É importante ressaltar, no entanto, que o tocilizumabe também foi associado ao aumento da incidência de pneumonia bacteriana secundária, embora isso não pareça influenciar negativamente o resultado final e as taxas de letalidade foram semelhantes em pacientes tratados com tocilizumabe infectados e não infectados, esse achado destaca a necessidade de estudos clínicos randomizados com alimentação adequada avaliando a eficácia e segurança de tocilizumabe em COVID-19.

Resultado de estudo de Somers et al. (2020) apoiam essas hipóteses. Dada a heterogeneidade nas decisões de tratamento com tocilizumabe entre os provedores em nossa instituição, os 2 grupos nesta análise foram amplamente comparáveis no que diz respeito aos fatores que impactam os resultados do COVID-19. Embora houvesse ligeiros desequilíbrios com relação à idade, dímero-D basal, PCR, doença pulmonar crônica comórbida e estado de transferência, utilizamos métodos rigorosos para dados observacionais responsáveis por esses fatores e propensão ao tratamento. Tocilizumabe permaneceu associado a melhores resultados em todas as estratégias de modelagem, além disso, os resultados permaneceram consistentes em várias análises de sensibilidade, incluindo quando os pacientes foram estratificados de acordo com D-dímero e limiares de PCR previamente associados à mortalidade, por transferência externa do hospital/status de admissão direta e quando restrito a vários grupos de idade.

Além da vantagem de sobrevivência, o recebimento de tocilizumabe foi associado à melhora em uma escala ordinal de 6 pontos que incorporou ventilação mecânica, desenvolvimento de superinfecção e alta hospitalar. Essa melhora no nível de



gravidade da doença com o recebimento de tocilizumabe se reflete no aumento estatisticamente significativo de pacientes que receberam alta hospitalar durante o período do estudo, enquanto 17 pacientes em cada grupo permaneceram no hospital no final do acompanhamento, apenas 3 de 17 (18%) dos pacientes tratados com tocilizumabe permaneceram no ventilador em comparação com 8 de 17 (47%) dos controles não tratados. É importante ressaltar que esses dados também reforçam as preocupações com o risco de superinfecção devido à inibição de IL-6. Até o momento, o risco de superinfecção em pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19 grave permanece mal descrito e o risco incremental associado a uma dose única de tocilizumabe não está bem caracterizado (PETRILLI et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-6 (IL-6), surgiu recentemente como uma alternativa de tratamento para pacientes com COVID-19 com risco de tempestades de citocinas. Em pacientes com Covid-19 um grande número de linfócitos T e macrófagos mononucleares são ativados, produzindo citocinas como a interleucina-6 (IL-6), que se ligam ao receptor de IL-6 nas células-alvo, causando a tempestade de citocinas e respostas inflamatórias graves nos pulmões e outros tecidos e órgãos. Tocilizumabe, como um anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano humanizado recombinante, pode se ligar ao receptor de IL-6 com alta afinidade, evitando assim que a própria IL-6 se ligue ao seu receptor, tornando-a incapaz de danos imunológicos às células-alvo, e aliviar as respostas inflamatórias. Desse modo, alguns estudos demonstraram que em pacientes hospitalizados com hipóxia e inflamação sistêmica, o tocilizumabe teve impacto em sintomas clínicos e diminuiu a mortalidade, benefício que ocorreu com o uso concomitante de corticoides.

Um fato que se destaca é que os pacientes receberam corticoide e uma combinação de agentes com potencial ação contra SARS-CoV-2 de forma concomitante ao uso de tocilizumabe. A relação temporal entre a administração da droga e as evidências de melhora clínica e laboratorial citadas no estudo favorecem a associação de seu uso e os desfechos avaliados. Entretanto, sem a presença de um grupo controle, não se pode determinar se os resultados benéficos foram decorrentes do anticorpo

monoclonal. Portanto, o tocilizumab provavelmente melhora eficazmente os sintomas clínicos e reprime a deterioração de doentes com COVID-19 em estado grave, principalmente sob o uso sinérgico de glicocorticoides, sendo um tratamento eficaz em pacientes graves com COVID-19, o que forneceu uma estratégia terapêutica para essa doença infecciosa fatal.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, M., et al. Endotelialite vascular pulmonar, trombose e angiogênese em Covid-19. **N Engl J Med**, v. 383, n. 1, p. 120, 2020.
- ANTINORI, S., et al. Tocilizumabe para síndrome de tempestade de citocinas na pneumonia por COVID-19: um risco aumentado de candidemia? **Autoimmun Rev**, v. 19, n.1, 2020.
- AZIZ, H., et al. Interleucina-6 elevada e COVID-19 grave: uma meta-análise. **J Med Virol**, v. 92, n. 1, p. 2283, 2020.
- CEVIK, H., et al. Dinâmica da carga viral SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 e MERS-CoV, duração da disseminação viral e infecciosidade - uma revisão sistemática viva e meta-análise. **medRxiv**, p. 1-4, 2020.
- FU, B., et al. Por que o tocilizumabe pode ser um tratamento eficaz para COVID-19 grave? **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 164, 2020.
- GANDHI, R. T., et al. Covid-19 leve ou moderado. **N Engl J Med.**, v. 383, n. 1, p. 1757, 2020.
- GRITTI, G., et al. Inativação da via de sinalização de IL-6 com siltuximabe em pacientes com insuficiência respiratória COVID-19: um estudo de coorte observacional. **medRxiv**, p. 1-4, 2020.
- GUAN, W. J., et al. Características clínicas da doença coronavírus 2019 na China. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 1, p. 1708, 2020.
- KAUR, S., et al. Uma revisão panorâmica da IL-6: estrutura, papéis fisiopatológicos e inibidores. **Bioorg Med Chem.**, v. 28, n.5, 2020.
- KLOPFENSTEIN, T., et al. A terapia com tocilizumabe reduziu as admissões na unidade de terapia intensiva e / ou mortalidade em pacientes com COVID-19. **Médecine Mal Infect.**, v. 50, n. 1, p. 397, 2020.
- KOTCH, C., et al. Uma revisão panorâmica da IL-6: estrutura, papéis fisiopatológicos e inibidores. **Expert Rev Clin Immunol.**, v. 15, n. 8, p. 813, 2019.

- LUO, P. et al. Tratamento com tocilizumabe no COVID-19: uma experiência de centro único. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 814, 2020.
- MCGONAGLE, D., et al. O papel das citocinas, incluindo a interleucina-6 na pneumonia induzida por COVID-19 e doença semelhante à síndrome de ativação macrofágica. **Autoimmun Rev**, v. 19, n. 1, 2020.
- MEHTA, P., et al. COVID-19: considere síndromes de tempestade de citocinas e imunossupressão. **The Lancet**, v. 395, n. 1, p. 473, 2020.
- MOORE, B. J. B., et al. Síndrome de liberação de citocina em COVID-19 grave. **Science**, v. 368, n.1, p.473, 2020.
- PETRILLI, C. M., et al. Fatores associados à internação hospitalar e doença crítica entre 5.279 pessoas com doença coronavírus 2019 na cidade de Nova York: estudo de coorte prospectivo. **BMJ**, v. 369, n. 1966, p. 1, 2020.
- RADBEL, J., et al. Uso de tocilizumabe para síndrome de liberação de citocinas induzida por COVID-19: relato de caso preventivo. **Chest Journal**, v. 158, n. 1, p. 15-19, 2020.
- RUAN, Q., et al. Preditores clínicos de mortalidade por COVID-19 com base em uma análise de dados de 150 pacientes de Wuhan, China. **Intens Care Med.**, v. 46, n. 1, p. 846, 2020.
- SALINAS, V., et al. O papel da interleucina 6 durante infecções virais. **Microbiol Frontal.**, v. 10, n. 1057, 2019.
- SENCHENKOVA, E. Y., et al. Novo papel das células T e IL-6 (interleucina-6) na disfunção microvascular induzida por angiotensina II. **Hipertensão**, v. 73, n. 1, p. 82, 2019.
- SOMERS, E. C., et al. Tocilizumabe para tratamento de pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. 445, 2020.
- VABRET, N., et al. Imunologia de COVID-19: estado atual da ciência. **Immunity**, v. 52, n. 1, p. 910, 2020.
- VARGA, Z., et al. Infecção de células endoteliais e endotelite em COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 1, p. 1417, 2020.
- XU, X., et al. Tratamento eficaz de pacientes graves com COVID-19 com tocilizumabe. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 117, n. 20, p. 10970, 2020.



YANG, X., et al. Curso clínico e resultados de pacientes criticamente enfermos com pneumonia SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional, retrospectivo e centralizado. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 1, p. 475-481, 2020.

ZHONG, J., et al. A imunologia do COVID-19: a modulação imunológica é uma opção de tratamento? **Lancet Rheumatol.**, v. 2, n.2, p. 428-436, 2020.

EFLÚVIO TELÓGENO PÓS-INFECÇÃO POR SARS-COV-2

TELOGENO EFFLUVIUM POST-INFECTION BY SARS-COV-2

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-25

Bárbara Queiroz de Figueiredo¹Álvaro Nunes Machado Júnior²Caroline Franco Issa²Liz Silva Loureiro²Maria Jacilene de Araújo Gomes²Matheus Henrique Messias Batista²Thaís Severino de Medeiros²¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)² Graduandos em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença relativamente nova que apresenta um espectro amplo de manifestações clínicas, dentre elas está o eflúvio telógeno, condição que promove queda de cabelo difusa no paciente, geralmente, após o fim da infecção. Esse artigo é uma revisão narrativa de literatura que procura compreender a patogênese do eflúvio telógeno, bem como os impactos desse sintoma na vida dos pacientes. Para isso, foi feita uma pesquisa nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, a fim de coletar as informações mais atuais sobre o tema. Assim, notou-se que o eflúvio telógeno era um sintoma complexo, pois, provavelmente, se envolve mais de um mecanismo em sua patogênese. Além disso, se estudo justifica-se pelo efeito que exerce na autoestima e autoimagem dos pacientes que, ao verem seu cabelo cair, tem seu estresse emocional aumentado. No que diz respeito ao tratamento, a correção do fator desencadeante, aliada à implementação de dieta rica em proteínas, mostrou-se eficaz para interromper a queda capilar.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Eflúvio telógeno.

ABSTRACT

COVID-19 is a relatively new disease that presents a wide spectrum of clinical manifestations, among them is telogen effluvium, a condition that promotes diffuse hair loss in the patient, usually after the end of the infection. This article is a narrative literature review that seeks to understand the pathogenesis of telogen effluvium, as well as the impacts of this symptom on patients' lives. For this, a search was carried out in the following databases: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) and EBSCO Information Services, in order to collect the most current information on the topic. Thus, it was noted that telogen effluvium was a complex symptom, as it probably involves more than one mechanism in its pathogenesis. In addition, the study is justified by the effect it has on the self-esteem and self-image of patients who, seeing their hair fall out, have their emotional stress increased. With regard to treatment, correction of the triggering factor, combined with the implementation of a protein-rich diet, proved to be effective in stopping hair loss.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Telogen effluvium.

1. INTRODUÇÃO

Em 2019, na cidade de Wuhan, localizada na China, o surgimento abrupto de uma série de casos de pneumonia fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) ficasse em alerta quanto ao potencial de disseminação dessa “nova doença”. Posteriormente, identificou-se o agente etiológico SARS-CoV-2, um RNA vírus da família *coronaviridae*, como grande responsável por causar a COVID-19, uma doença cujas complicações são, essencialmente, relacionadas à função pulmonar, apesar de não estarem restritas a esse sistema (FERNANDES et al., 2021). Desde seu surgimento até julho de 2022, estima-se que 552 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus, resultando em 6,34 milhões de mortes em todo o mundo (OMS, 2022).

Nem todas as pessoas que entrarem em contato com o vírus desenvolverão, de fato, a doença, ou seja, existe a possibilidade de pacientes assintomáticos. No entanto, é possível traçar um quadro clínico característico da doença, evidenciando o acometimento pulmonar que consiste de pneumonia bilateral que, na tomografia computadorizada, pode evidenciar áreas de vidro fosco e de consolidação periféricas e bilaterais, resultando em insuficiência respiratória. Paralelamente, existem outros sintomas mais genéricos e menos específicos, como anosmia, febre, tosse seca, sintomas gastrointestinais e eflúvio telógeno, que também devem ser abordados com atenção (FERNANDES et al., 2021).

O eflúvio telógeno (E.T.), um sintoma do couro cabeludo que, no início da pandemia, foi negligenciado, consiste da conversão prematura de pelos em fase de crescimento (anágeno) para pelos em fase de repouso ou queda (telógeno), causando queda capilar difusa cerca de 2 a 3 meses após o evento estimulante. No início da pandemia do COVID-19, no quadro clínico da doença, existiam outros sintomas que chamavam mais atenção e, conseqüentemente, eram mais explorados do que o eflúvio telógeno. Todavia, hoje, considerando o efeito da queda capilar na vida dos indivíduos acometidos pela doença, em especial das mulheres, que se mostram mais incomodadas, essa pauta ganhou destaque, pois interfere diretamente na qualidade de vida e autoestima dos pacientes (ARAUJO et al., 2022).

Em relação à apresentação clínica, deve-se considerar que, além da perda de cabelo difusa, os indivíduos relatam redução da densidade dos fios e também sensação



dolorosa no couro cabeludo que se assemelha a picadas de agulha, essa condição denomina-se tricodinia. O eflúvio telógeno apresenta duas formas, sendo uma aguda e autolimitada que, geralmente, ocorre 3 meses após o evento causador e pode durar até 6 meses. A outra forma é a crônica em que a queda de cabelo ultrapassa 6 meses. A forma aguda é aquela que se associa à infecção pelo SARS-Cov-2 (SHARQUIE; JABBAR, 2021).

Desse modo, apesar de ter sido explorada um pouco tardiamente, por exemplo, em comparação ao acometimento pulmonar, o eflúvio telógeno é um tema que deve ser abordado com sua devida atenção, contemplando desde aspectos epidemiológicos até o seu tratamento. Assim, é possível ter uma visão mais abrangente do COVID-19, essa doença cuja fisiopatologia é bastante complexa e as repercussões clínicas podem ser, por vezes, imprevisíveis (ALAM et al., 2021). Desse modo, o objetivo deste estudo é evidenciar os principais fatores relacionados ao eflúvio telógeno Pós-Infecção SARS-CoV-2.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou evidenciar os principais fatores relacionados ao eflúvio telógeno Pós-Infecção SARS-CVv-2, tais como patogênese, repercussões na vida dos pacientes e tratamentos utilizados para lidar com essa condição. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de fevereiro de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: *"telogen effluvium", "post SARS-Cov-2 infection" and " complications after SARS-Cov-2 infection"* e em português: *"eflúvio telógeno", "pós infecção por SARS-Cov-2" e "complicações pós infecção por SARS-Cov-2"*.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos e livros originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2018 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi

imposto naqueles trabalhos que não abordassem critérios de inclusão, assim como os artigos que não passaram por processo de avaliação em pares. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as etapas de busca nas bases de dados selecionadas, leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto, leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 10 materiais para a revisão integrativa da literatura.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. PATOGÊNESE DO EFLÚVIO TELÓGENO

O cabelo é uma estrutura composta, basicamente, de proteínas. Sendo assim, sofre influência de muitos fatores externos, como estresse, hábitos medicamentosos e desequilíbrio nutricional. Desse modo, fica evidente que a infecção causada pela COVID-19, intrinsecamente, favorece fatores que são capazes de promover o eflúvio telógeno. Isso diz a favor, portanto, de um mecanismo multifatorial capaz de desencadear essa condição, pois ainda não se sabe, com exatidão, o motivo pelo qual alguns pacientes apresentam essa queda capilar, apesar de existir a associação com os fatores já citados (RIVETTI; BARRUSCOTTI, 2020).

Alguns autores acreditam que a queda capilar é resultado dos sintomas presentes no quadro clínico da COVID-19, tais quais a febre alta e o estresse, e não diretamente a doença. Ademais, estudos que abrangem a fisiopatologia da doença direcionam o mecanismo do E.T. para algo proveniente da liberação de citocinas inflamatórias, como interleucina-1b, interleucina-6, interferon, fator de necrose tumoral α 1 e 2. Outrossim, um grupo de especialistas formulou uma hipótese que explica o eflúvio telógeno pela reação microtrombótica imunomediada que surge de um acometimento direto do folículo pelo vírus, promovendo inflamação e morte celular e acarretando, em última instância, a queda capilar. Todavia, ainda não há consenso no que tange a descrição do processo pelo qual o E.T. acontece, visto que existem vertentes que associam a queda capilar, na verdade, ao uso de medicamentos específicos para o tratamento da COVID-19 e não à doença em si (NATÁRIO et al., 2022).



Diante dessa situação, o certo e o errado variam de acordo com o autor que se considera e a justificativa que se utiliza, isso permite constatar a etiologia multifatorial do sintoma (GABRIELLE et al., 2022). Assim, conforme exposto em texto, a Tabela 1 evidencia os fatores associados à queda capilar difusa, associando-os a seus respectivos mecanismos:

Tabela 1. Apresentação de resultados sobre o que leva a queda de cabelo e o que muda para desencadear.

O que leva a queda de cabelo?	O que muda?
Medicamentos utilizados para tratar a infecção por COVID-19 podem desempenhar um papel no agravamento da queda de cabelo, como o uso da hidroxicloroquina, azitromicina e outros medicamentos.	Pela falta de protocolos e rápida mudança dos medicamentos administrados e dos regimes de dosagem, limitam os dados para analisar.
Desenvolvimento de um status pró-inflamatório no organismo afetado pela COVID-19.	Há a ocorrência de liberação de citocinas pró inflamatórias e alterações em mecanismos de anticoagulação que podem ocasionar danos nos folículos pilosos.
Há elevação de citocinas inflamatórias como a interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa.	São capazes de desencadear lesões nas células responsáveis pelo crescimento capilar.
Relação entre a gravidade da doença e a queda de cabelo.	Liberação de citocinas pró-inflamatórias ser mais elevadas nesses casos

Fonte: adaptado de GABRIELLE et al. (2022)

3.2. FREQUÊNCIA DO EFLÚVIO TELÓGENO NO QUADRO CLÍNICO DA COVID-19

O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 consiste, classicamente, de dispneia e cefaleia, pois esses são os sintomas mais prevalentes da doença. Todavia, existem evidências de que o vírus pode causar comprometimento cognitivo, perda de memória e dificuldade de concentração. Desse modo, compreende-se que, apesar de existirem sintomas bastante característicos, o quadro clínico é variável e pode acometer



diferentes aparelhos do indivíduo. Em relação às alterações capilares, destaca-se o eflúvio telógeno, com uma frequência de 43,6% em estudo realizado por autores que tentavam mapear a “Covid longa”, termo utilizado para fazer referência a pessoas que se recuperaram da COVID-19, mas apresentam efeitos duradouros da infecção por mais tempo do que o esperado (DUTRA; FERNANDA; LOPES, 2021), conforme ilustrado pela Tabela 2.

Tabela 2: Incidência de sintomas da COVID-19 pela amostra

Sintomas	Fa	Fr
Fadiga	23	41,8%
Dispneia	39	70,9%
Cefaleia	43	78,1%
Anosmia persistente	6	10,9%
Comprometimento cognitivo	4	7,3%
Eflúvio telógeno	24	43,6%
Dificuldade de concentração e sonolência	9	16,3%

Fonte: Adaptado de DUTRA; FERNANDA; LOPES (2021)

3.3. IMPACTOS NA AUTOESTIMA DOS PACIENTES

Deve-se compreender que, esteticamente, o cabelo possui grande valor social na vida das pessoas e, em especial, na vida das mulheres. Nesse viés, apesar de o vírus não fazer distinção de sexo, essa queixa é mais comum no sexo feminino, isso pode ser resultado, na verdade, não de uma maior incidência, mas sim de um maior incômodo por parte desse grupo que, conseqüentemente, se manifesta mais. A queda de cabelos é emocionalmente angustiante e, por vezes, impacta negativamente na autoestima, confiança e autoimagem corporal dos pacientes (SOUSA et al., 2022).

Em geral, o eflúvio telógeno apresenta início abrupto após o quadro infeccioso, isso pode dificultar a associação da queda capilar à infecção por Covid-19. Nesse sentido, cabe ao profissional investigar, na história pregressa do paciente, uma possível infecção pelo SARS-Cov-2, a fim de identificar um fator desencadeante. Assim, o paciente pode aliviar um pouco de seu estresse emocional que, além de ser causado pelo E. T., também pode ser um fator que colabora para a queda de cabelo (CRISTINA; MACEDO; LIMA, 2022).



3.4. TRATAMENTO

Apesar de ser uma condição autolimitada, o eflúvio telógeno incomoda bastante os pacientes e, por isso, justifica-se a busca por um tratamento para essa condição, com o objetivo de amenizar o estresse do paciente e preservar sua autoestima. Desse modo, o primeiro passo para interromper a queda capilar é identificar o fator desencadeante e corrigi-lo. No contexto da infecção pelo COVID-19, considerando que tanto a fisiopatologia da doença quanto o impacto emocional de estar doente colaboram para o E.T., deve-se buscar, inicialmente, tratar o paciente da doença causada pelo vírus (IZUMI; BRANDÃO, 2021).

Paralelamente, existem medidas de suporte que podem auxiliar nesse tratamento, amenizando a queda de cabelo. A alimentação saudável, com aumento da ingestão de proteínas e legumes, bem como a suplementação de aminoácidos e de vitaminas do complexo B, relaciona-se à melhora do eflúvio telógeno. Por outro lado, tratamentos medicamentosos, como uso de Minoxidil e de Finasterida, ainda carecem de evidências que comprovem sua eficácia e justifiquem seu uso em pacientes com queda capilar pós-infecção por SARS-Cov-2 (ASGHAR et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão buscou identificar a relação entre a COVID-19 e o eflúvio telógeno, elucidando o mecanismo pelo qual a queda capilar acontece e identificando as repercussões na vida do paciente. Diante do exposto, conclui-se que em um quadro infeccioso pelo vírus SARS-Cov-2 existem mais de um mecanismo atuando para que o paciente apresente queda capilar, podemos citar: a liberação de citocinas, a ação direta do vírus sobre o folículo capilar, os medicamentos utilizados para tratar a doença e até mesmo o estresse emocional que o indivíduo enfermo tem de lidar. Em relação à frequência do sintoma, deve-se considera-lo recorrente, pois existem estudos que estimam sua presença em 30-40% dos indivíduos que apresentaram COVID-19.

A principal repercussão na vida dos indivíduos, principalmente das mulheres, é sem dúvidas o impacto que a queda de cabelo traz sobre a autoestima e a autoimagem do paciente, fato que colabora ainda mais para estresse emocional que se vive no momento. Felizmente, essa condição é autolimitada e, em um período de 3 a 6 meses,

os cabelos que caíram tendem a nascer novamente, isso deve ser informado ao paciente, bem como o fato de que uma dieta saudável, aliada à suplementação de vitaminas, pode amenizar o eflúvio telógeno.

REFERÊNCIAS

- ALAM, M., et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Characteristics, pathogenesis, and the role of dermatology in the pandemic. **Cutis**, [S. l.], v. 107, n. 4, p. 209–215, 2021.
- ARAUJO, V. C., et al. Eflúvio Telógeno após a infecção por COVID 19: uma revisão narrativa sobre o mecanismo fisiológico / Telogen Effluvium after SARS-CoV-2 infection: a narrative review of physiological mechanism. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 10157–10164, 2022.
- ASGHAR, F., et al. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. **Cureus**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 1–7, 2020.
- CRISTINA, P., MACEDO, Q. D., LIMA, C. Eflúvio Telógeno Agudo e Alopecia Areata Associada a COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], p. 1–9, 2022.
- DUTRA, D. S., FERNANDA, L., LOPES, P. Mapeamento da “Covid long a ” em pacientes assistidos pela USF Itamarati e previamente infectados por SARS-CoV-2 Mapping of " Long Covid " in patients assisted by the USF Itamarati and previously infected with. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 2021, p. 1–6, 2021.
- FERNANDES, I. M., et al. Manifestações dermatológicas durante e após a COVID-19: Uma revisão narrativa / Dermatological manifestations during and after Covid-19: A narrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 20999–21009, 2021.
- GABRIELLE, M. A., et al. Eflúvio telogeno pós-COVID. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 2022, p. 1–7, 2022.
- IZUMI, M. O., BRANDÃO, B. J. Tratamento do Eflúvio Telógeno Pós-Covid 19. **BWS Journal**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1–8, 2021.
- NATÁRIO, J. A., et al. A queda capilar pode ser considerada uma das consequências da COVID-19? **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e11911124935, 2022.
- RIVETTI, N., BARRUSCOTTI, S. Management of telogen effluvium during the COVID-19 emergency: Psychological implications. **Dermatologic Therapy**, [S. l.], v. 33, n. 4, 2020.

SHARQUIE, K. E., JABBAR, R. I. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. **Irish Journal of Medical Science**, [S. l.], n. 0123456789, p. 19–23, 2021.

SOUSA, J. A. B., et al. Aumento da queda capilar em pessoas acometidas por Sar-Cov2 / Increased hair loss in people affected by Sar-Cov2. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 19336–19350, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n3-260.



MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS CORROBORADAS À
INFECÇÃO POR SARS-COV-2

SKIN MANIFESTATIONS CORROBORATED BY SARS-COV-2 INFECTION

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-26

Liz Silva Loureiro¹Bárbara Ferreira de Brito²Bárbara Queiroz de Figueiredo³Franciana Machado Nunes¹Gabriela Mariane de Paiva⁴Maria Jacilene de Araújo Gomes¹Mariana Souza Castro Miranda¹¹ Graduandas em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)² Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)⁴ Graduanda em Medicina. Universidade Federal do Piauí (UFPI)

RESUMO

Um número crescente de literaturas sobre as manifestações cutâneas de pacientes com Covid-19 foi relatado recentemente, sugerindo que as lesões cutâneas poderiam ser potenciais características clínicas da doença, principalmente manchas vermelhas nas mãos, bolhas no tronco e urticária com coceira. Em alguns pacientes acometidos pela doença, também foram observadas manchas vermelhas de coceira na pele, associadas à inflamação da pele. Por mais raras que possam ser, as lesões na pele são notadas alguns dias antes dos principais sintomas, como tosse, febre e falta de ar. Geralmente, as lesões se assemelham a outras doenças dermatológicas. Vermelhidão, coceira intensa, bolhas, vergões, caroços e manchas podem atingir diversas regiões do corpo como a pele, unhas e até mesmo mucosas. Apesar da observação de manifestações cutâneas em pacientes com Covid-19, pesquisadores ainda buscam respostas para a questão de saber se essas apresentações cutâneas estão diretamente relacionadas ao próprio vírus ou são complicações da infecção.

Palavras-chave: Covid-19. SARS-CoV-2. Exantema. Manifestação cutânea. Rash cutâneo.

ABSTRACT

A growing body of literature on the cutaneous manifestations of patients with Covid-19 has been reported recently, suggesting that cutaneous lesions could be potential clinical features of the disease, particularly red spots on the hands, blisters on the trunk, and itchy urticaria. In some patients affected by the disease, red itchy patches of skin associated with skin inflammation were also observed. As rare as they may be, skin lesions are noticed a few days before major symptoms such as cough, fever, and shortness of breath. Generally, the lesions resemble other skin diseases. Redness, intense itching, blisters, welts, lumps and spots can reach different parts of the body such as the skin, nails and even mucous membranes. Despite the observation of cutaneous manifestations in patients with Covid-19, researchers are still seeking answers to the question of whether these cutaneous presentations are directly related to the virus itself or are complications of the infection.

Keywords: Covid-19. SARS-CoV-2. Exanthema. Skin manifestation. Skin rash.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), foi relatado pela primeira vez em Wuhan, China, como um agente etiológico que causa uma nova doença respiratória infecciosa, que se espalhou rapidamente em todo o mundo através da transmissão entre humanos e, em março de 2020, a Covid-19 foi declarada como uma emergência pandêmica pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Desse modo, as principais manifestações clínicas relatadas da doença foram febre, tosse, fadiga, produção de expectoração, dispneia e dores musculares, bem como diarreia, deficiências olfativas e gustativas causadas por Covid-19 também foram relatadas, mas menos comuns. Outrossim, um número crescente de literaturas sobre as manifestações cutâneas de pacientes com Covid-19 foi relatado recentemente, sugerindo que as lesões cutâneas poderiam ser potenciais características clínicas da doença, principalmente manchas vermelhas nas mãos, bolhas no tronco e urticária com coceira. Em alguns pacientes acometidos pela doença, também foram observadas manchas vermelhas de coceira na pele, associadas à inflamação da pele. Essas lesões afetam as mãos e os pés e podem parecer bolhas pequenas, inchadas e que coçam (PERNA et al. 2020).

Vários pontos de vista sobre os mecanismos que induzem a erupção cutânea em pacientes com Covid-19 têm sido propostos, como: se o vírus pode infectar através de uma ferida aberta na pele; se as manifestações cutâneas estavam relacionadas às respostas imunológicas ou se as manifestações cutâneas foram causadas por um novo medicamento prescrito. Dado que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é um receptor funcional crucial do SARS-CoV-2, a exploração da expressão da ECA2 nos tecidos cutâneos pode facilitar o esclarecimento dos mecanismos envolvidos nas manifestações cutâneas do Covid-19 (MARZANO et al. 2020). Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a distribuição, os tipos e as manifestações cutâneas mais prevalentes entre pacientes com Covid-19 com base em relatos de casos, séries de casos e estudos de prevalência em todo o mundo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou evidenciar as manifestações cutâneas associadas à infecção por SARS-CoV-2. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de setembro de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "Covid-19", "SARS-CoV-2", "skin lesion", "skin", "rash", "dermatology", em espanhol: "Covid-19", "SARS-CoV-2", "lesión cutánea", "piel", "erupción", "dermatología" e em português: "Covid-19", "SARS-CoV-2", "lesão cutânea", "pele", "exantema", "dermatologia"

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2020 a 2021, em inglês, espanhol e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português e espanhol que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem as manifestações cutâneas sob espectro do acometimento por Covid-19. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 21 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma das questões mais importantes que pode ser aprendida no futuro é a associação de Covid-19 com outras infecções. Semelhante a outros vírus de RNA, a infecção por SARS-CoV-2 pode estar associada a manifestações cutâneas (KAUR et al. 2020). Recentemente, evidências de várias manifestações cutâneas em pacientes com Covid-19 tornaram a doença um grande desafio no mundo. Nesse sentido, o número de relatos de manifestações cutâneas em nesses pacientes está constantemente

umentando em todo o mundo, especialmente em países europeus (AVELLANA et al. 2020).

Sob esse cenário, pesquisa de Perna et al. (2021) constatou que, dentre todos os pacientes analisados, infectados por Covid-19, as lesões cutâneas foram relatadas em apenas 957 (60,1%) casos. Em 13 (1,3%) pacientes, foi observada erupção cutânea inespecífica. Em 120 (12,5%) pacientes foi relatada a presença de lesões vesiculares. Em 86 (9%) pacientes, lesões cutâneas eritematosas e urticária foram documentadas. Além disso, livedo reticular foi observado em 35 (3,6%) casos. Lesões cutâneas maculopapulares foram descritas em 218 (22,8%) pacientes. O padrão de lesão cutânea prevalente relatado foi lesão de frieira, observada em 460 pacientes (48%). Quanto à localização das lesões cutâneas, 456 (47,6%) pacientes apresentavam lesões nas mãos (149) ou nos pés (307), 370 (38,7%) pacientes apresentavam lesões no tórax ou nas costas, 314 (32,8%) pacientes apresentavam lesões nos membros (inferior e superior) e 20 (2,1%) pacientes apresentavam lesões faciais ou cervicais. Lesões nas mãos e pés eram lesões prevalentemente frias (98%). Duzentos e sessenta e um pacientes (27,3%) apresentavam lesões cutâneas com prurido, enquanto 76 (7,9%) pacientes apresentavam lesões cutâneas dolorosas.

Sob essa perspectiva, segundo Sachdeva et al. (2020), a manifestação cutânea mais comum da Covid-19 também foi exantema maculopapular (morbiliforme), presente em 36,1% dos pacientes. As outras manifestações cutâneas incluíram: erupção cutânea papulovesicular (34,7%), urticária (9,7%), pápulas vermelhas acrais dolorosas (15,3%) dos pacientes, lesões livedo reticular (2,8%) e petéquias (1,4%). A maioria das lesões localizava-se no tronco (66,7%), no entanto, 19,4% dos pacientes apresentaram manifestações cutâneas nas mãos e pés. O desenvolvimento de lesões cutâneas ocorreu antes do início dos sintomas respiratórios ou do diagnóstico de Covid-19 em 12,5% dos pacientes, e as lesões cicatrizaram espontaneamente em todos os pacientes em 10 dias. A maioria dos estudos não relatou correlação entre a gravidade do Covid-19 e as lesões cutâneas.

Estudo de Recalcati et al. (2020) relatou lesões cutâneas peculiares, semelhantes a perniose, em pacientes acometidos por Covid-19, que consistiam em erupção acral de pápula e máculas eritemato-violáceas, com possíveis evoluções bolhosas ou edemas a dígito-pressão. No entanto, nenhum sintoma sistêmico foi relatado, exceto prurido leve

em três casos, conforme ilustrado pela Figura 1. Aliado a isso, resultados laboratoriais de rotina eram normais, incluindo hemograma completo, proteína C reativa, desidrogenase láctica e dímero D, bem como sorologia descartou infecção por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, Coxsackie e parvovírus B19. Além disso, biópsias cutâneas realizadas sugeriram infiltrado linfoide difuso e denso da derme superficial e profunda, sinais de ativação endotelial e hipoderme com padrão perivascular superficial, bem como foi observada a expressão de ACE2 na pele, especialmente nos queratinócitos.

Figura 1: Imagens clínicas: (a) Pápulas violáceas e edema digital nos pés de uma menina de 14 anos; uma pequena bolha sobreposta é visível no dedão do pé. (b) máculas roxas no pé direito de uma menina de 18 anos. (c) máculas eritematosas na mão direita de uma menina de 14 anos. Lesões alvos estão presentes. (d) lesões-alvos nos cotovelos de um menino de 11 anos.

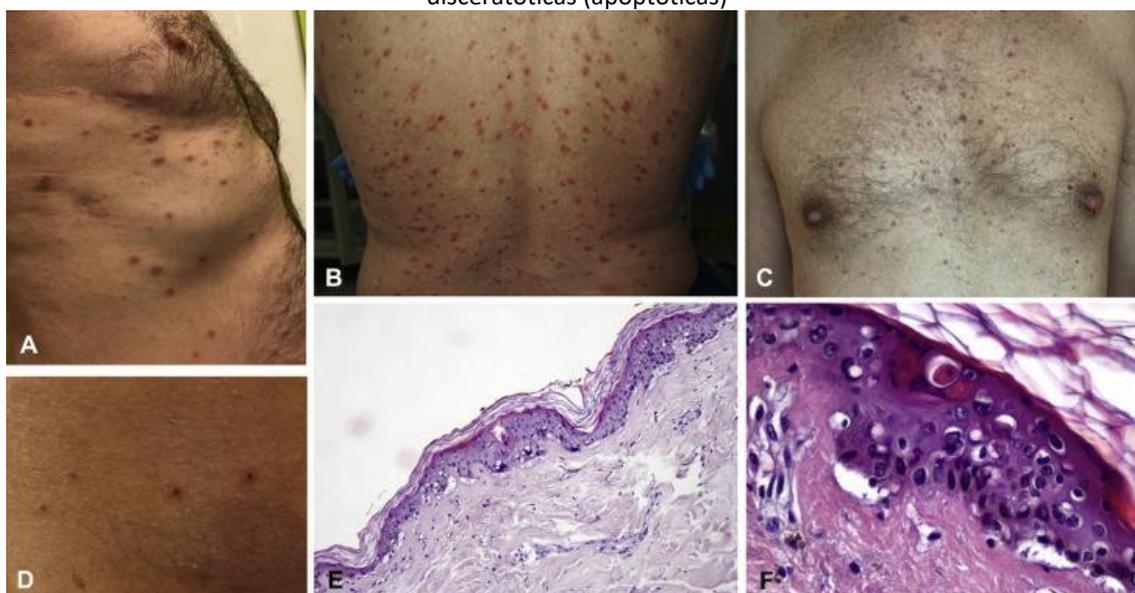


Fonte: Recalcati et al. (2020).

Sob essa perspectiva, estudo de 22 casos clínicos, de Marzano et al. (2020), concluiu que o tempo médio de latência dos sintomas sistêmicos ao exantema foi de 3 dias (variação de 2 a 12 dias) e a duração média das manifestações cutâneas foi de 8 dias (variação entre 4 e 15 dias). Além disso, as lesões eram dispersas na maioria dos pacientes e difusas em 6 pacientes e a predominância de vesículas foi observada em 12 pacientes, e nenhuma variação na apresentação papulovesicular foi observada, conforme ilustrado pela Figura 2. Outrossim, o tronco sempre esteve envolvido, em alguns casos em associação com os membros e nenhum envolvimento facial ou mucoso

foi avaliado. Também, prurido leve, foi relatado em 9 pacientes. Além disso, em todos os pacientes submetidos à biópsia de pele, os achados histológicos foram consistentes com infecção viral.

Figura 2: Exantema papulovesicular no tronco em 4 pacientes com Covid-19. (ABC) em 3 pacientes, é observada predominância de pápulas. (D): Em outro paciente apresentando principalmente vesículas, a resolução do exantema com crostas é evidente; E: hiperqueratose de onda de cesta; epiderme ligeiramente atrófica; e degeneração vacuolar da camada basal com queratinócitos multinucleados, hiper cromáticos e células disceratóticas. Ao padrão histológico, observar a ausência de infiltrado inflamatório (F) Imagem de close-up com epiderme atrófica, alteração vacuolar com queratinócitos desorganizados sem maturação ordenada e queratinócitos aumentados e multinucleados com células disceratóticas (apoptóticas)



Fonte: Marzano et al. (2020).

Já estudo de Askin et al. (2020), por meio de metanálise, evidenciou os seguintes padrões clínicos em 52 pacientes: erupção cutânea escamosa eritematosa em 32,7% dos casos, sendo a maioria das lesões observada nas mãos (Figura 3) (SUCHONWANIT et al. 2020); erupção cutânea maculopapular em 23% dos casos, sendo que a maioria das lesões foi vista no tronco (uma foi vista nas extremidades e uma foi vista apenas na parte superior do tronco), e uma das lesões do tronco era semelhante a pitiríase rósea (Figura 4) e lesões urticariformes 13,5% dos casos, distribuído principalmente em todo o corpo (KAY et al. 2020); erupção cutânea purpúrica petequial em extremidades distais em 7,7% dos casos e petéquias, sendo que um paciente apresentou erupção purpúrica generalizada e petequial; níveis de plaquetas e os testes de coagulação dos pacientes eram normais; necrose em 7,7% dos casos e menos comumente observada em um paciente na região maxilar, enquanto a maioria nas áreas de compressão, como o sacro (TANG et al. 2020). Além disso, enantema e estomatite apthous foram presentes em

5,8% dos casos e eritemas foram observados na mucosa oral. Em um paciente, tanto enantema quanto estomatite aftosa foram vistos juntos, enquanto o outro paciente apresentava lesão aftosa em apenas um lado da língua. Outrossim, erupção cutânea vesicular foi vista em 5,8% dos casos, sendo dois deles unilaterais e monomórficos na parte superior do tronco. Além disso, cianose foi observada em áreas acrais em um paciente (Figura 5), prurido em 1,9% dos casos. Acredita-se que o sintoma esteja relacionado à vancomicina, mas a confirmação clínico-patológica não pode ser feita (TAMMARO et al. 2020).

Figura 3: Dermatite de contato nas mãos



Fonte: Suchonwanit et al. 2020)

Os sintomas clínicos também foram verificados em pacientes com Covid-19 e manifestações cutâneas. Dentre eles, Sameni et al. (2020) pontua febre, tosse, dispneia, diarreia e cefaleia. Além disso, dos 14 tipos de comorbidades registradas nos estudos, diabetes, obesidade, hipertensão e insuficiência renal crônica foram as comorbidades mais comuns relatadas nesses pacientes. Ademais, segundo revisão bibliográfica de Galván et al. (2020), algumas das lesões cutâneas foram tratadas com terapias farmacológicas. Em sete pacientes, os anti-histamínicos sistêmicos foram administrados

até o desaparecimento das manifestações cutâneas, enquanto em três casos foram prescritos corticosteroides tópicos. Nos outros estudos, nenhum tratamento específico foi realizado e as lesões cutâneas cicatrizaram espontaneamente. Além disso, em 422 pacientes, houve uma recuperação completa sem sequelas; em oito, foi observada uma recuperação parcial, enquanto 12 pacientes morreram antes que as lesões cutâneas cicatrizassem. A duração média dos sintomas cutâneos foi de $7,5 \pm 3,6$ dias.

Figura 4: Erupção macular no tronco



Font: Kay et al. 2020

Figura 5: Cianose nas áreas acrais



Fonte: Tamaro et al. 2020.

Aliado a isso, segundo Bouaziz et al. (2020), os medicamentos usados para o tratamento de pacientes com Covid-19 e manifestações cutâneas foram classificados em três seções: antivirais, antibacterianos e uma combinação de medicamentos, conforme exposto pela Figura 6, sendo o lopinavir e o ritonavir foram os medicamentos antivirais mais amplamente usados (quatro estudos para cada) para o tratamento de pacientes. Entre os medicamentos antibacterianos listados, a azitromicina foi o agente antibacteriano mais amplamente utilizado em seis estudos, e a ceftriaxona e o omeprazol foram outros antibióticos usados em dois estudos para tratar pacientes. Além disso, um regime de tratamento incluindo hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina foi usado em dois estudos e outras terapias foram relatadas apenas em um estudo. Outras combinações de drogas, além de drogas antivirais e antibacterianas, são mostradas na figura como "outras".

Figura 6: Agentes usados no tratamento de pacientes com Covid-19.

Agent		Number of studies	n/N	%	
Antiviral drug	Lopinavir	4	4	4/54 (7.4)	
	Ritonavir	4	4	4/54 (7.4)	
	Oseltamivir	1	1	1/54 (1.8)	
	Remdesivir	2	2	2/54 (3.7)	
	Dihydrocodeine	1	1	1/54 (1.8)	
Antibacterial drug	Azithromycin	6	6	6/54 (11.1)	
	Cefpodoxime	1	1	1/54 (1.8)	
	Ceftriaxon	2	2	2/54 (3.7)	
	Cefoperazone-sulbactam	1	1	1/54 (1.8)	
	Omeprazole	2	2	2/54 (3.7)	
	Amoxicillin-clavulanic acid	1	1	1/54 (1.8)	
	Levofloxacin	1	1	1/54 (1.8)	
	Piperacillin/tazobactam	1	1	1/54 (1.8)	
	Rabeprazole	1	1	1/54 (1.8)	
	Metoclopramide	1	1	1/54 (1.8)	
	Temozolomide	1	1	1/54 (1.8)	
	Others	Apremilast	1	1	1/54 (1.8)
		HCQ	10	10	10/54 (18.5)
Prednisone		2	2	2/54 (3.7)	
Paracetamol		4	5	5/54 (9.2)	
Benzonatate		1	1	1/54 (1.8)	
Heparin		1	1	1/54 (1.8)	
Combination therapy	Lopinavir, Ritonavir, HCQ, Oral prednisone	1	1	1/54 (1.8)	
	Azithromycin, Benzonatate	1	1	1/54 (1.8)	
	Lopinavir, Ritonavir, HCQ, Azithromycin	1	1	1/54 (1.8)	
	Temozolomide, Prednisone, Apremilast, Lopinavir, Ritonavir, Ceftriaxon	1	1	1/54 (1.8)	
	Azithromycin, HCQ, Cefoperazone-Sulbactam, Omeprazole	1	1	1/54 (1.8)	
	Amoxicillin-Clavulanic acid, Heparin	1	1	1/54 (1.8)	
	HCQ, azithromycin	2	2	2/54 (3.7)	
	HCQ, azithromycin, Remdesivir	1	1	1/54 (1.8)	
	Levofloxacin, HCQ	1	1	1/54 (1.8)	
	HCQ, omeprazole, Piperacillin, Tazobactam, Remdesivir	1	1	1/54 (1.8)	
	Lopinavir, Ritonavir, HCQ, Ceftriaxone, Rabeprazole, Paracetamol, Metoclopramide, Dihydrocodeine	1	1	1/54 (1.8)	

*n, number of patients under treatment; N, the total number of patients with COVID-19.

Fonte: Bouaziz et al. 2020

A análise das manifestações cutâneas nesses estudos, semelhantes aos de estudos de prevalência, mostrou que lesão eritematosa, erupção cutânea e urticária foram as manifestações cutâneas mais comumente relatadas entre pacientes com Covid-19 (JOOB et al. 2020). De acordo com pesquisas realizadas nesta área, manifestações cutâneas como exantema tipo varicela, erupção cutânea petéuica, erupção cutânea eritematosa e frieira podem ocorrer nas mãos, pés e tronco, e às vezes podem ser acompanhadas de coceira e até dor (EHSANI et al. 2020). Essas manifestações cutâneas podem estar associadas a sintomas comuns de Covid-19, como febre, tosse seca e mialgia. Portanto, as manifestações cutâneas podem ser consideradas como evidências de variada gama nesses pacientes. Outrossim, Landa et al. (2020) assumem que essas manifestações cutâneas podem ser sintomas secundários de Covid-19, teoria que se baseia no fato de que as manifestações cutâneas aparecem poucas semanas após o pico da infecção.

Além disso, crianças acometidas pela Covid-19 podem apresentar quadro de hiperinflamação, demonstrando alterações nas artérias coronárias, característica da doença de Kawasaki (DK) (AKCA et al. 2020), conforme ilustrado pela Figura 7. As crianças apresentam febre alta e persistente, erupções cutâneas, edema nas extremidades, conjuntivite não purulenta, dor abdominal, vômitos e diarreia (ALIZARGAR et al. 2020). Sugere-se que o mecanismo da DK seja baseado em uma reação pós-inflamatória mediada por anticorpos, assim, a identificação da replicação viral não se mostrou verdadeiramente relevante nesses casos (BAILEY et al. 2020). Além da ligação da pandemia de Covid-19 e aumento dos casos de DK, outro período em que houve pico de incidência da DK foi durante o contexto da pandemia de H1N1, sugerindo que o SARS-CoV-2 não é o único vírus capaz de desencadear tal surgimento da doença de Kawasaki (FIGUEIREDO et al. 2021).

Apesar da observação de manifestações cutâneas em pacientes com Covid-19, pesquisadores ainda buscam respostas para a questão de saber se essas apresentações cutâneas estão diretamente relacionadas ao próprio vírus ou são complicações da infecção (COLONNA et al. 2020). Além disso, em muitos casos, os problemas de pele em pacientes com Covid-19 podem ser devido aos efeitos colaterais dos medicamentos e o vírus pode não ser a causa. Portanto, parece que descobrir a relação potencial entre



Covid-19 e as manifestações cutâneas pode auxiliar no melhor entendimento da patogênese da doença e na adoção de melhores políticas de controle de infecção.

Figura 7: Criança acometida por Doença de Kawasaki



Fonte: Akca et al. 2020

Em contraponto, segundo Sameni et al. (2020), alguns pacientes com negatividade do teste Swab poderia ser explicada com o desaparecimento da presença viral detectável após um breve curso assintomático, e, de acordo com esta hipótese, as lesões cutâneas observadas representariam manifestações tardias da infecção por Covid-19 em indivíduos jovens saudáveis, possivelmente devido a uma resposta imunológica direcionada os vasos cutâneos, e a ausência de sinais semelhantes em pacientes acometidos por SARS-CoV-2, de idade avançada, corroboraria esta suposição. Assim, as crianças poderiam ser facilitadoras da transmissão viral na fase inicial, antes do acometimento da pele.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, suspeita-se que essas manifestações cutâneas possam estar relacionadas à Covid-19, haja vista que a relação temporal com a pandemia, o rápido surto e aglomeração de lesões cutâneas incomuns, a ocorrência de casos familiares em uma situação de restrição domiciliar e o relato múltiplo de casos semelhantes de outras áreas afetadas em paralelo com a difusão da pandemia apoiam fortemente isso hipótese. Embora alguns vieses tenham sido encontrados, esta revisão destaca a importância do envolvimento da pele na doença, sendo de suma importância que esses pacientes examinados cuidadosamente para, eventualmente, prever o início de outros sintomas típicos. Além disso, estudos com maior evidência científica são necessários para validar estes achados.

REFERÊNCIAS

- AKCA, U. K., et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. **Rheumatology**, v. 40, n. 11, p. 2105-2115, 2020.
- ALIZARGAR, J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children. **Journal of the Formosan Medical Association**, p. 1-2, 2020.
- ASKIN, O., et al. Manifestações cutâneas em pacientes hospitalizados com diagnóstico de Covid-19. **Terapia Dermatológica**, v. 33, n. 6, p. 1-14, 2020.
- AVELLAN, M. R., et al. (2020). Manifestação cutânea de COVID-19 em imagens: relato de caso. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 34, n. 7, p. 307–309, 2020.
- BAILEY, L. C., et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 2, p. 176-185, 2020.
- BOUAZIZ, J., et al. Sintomas vasculares cutâneos em COVID-19: um estudo observacional francês. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 34, n. 8, p. 451–452, 2020.
- COLONNA, C., et al. Chilblains-like lesões em crianças após suspeita de infecção por Covid-19. **Pediatr Dermatol.**, v. 37, n. 3, p. 437–440, 2020.
- EHSANI, A. H., et al. Pitiríase rósea como uma manifestação cutânea de COVID-19 infecção. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 34, n. 8, p. 436–437, 2020.

- FIGUEIREDO, B. Q., et al. Manifestação da Doença de Kawasaki sob espectro clínico da Covid-19: uma revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. 1-11, 2021.
- GALVÁN, C. C., et al. Classificação das manifestações cutâneas de COVID-19: um estudo prospectivo de consenso nacional rápido na Espanha com 375 casos. **Br J Dermatol.**, v. 4, n. 18, p. 71–77, 2020.
- JOOB, B., et al. COVID-19 pode apresentar erupção cutânea e ser confundido com dengue. **J Am Acad Dermatol.**, v. 82, n. 17, p. 1-10, 2020.
- KAUR, I., et al. Doença por coronavírus (COVID-19): uma revisão atualizada com base no conhecimento atual e na literatura existente para dermatologistas. **Dermatol Ther.**, v. 33, n. 6, p. 60-65, 2020.
- LANDA, N. Chilblain-like lesões em pés e mãos durante a pandemia COVID-19. **Int J Dermatol.**, v. 59, n. 7, p. 739–743, 2020.
- MARZANO, A. V., et al. Exantema semelhante à varicela como uma manifestação cutânea específica associada à Covid-19: série de casos multicêntricos de 22 pacientes. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 3, p. 439-444, 2020.
- PERNA, A., et al. Manifestações cutâneas em pacientes com Covid-19: uma revisão sistemática. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 15, p. 547-553, 2021.
- RECALCATI, S., et al. Lesões cutâneas acrais na época de COVID-19. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 16, n. 3, p. 1-2, 2020.
- SACHDEVA, M., et al. Manifestações cutâneas de Covid-19: relato de três casos e revisão de literatura. **International Journal of Dermatology**, v. 98, n. 2, p. 75-81, 2020.
- SAMENI, F., et al. Covid-19 e manifestações cutâneas: uma visão geral de relatos de caso e meta-análise de estudos de prevalência. **Frontiers in Medicina**, v. 7, n. 57, p. 1-14, 2020.
- SUCHONWANIT, P., et al. Manifestações cutâneas em COVID-19: lições aprendidas de evidências atuais. **J Am Acad Dermatol.**, v. 83, n. 11, p. 57-60, 2020.
- TAMMARO, A., et al. Manifestações cutâneas em COVID-19: as experiências de Barcelona e Roma. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 34, n. 7, p. 306-307, 2020.
- TANG K., et al. Manifestações cutâneas da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19): uma breve revisão. **Dermatol Ther.**, v. 3, n. 7, p. 40-50, 2020.



RELAÇÃO ENTRE A COVID-19 E A DOENÇA DE KAWASAKI EM INFANTES

RELATIONSHIP BETWEEN COVID-19 AND KAWASAKI DISEASE IN CHILDREN

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-27

Bárbara Queiroz de Figueiredo¹
Inessa Camille Lima Araújo²
Maria Victoria de Souza Carvalho²
Maria Paula Silveira Brito²
Renata Teixeira Tajra Melo Boavista²
Lara Lima Pereira da Cunha³

¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Graduandas em Medicina. Centro Universitário Uninovafapi

³ Docente de Medicina do Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) e de Enfermagem na Faculdade Santa Rita de Cássia

RESUMO

Em crianças acometidas pela Covid-19, o quadro de hiperinflamação apresentado demonstrou alterações nas artérias coronárias, característica da doença de Kawasaki (DK). As crianças apresentam febre alta e persistente, erupções cutâneas, edema nas extremidades, conjuntivite não purulenta, dor abdominal, vômitos e diarreia. Sugere-se que o mecanismo da DK seja baseado em uma reação pós-inflamatória mediada por anticorpos, assim, a identificação da replicação viral não se mostrou verdadeiramente relevante nesses casos. Além da ligação da pandemia de Covid-19 e aumento dos casos de DK, outro período em que houve pico de incidência da DK foi durante o contexto da pandemia de H1N1, sugerindo que o SARS-CoV-2 não é o único vírus capaz de desencadear tal surgimento da doença de Kawasaki. Apesar das manifestações mais graves nos pacientes acometidos pelo Covid-19, a ocorrência da DK associada à Covid-19 não é muito frequente, no entanto, é importante estar atento aos sinais e sintomas da doença para se obter o diagnóstico mais precoce possível e proceder com o tratamento adequado, de forma a se evitar a ocorrência de quadros clínicos complicados ou agravados.

Palavras-chave: Covid-19. Doença de Kawasaki. Doença Multissistêmica. Crianças.

ABSTRACT

In children affected by Covid-19, the hyperinflammation presented showed changes in the coronary arteries, characteristic of Kawasaki disease (KD). Children have a persistent high fever, rash, swelling in the extremities, non-purulent conjunctivitis, abdominal pain, vomiting, and diarrhea. It is suggested that the KD mechanism is based on a post-inflammatory reaction mediated by antibodies, thus, the identification of viral replication did not prove to be truly relevant in these cases. In addition to the link between the Covid-19 pandemic and the increase in KD cases, another period in which KD incidence peaked was during the context of the H1N1 pandemic, suggesting that SARS-CoV-2 is not the only virus capable of trigger such an onset of Kawasaki disease. Despite the more serious manifestations in patients affected by Covid-19, the occurrence of KD associated with Covid-19 is not very frequent, however, it is important to be aware of the signs and symptoms of the disease to obtain the earliest possible diagnosis and proceed with the appropriate treatment, in order to avoid the occurrence of complicated or worsened clinical conditions.

Keywords: Covid-19. Kawasaki disease. Multisystemic Disease. Children.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) pode ser compreendida como uma vasculite sistêmica primária que acomete pequenos e médios vasos, principalmente as artérias coronárias (CAMPOS et al., 2020). A doença afeta de forma mais frequente crianças, menores que 5 anos e o seu tratamento é indispensável, visto que pode acarretar diversas consequências e até a morte (GONÇALVES et al., 2020). Outrossim, o quadro clínico da DK envolve, obrigatoriamente, a presença de febre por pelo menos 5 dias associada a outros critérios estabelecidos pela American Heart Association (AHA), que são: alterações da mucosa oral, conjuntivite não exsudativa bilateral, erupção cutânea exantemática, descamação de mãos e pés e linfadenopatia cervical (CHARA et al., 2021).

Os primeiros casos da Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, foram registrados na cidade de Wuhan, na China e, desde então, já atingiu mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo (CAMPOS et al., 2021). A doença apresenta uma característica multissistêmica, e que se manifesta em qualquer idade, sendo mais grave em indivíduos idosos e com presença de comorbidades (VOLPAT et al., 2020). A Sars-CoV-2 nos adultos geralmente afeta o trato respiratório, causando pneumonia e os sintomas mais comumente encontrados são febre baixa, tosse, odinofagia e fadiga, já as crianças apresentam-se como assintomáticas ou uma sintomatologia leve, como febre intermitente, infecção de vias aéreas superiores e pneumonia sem hipoxemia (SANTOS et al., 2020).

Contudo, após uma análise de crianças acometidas pela Covid-19, o quadro de hiperinflamação apresentado demonstrou alterações nas artérias coronárias, característica da doença de Kawasaki (VOLPAT et al., 2020). As crianças apresentam febre alta e persistente, erupções cutâneas, edema nas extremidades, conjuntivite não purulenta, dor abdominal, vômitos e diarreia. Devido à grande semelhança dos sintomas encontrados, existem algumas dúvidas acerca dessa doença, se seria realmente a Doença de Kawasaki ou uma doença semelhante, que recebeu algumas terminologias, como síndrome do tipo Kawasaki (KLS), doença de Kawasaki atípica, doença de Kawasaki incompleta, síndrome hiperinflamatória do tipo Kawasaki induzida por SARS-CoV-2 (síndrome SCiKH) e KawaCOVID-19 (KABEERDOSS et al., 2020).



Ademais, a etiologia da Doença de Kawasaki ainda é desconhecida. Porém, com base nas características, tanto clínicas quanto epidemiológicas, aumentam as suspeitas de que a causa desencadeante seja um agente infeccioso, como os vírus respiratórios (adenovírus, enterovírus, coronavírus) Além disso, após o surgimento da pandemia do Coronavírus, a incidência da Doença de Kawasaki aumentou consideravelmente, e, por meio dos relatos disponíveis na literatura, é possível assimilar o Sars-CoV-2 a DK. Vários casos foram divulgados, relatando a probabilidade de haver uma ligação entre Covid-19 e DK, como um relato de 15 pacientes pediátricos no Hospital Mount Sinai, na cidade de Nova York e também relatos de outros estados, como Califórnia e Illinois (SANDHAUS et al., 2020).

Assim sendo, é de extrema importância que os aspectos relacionados a essas doenças sejam elucidados, a fim de esclarecer se a Doença de Kawasaki pertence ao mesmo espectro patológico da Covid-19, visto que as características clínicas típicas da DK foram encontradas em pacientes pediátricos diagnosticados com o novo coronavírus (SILVEIRA et al., 2020). Portanto, diante do atual cenário pandêmico da Covid-19 e considerando a relevância do tema, a presente revisão bibliográfica busca apresentar as evidências científicas disponíveis até o momento, que trazem uma associação existente entre a Doença de Kawasaki e o Corona Vírus (Covid-19) em crianças.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura através de seleção de estudos, que foi feita até o mês de julho do ano de 2021 por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed MEDLINE). Os descritores foram selecionados e organizados com operadores booleanos da seguinte maneira: COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Coronavirus AND Kawasaki Disease OR Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome AND Children OR Adolescent OR Pediatric.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: publicações feitas até julho de 2022, sem restrições de idiomas ou localizações, disponíveis na íntegra de forma *online* e gratuita e que abordassem o conteúdo integral ou parcialmente. Como critérios de



exclusão eliminaram-se artigos não relacionados à temática, Doença de Kawasaki e Covid-19, e que não estivessem disponíveis na íntegra de forma online e gratuita. Dessa forma, totalizaram-se 13 artigos, publicados entre 2020 e 2022.

As principais informações das publicações foram organizadas e sintetizadas em forma de tabela, de acordo com os seguintes critérios: autores e ano, desenho/amostra de estudo e características epidemiológicas. A análise dos dados foi dividida em duas categorias que abordaram a fisiopatologia e o quadro clínico: correlação etiológica e imunológica entre Doença de Kawasaki e Covid-19 e principais achados sintomáticos dos pacientes estudados.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dados mundiais indicam que Covid-19 tende a ser mais benigno em crianças, o que é evidenciado por uma alta incidência de casos de infecção assintomática ou leve de vias aéreas superiores nessa população. No entanto, estudos recentes têm associado sintomas semelhantes aos de Kawasaki como uma apresentação não clássica da doença por coronavírus em pediatria. Sugere-se que a intensa cascata de citocinas, promovida pela infecção pelo SARS-CoV-2, pode desencadear uma resposta inflamatória multissistêmica como forma de Kawasaki atípica em indivíduos geneticamente predispostos. Sob esse contexto, os pacientes podem desenvolver características clínicas mais graves, com maior predisposição ao envolvimento miocárdico, Síndrome de Ativação Macrófago, e Síndrome de Choque da Doença de Kawasaki (CHARA et al., 2020).

A manifestação de uma síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes pediátricos ainda é pouco frequente, com escassos relatos e estudos no meio científico que esclareçam tal distúrbio. Essa descrição também se torna pouco discutida principalmente ao se considerar sua baixa regularidade de casos em comparação à apresentação patológica da Covid-19 entre adultos e idosos. Além disso, a rara literatura sobre a manifestação, patogênese e virulência da síndrome multissistêmica em crianças e adolescentes contribui para o impasse de se descrever sua ocorrência de forma ampla (VOLPAT et al., 2020).



- **Correlação etiológica e imunológica entre Doença de Kawasaki e Covid-19:**

O primeiro relato de caso de uma criança de 6 meses de idade com doença de Kawasaki e Covid-19 foi publicado nos Estados Unidos em 7 de abril de 2020. Desde esse primeiro relato, os países com surtos de SARS-CoV-2 têm relatado mais casos dessa síndrome, denominada de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada ao SARS-CoV-2 (MIS-C), a qual compartilha características clínicas e laboratoriais da doença de Kawasaki (típica ou incompleta), síndrome de choque tóxico estafilocócico e estreptocócico, sepse bacteriana e síndrome de ativação macrofágica (SMA) (CAMPOS et al., 2020).

Além da ligação da pandemia de Covid-19 e aumento dos casos de DK, outro período em que houve pico de incidência da DK foi durante o contexto da pandemia de H1N1, sugerindo que o SARS-CoV-2 não é o único vírus capaz de desencadear tal surgimento da doença de Kawasaki. Estes achados estão em linha com observações anteriores relatando associações entre sazonalidade e surtos de Kawasaki doença, especialmente no Japão, onde epidemias em todo o país foram observadas em 1979, 1982 e 1986. Padrões sazonais de doença de Kawasaki também foram observados em muitos outros países, incluindo na Europa e na América do Norte (OLDANI et al., 2020).

Sob esse contexto, numerosos vírus foram descritos como possíveis gatilhos de DK, incluindo coronavírus (cepas *229E*, *HKU1*, *NL63*, *OC43*), embora raramente identificados. Os vírus do herpes, incluindo HHV-6 e -7, foram relatados com mais frequência como desencadeadores de DK (KABERDOSS et al., 2020). Desse modo, segundo Loomba et al. (2020), os vírus mais frequentemente associados à DK incluem Influenza, Enterovírus, Adenovírus, Parvovírus, Rhovírus, vírus sincicial respiratório, Varicela, Epstein-Barr, sarampo e dengue. Além disso, dentre os marcadores inflamatórios e reativos elevados, incluem a proteína C reativa, procalcitonina, ferritina e dímero D.

De acordo com estudo de Zhang., et al. (2020), em 82% dos casos, anticorpos IgG para SARS-CoV-2 foram detectados, sugerindo uma associação entre o vírus e a DK em crianças. Aliado a isso, segundo Chara et al. (2020), dentre o espaço amostral pediátrico mais prevalente, nota-se que a “tempestade de citocinas”, fornecida pela infecção ao Sars-CoV-2, é semelhante à ativação de macrófagos na linfo-histiocitose hemofagocítica induzida por vírus, e se assemelha à SMA, que pode ser um gatilho para uma resposta



do tipo Kawasaki, em relação à hipótese de DK derivado de uma resposta imune aberrante a um patógeno em indivíduos geneticamente predispostos.

Portanto, sugere-se que seu mecanismo seja baseado em uma reação pós-inflamatória mediada por anticorpos, assim, a identificação da replicação viral não se mostrou verdadeiramente relevante nesses casos. Outrossim, o aumento de infiltrado plasmático de imunoglobulina A (IgA) e macrófagos no epitélio brônquico, inflamação dos tecidos de forma aguda, como nas artérias coronárias e nos linfonodos, presente na DK, é um padrão semelhante à resposta imune inata e adaptativa contra infecções virais (PACÍFICO et al., 2020). Em contrapartida, perante os números discrepantes entre os casos asiáticos e ocidentais, embora pouco claras, algumas hipóteses são levantadas, como de que a diversidade genômica do Sars-CoV-2 poderia resultar na apresentação de diferentes antígenos, que poderiam ou não levar à ativação do sistema imunológico, resultando em uma tempestade de citocinas. Além disso, diante da variação genética individual nos três principais complexos de histocompatibilidade (MHC) genes de classe 1 que foram relatados nos estudos, pode afetar a gravidade da infecção por SARS-CoV-2, o que também pode explicar as manifestações da DK observadas em algumas crianças da Europa e nos EUA, que poderiam compartilhar um gene MHC de classe 1 diferente, por exemplo, do MHC das crianças asiáticas (KAM et al., 2020).

Assim, crianças afetadas por Covid-19, com suscetibilidade genética a DK, poderiam ter subexpressão genética do receptor ACE2, que pode diminuir ainda mais a expressão de ACE2 devido ao feedback negativo do receptor pelo vírus nesses pacientes, bem como o TNF- α pode ser a causa e a consequência desse feedback ao receptor ACE2. Ou seja, geneticamente, a subexpressão do receptor ACE2 em crianças com suscetibilidade genética a DK que estão infectados com SARS-CoV-2, possivelmente, desregula ainda mais a expressão de ACE2 pelo TNF- α , e leva a um aumento repentino de inflamação, incluindo TNF- α e progressão para a DK (GONÇALVES et al., 2020).

- **Principais achados sintomáticos dos pacientes estudados:**

De acordo com estudo de Santos et al. (2020), dentre as manifestações clínicas relatadas pela amostra, as mais características foram eritema, fissura ou descamação, presentes em 100% daqueles com alterações dos lábios ou da cavidade oral, enquanto “língua de morango” representou 16,7%. Em relação às alterações de extremidades, 55,6% exibiram eritema ou endurecimento firme e 60,7% edema de mãos e pés. Além



disso, febre por cinco dias ou mais foi encontrada em todos os pacientes da revisão. O segundo sintoma mais prevalente foi conjuntivite não exsudativa (83,3%), seguida por erupção cutânea polimórfica (75%), alterações dos lábios ou da cavidade oral (58,3%), alterações de extremidades (56,3%) e linfadenopatia cervical (29,2%). Apresentações dermatológicas foram definidas como erupções cutâneas, descamação perineal ou facial, eritemas e exantemas, bem como manifestações oculares, como secreção ocular lacrimejante, conjuntivite e eritema periorbital. Além disso, segundo Silveira, et al. (2020), esses pacientes tendem a evoluir com envolvimento respiratório e gastrointestinal, sinais meníngeos e de envolvimento cardiovascular, manifestações essas compartilhadas por portadores de Covid-19.

Segundo relato de caso exposto por Jones et al. (2020), a paciente foi atendida na emergência pediátrica com febre, agitação e recusa em aceitar alimentação. No segundo dia de febre, ela desenvolveu uma erupção na pele eritematosa e, no quarto dia, erupção cutânea persistente e possível congestão leve, mas sem tosse. Além desses sintomas, a criança apresentava irritabilidade, conjuntivite poupadora de limbo, e lábios secos. No quinto dia de febre, a criança permaneceu com conjuntivite poupadora de limbo, além de apresentar papilas proeminentes da língua, maculopapular, polierupção cutânea mórfica, latejante e edema das mãos e extremidades inferiores, atendendo, assim, aos critérios críticos clássicos da DK.

Aliado a isso, relato de caso publicado por Figueroa et al. (2020), expôs o caso de uma criança, infectada por Covid-19, de 5 anos de idade, que foi admitida no andar de internação pediátrica com febre diária de 39,4° C por 8 dias, com história de erupção cutânea, inchaço (palmas das mãos e plantas dos pés), conjuntivite, diminuição do apetite, diarreia, disúria e abdominal dor. O exame físico mostrou seco, lábios rachados e eritematosos, conjuntivite não exsudativa, e linfadenopatia cervical aguda bilateral, mas não irritação na pele. Ele tinha edema escrotal à direita e hidrocele sugestivo de epididimo-orquite à ultrassonografia. Clinicamente, ele atendeu aos critérios para Kawasaki incompleto doença.

Uma série de relatos de caso, dentre crianças de 2 a 10 anos, presente em estudo de Akca et al. (2020), apresentaram-se, na maioria dos pacientes, com manifestações sintomáticas como febre, tosse, erupção eritematosa, hiperemia da mucosa oral, vômitos, linfadenopatia. A maioria dos sintomas relatados pelos pacientes da amostra



foram dor de cabeça, tosse, coriza, febre por menos de 48 horas e, para um paciente, anosmia. A mediana duração entre esses sintomas e o início de sinais e sintomas da doença de Kawasaki foi de 45 (intervalo de 18 a 79) dias (CAMPOS et al., 2020).

Foi observado que Covid-19 danifica o miocárdio, e que maior proteção cardíaca pode ser importante para aqueles com doenças cardíacas preexistentes. Sendo a DK uma vasculite que afeta o coração, ela pode ter maior implicação cardíaca na presença de Covid-19. Dessa forma, atrasos no diagnóstico de DK podem multiplicar esse fenômeno em maior capacidade do que sem os efeitos cardíacos da Covid-19 (SANDHAUS et al., 2020). A maioria das crianças se recupera completamente de DK após algumas semanas, mas o tratamento precoce é necessário para prevenir possíveis complicações, haja vista que uma forma grave de complicações é coronária aneurismas de artéria, cuja ruptura leva à formação de trombose e infarto do miocárdio. A gravidade da doença relatada em alguns desses pacientes aumenta a necessidade de uma definição de caso concreto, que pode ajudar, com o reconhecimento precoce, o tratamento adequado (SANTOS et al., 2020).

Curiosamente, um estudo de coorte de mais de 135 mil pacientes pediátricos com Covid-19, publicado por Silveira et al. (2020), indicou um menor número de diagnósticos de DK feitos durante a pandemia Covid-19 começando no início de 2020 como em comparação com 2018-2019. Isso pode ser um reflexo de uma redução real no número de casos de DK devido às medidas de distanciamento social e hábitos de higiene pessoal promovidos durante a pandemia, o que provavelmente reduziu a transmissão de agentes infecciosos associados a DK. No entanto, pode haver uma subnotificação de síndrome semelhante a Kawasaki em Covid-19 pediátrico devido à falta de consciência e reconhecimento, como bem como acesso reduzido aos cuidados de saúde durante a pandemia, levando a diagnósticos perdidos e, portanto, uma subestimação da verdadeira prevalência da prevalência de DK e Covid-19, instantaneamente.

O reconhecimento desta doença no final da onda pandêmica pode estar relacionado à sua raridade e à dificuldade de reconhecer síndromes incomuns em sistemas de saúde fragmentados se reorganizando rapidamente para lidar com uma pandemia. O fato de que como os sintomas da DK se manifestam em associação a uma infecção concomitante de Covid-19 também indicam que é não uma doença por si só,



mas sim parte de uma síndrome desencadeada por infecção que pode ser mais grave do que DK tradicional e exige reconhecimento precoce e muito mais tratamento agressivo. Embora os estudos sobre DK e Covid-19 sejam raros e não possam inferir uma relação de causalidade entre elas, mais estudos podem ser sugeridos neste campo. Porém, devido à importância da apresentação de DK nas crianças e ao fato de que atrasos no diagnóstico e encaminhamento contribuem significativamente para a mortalidade em casos de DK, atenção especial deve ser dada aos casos com sintomas do tipo Kawasaki referentes aos hospitais e clínicas durante epidemias virais como Covid-19 (AKCA et al., 2020).

A hipótese etiopatogênica mais aceita até o momento é de que a doença de Kawasaki seja desencadeada por agentes infecciosos que determinam manifestações clínicas em indivíduos susceptíveis, sugerindo-se que a família do coronavírus pode representar um dos gatilhos para DK, sendo a SARS-CoV-2, uma cepa altamente virulenta, causando intensa resposta imune no hospedeiro (CARVALHO et al., 2020). Desse modo, o reconhecimento da similaridade entre a apresentação da síndrome descrita e a Doença de Kawasaki se torna essencial para o manejo clínico da doença e para o impedimento da progressão grave do quadro, sendo primordial a atuação de uma equipe multidisciplinar pediátrica para o reconhecimento de casos, para a observação de sinais de alerta e para o manuseio correto desses pacientes. Vale ressaltar que, embora as repercussões dessa patologia tragam preocupações em relação a uma manifestação nova, aguda e grave da COVID-19 em crianças e adolescentes, felizmente, tais ocorrências são incomuns até o momento (VOLPAT et al., 2020).

As informações apontam para a ocorrência de uma síndrome pós-viral que pode surgir no período entre duas e quatro semanas após a contaminação pelo vírus, os dados revelam a tendência para sintomas como febre e sintomas gastrointestinais que podem evoluir para quadros mais graves com complicações cardíacas, hipotensão, choque e óbito (FANG et al., 2021). Portanto, os impactos causados por essa nova conjuntura ainda são desconhecidos, decisões estratégicas no manejo da pandemia como a volta as aulas devem considerar a possibilidade no aumento do número de casos da DK (SILVEIRA et al., 2020). No entanto, embora muitos casos apontem para uma possível associação positiva entre DK e Covid-19, as evidências são insuficientes para provar que as duas condições compartilham uma relação causal neste estágio.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos indicam que a SARS-CoV-2 pode ser um gatilho para a Doença de Kawasaki, sendo que a hipótese mais bem aceita dessa associação é de que a alta virulência do vírus desencadeia uma “tempestade de citocinas”, semelhante à ativação de macrófagos na linfo-histiocitose hemofagocítica. Em crianças com suscetibilidade genética a DK que estão infectados com SARS-CoV-2, possivelmente, desregula ainda mais a expressão de ACE2 pelo TNF- α , e leva a um aumento repentino de inflamação, incluindo TNF- α e progressão para a DK.

As manifestações clínicas da DK associada ao Covid-19 nos pacientes pediátricos envolvem os sistemas respiratório e gastrointestinal, sinais meníngeos e de envolvimento cardiovascular, com apresentação de quadros clínicos mais graves que os relatados na DK não associada ao Covid-19, podendo evoluir para complicações cardíacas, hipotensão, choque e até morte. Além disso, o perfil epidemiológico levantado nos estudos é diferente do perfil tradicional da DK, afetando mais amplamente crianças mais velhas e de outras etnias.

Apesar das manifestações mais grave nos pacientes acometidos pelo Covid-19, a ocorrência da Doença de Kawasaki associada ao novo corona vírus não é muito frequente, no entanto, é importante estar atento aos sinais e sintomas da doença para se obter o diagnóstico mais precoce possível e proceder com o tratamento adequado, de forma a se evitar a ocorrência de quadros clínicos complicados ou agravados. Sendo assim, é de suma importância que mais estudos clínicos e empiristas, principalmente, investiguem a relação entre DK e Covid-19, a fim de otimizar o tratamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AKCA, U. K., et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. **Rheumatology**, v. 40, n. 11, p. 2105-2115, 2020.
- CAMPOS, L. R., et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associada ao COVID-19. **Residência Pediátrica**, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020.



- CARVALHO, H. T., et al. Manifestações graves da doença de Kawasaki em tempos de COVID-19: relato de caso. **Residência Pediátrica**, v. 10, n. 3, p. 1-5, 2020.
- CHARA, B. S., et al. Doença semelhante a Kawasaki, um novo fenótipo em Sars-CoV-2? **Int J Cardiovasc Sci**, p. 1-4, 2021.
- FANG, Y., et al. Kawasaki like illness due to COVID-19: a review of the literature. **J Infect Dev Ctries**, v. 15, n. 5, p. 630-638, 2021.
- FIGUEROA, E. I. R., et al. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with COVID-19. **Indian Pediatrics**, v. 57, n. 1, p. 680-681, 2020.
- GONÇALVES, L. F., et al. Kawasaki and COVID-19 disease in children: a systematic review. **Rev Assoc Med Bras**, v. 66, n. 2, p. 136-142, 2020.
- JONES, V. G., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. **Hospital Pediatrics**, v. 10, n. 6, p. 537-540, 2020.
- KABERDOSS, J., et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. **Rheumatology International**, v. 41, n. 11, p. 19-32, 2020.
- LOOMBA, R. S., et al. COVID-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? **Cardiology in the Young**, v. 30, n. 1, p. 1059-1060, 2020.
- PACÍFICO, D. K. S., et al. Doença de Kawasaki e COVID-19: uma revisão de literatura. **Acervo Saúde**, v. 12, n. 3, p. 1-8, 2020.
- SANDHAUS, H., et al. Associação entre COVID-19 e doença de Kawasaki: vigilância exigida de otorrinolaringologistas. **Academia Americana de Otorrinolaringologia**, p. 1-2, 2020.
- SANTOS, B. S., et al. Clinical-epidemiological relation between SARS-CoV-2 and Kawasaki disease: an integrative literature. **Rev Paul Pediatr**, v. 39, n. 1, p. 1-8, 2020.
- SILVEIRA, A. C. B., et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica induzida por SARS-CoV-2 e similaridades com a doença de Kawasaki, **HU Revista**, v. 46, n. 1, p. 1-9, 2020.
- VOLPAT, A. T., et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 3, p. 162-165, 2020.
- ZHANG, X., et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. **Nature**, v. 581, n. 8, p. 204-208, 2020.



IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO ESTADO DO MARANHÃO

IMPACT OF VACCINATION AGAINST COVID-19 IN THE STATE OF MARANHÃO

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-28

Tayana Conde da Cunha ¹
 Juliana Lays Carneiro dos Santos ²
 Maria Fernanda Lobão Lima Coelho ³
 Paula Renata Souza Vinent ⁴
 Thiago Rocha Farias ⁵
 Aline Dualibe Mendonça Felix Nicolau ⁶
 Chelsea Magalhães Tavares da Silva ⁷
 Bruno Mileno Magalhães de Carvalho ⁸

¹ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário do Maranhão – CEUMA (Campus São Luís)

² Graduanda do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

³ Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário do Maranhão – CEUMA (Campus São Luís)

⁴ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário do Maranhão – CEUMA (Campus São Luís)

⁵ Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

⁶ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário do Maranhão – CEUMA (Campus São Luís)

⁷ Graduada no curso de Medicina. Centro Universitário do Maranhão – CEUMA (Campus São Luís)

⁸ Mestre em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Campus Pinheiro)

RESUMO

A pandemia do COVID-19 foi declarada em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde, dando início a um período de medo e insegurança. Tal doença é causada pelo vírus SARS-CoV-2 e possui elevada transmissibilidade e propensão global, com potencial gravidade. É importante conhecer seu perfil epidemiológico para o desenvolvimento de estratégias capazes de controlar sua disseminação. Logo, o objetivo desse estudo é analisar o impacto da vacinação relacionado aos casos da doença no Maranhão, comparando as taxas antes e após a vacina conforme o início do calendário vacinal. Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional cuja análise foi realizada com base em dados dos últimos 2 anos obtidos nas plataformas PubMed, SciELO e Scholar Google, além de contar com informações coletadas dos Portais da Secretaria da Saúde do Estado do Maranhão nesse mesmo espaço de tempo. Espera-se contribuir para uma melhor compreensão dos impactos da vacinação sob a população e

difundir abordagens com base no avanço científico, tecnológico e social, evitando ao máximo a propagação do vírus.

Palavras-chave: Covid-19. Vírus. Vacina. Pandemia. Maranhão.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic was declared in March 2020 by the World Health Organization, beginning a period of fear and insecurity. Such disease is caused by the SARS-CoV-2 virus and has high transmissibility and global propensity, with potential severity. It is important to know its epidemiological profile for the development of strategies capable of controlling its dissemination. Therefore, the objective of this study is to analyze the impact of vaccination related to covid cases in Maranhão, comparing the rates before and after the vaccine as the beginning of the vaccination calendar. This is a retrospective and observational study whose analysis was performed based on data from the

last 2 years obtained on the platforms PubMed, SciELO and information collected from the Portals of the Department of Health of the State of Maranhão in the same time. It is expected to contribute to a better understanding of the impacts of vaccination on the population and

disseminate approaches based on scientific, technological and social progress, avoiding the maximum spread of the virus.

Keywords: Covid-19. Virus. Vaccine. Pandemic. Maranhão.

1. INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um tipo de coronavírus causador da doença COVID-19, descoberto em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China. Com alta infectividade e potencial gravidade, pela manifestação clínica de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), rapidamente se disseminou pelo mundo, culminando em uma pandemia global, declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 11 de Março de 2020 (ALLEM et al., 2021). Até o mês de Agosto de 2022, somavam-se mais de 600 milhões de casos e aproximava-se de 6,5 milhões de mortes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022), além das consequências de perdas econômicas e altos índices de desemprego em todo o mundo.

Assim como outros vírus de RNA, o Sars-Cov-2 é susceptível a mutações adaptativas no genoma viral, as quais podem alterar a patogenicidade do vírus, resultando no aparecimento de novas variantes, cujo destaque se dá para as variantes de preocupação. Estas, por sua vez, são chamadas assim em função de maior transmissibilidade e/ou virulência, e diminuição da capacidade de neutralizar o vírus pelos anticorpos, oriundos da infecção natural ou vacinação. (ALLEM et al., 2022).

Entre as variantes atuais que demonstram preocupação para a OMS, incluem as variantes: Alfa, Beta, Gama, Delta e Omicron. Tanto uma exposição prévia quanto a aplicação das vacinas disponíveis podem dificultar a disseminação do vírus e proteger o indivíduo de formas graves da doença. Contudo, esse efeito protetor das vacinas pode ser reduzido, à medida que novas variantes são descobertas, uma vez que as mutações do SARS-CoV-2 também afetam a neutralização do antígeno pelos anticorpos (LEDFORD, 2021).

Os avanços científicos e tecnológicos na Medicina, em função da necessidade de contenção da pandemia, possibilitou a produção de vacinas em tempo recorde, aplicando técnicas de biotecnologia utilizando a proteína do pico viral (proteína S) como

antígeno-alvo ou mesmo as que utilizam como alvo o vírus como um todo (modelo das vacinas de vírus inativado) (MOHAMED, et al., 2021).

O presente trabalho tem por objetivo apresentar e discutir os impactos da vacinação no Maranhão, estado brasileiro cuja cobertura vacinal é bem semelhante à do país como um todo, aproximando-se de 90% de cobertura das doses aplicadas no estado. Além disso, o exposto a seguir tem como papel social difundir abordagens em Medicina, em virtude dos avanços científicos, tecnológicos e sociais, sobretudo frente à pandemia de COVID-19, no tocante à campanha vacinal.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado com base em dados dos últimos 2 anos obtidos nas plataformas PubMed, SciELO e Google Acadêmico, além de também contar com informações dos Portais da Secretária de Saúde do Estado do Maranhão e Ministério da Saúde. As pesquisas norteadoras, por sua vez, foram realizadas em Agosto de 2022.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os sintomas da COVID-19 variam em cada indivíduo, sendo os mais comuns: febre, tosse seca, dispneia, fadiga, diarreia, além de alterações no olfato e paladar. Os indivíduos infectados pelo vírus apresentam queda no número de leucócitos e linfócitos, sendo que quando essa diminuição é muito significativa, podem gerar quadros mais graves, como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e pneumonia. Pacientes com comorbidades apresentam-se mais suscetíveis a evoluir para quadros graves da doença, como diabéticos, hipertensos, pneumopatas e aqueles que possuem doenças renais e cardiovasculares. Pessoas que apresentam essas condições crônicas possuem uma dificuldade maior para combater a infecção, pois há um comprometimento da resposta imune inata e adaptativa, que acaba não sendo tão eficiente como em casos de indivíduos sem comorbidades. (DE ALMEIDA, JO et al., 2020).

O tempo de incubação do vírus SARS-CoV-2 pode variar de 2 a 14 dias, sendo que o período médio de início dos sintomas e o desenvolvimento da SDRA são de oito dias. Esse quadro abrupto pode ser explicado pela síndrome de liberação de citocinas,



também conhecida como “tempestade de citocinas”, na qual ocorre uma superprodução de células imunes e mediadores pró-inflamatórios, que ocasionam rapidamente falha no sistema de vários órgãos e tecidos. (CESPEDES et al., 2020)

A primeira resposta do sistema imune à infecção viral é o recrutamento e ativação de células Natural Killer (NK), que são fundamentais para a defesa do hospedeiro, pois agem precocemente e conseguem destruir as células infectadas, além de produzir interferon (IFN)-gama, o qual possui efeitos diretos contra o vírus e ativa a resposta inata ainda mais. As células infectadas começam a produzir interferon tipo I (IFN- α e IFN- β), que são de suma importância para o combate ao vírus devido à sua habilidade de inibir a replicação viral e recrutar outras células imunes. A resposta do IFN tipo I regulada tem a capacidade de controlar a infecção; nos tecidos linfoides, por sua vez, a resposta imune adaptativa produz células e anticorpos de memória específica T e B, os quais têm o papel de eliminação do vírus e prevenção da reinfeção. (CARSETTI, Rita, 2021).

Na superfície do vírus estão presentes espículas formadas pelos trímeros de proteína S, as quais formam uma aparência de coroa, originando o nome “coronavírus”. A proteína S divide-se em duas regiões, sendo a S1 subunidade de ligação ao receptor, responsável pela ligação do vírus ao receptor da célula hospedeira, e a S2 subunidade de fusão de membranas. A subunidade S1 é fundamental para determinar o tropismo das células e a transmissibilidade do vírus. Ocorre a presença de sítios de clivagem entre S1 e S2 que, dependendo de cada tipo de coronavírus, podem sofrer ação de proteases celulares diferentes. Em S2 há um peptídeo de fusão, que é um sítio de clivagem adicional (NETTO et al., 2020).

A vacinação foi um dos maiores desenvolvimentos da medicina moderna constituindo enorme avanço na prevenção de várias infecções e mostrou-se benéfica contra a COVID-19 em diversos estudos (GOMES et al., 2022). No Brasil, as vacinas contra o vírus em uso são: Fiocruz/Oxford/AstraZeneca, de vetor viral não replicante; Instituto Butantan/Sinovac (CoronaVac), vacina de vírus inativado; Pfizer/BioNTech, de RNA mensageiro (RNAm); e a Janssen/Johnson & Johnson, também de vetor viral não replicante (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022). Até Agosto de 2022, quase 90% da população brasileira estava vacinada com 2 doses ou dose única das vacinas contra a COVID-19 em utilização no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).



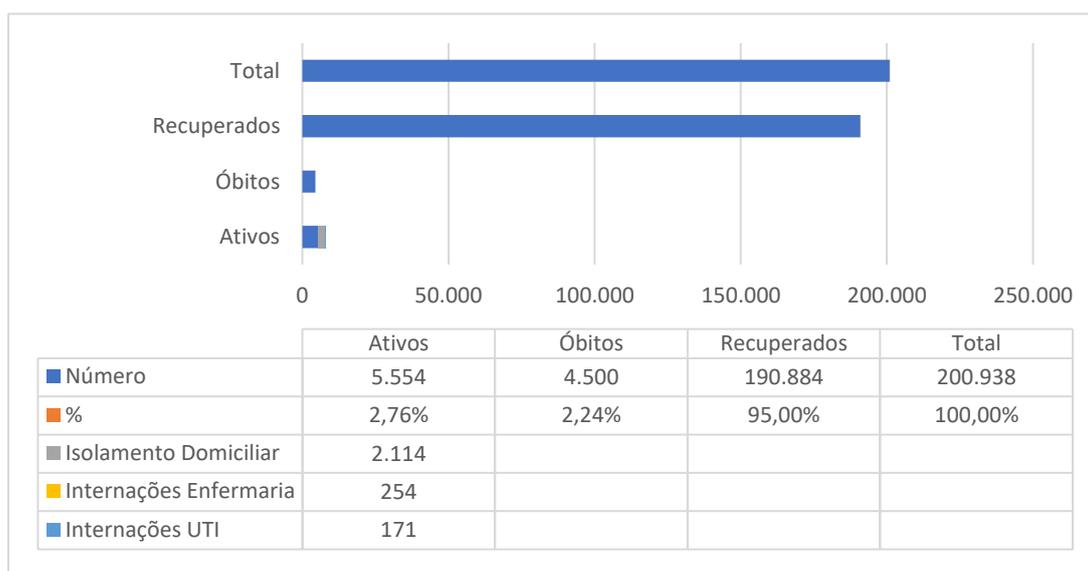
4. DADOS E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO COVID-19 NO MARANHÃO

4.1. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS

A pandemia do COVID-19 foi declarada pela Organização Mundial da Saúde em 11 de Março de 2020. No Brasil, o primeiro caso confirmado ocorreu no Estado de São Paulo em Fevereiro daquele mesmo ano, tendo um aumento exponencial; como consequência, houve a disseminação progressiva para os demais Estados. Dentre eles, o Maranhão, com mais de 200 mil casos confirmados incluindo a faixa etária de 0 a 70 anos, no ano de 2020 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

Conforme boletim epidemiológico de saúde do estado do Maranhão, foram confirmados no período de março a abril de 2020 cerca de 2.105 casos de COVID-19, com prevalência de 89% na capital, São Luís. Ao final deste mesmo ano, o número de casos no Estado aumentou exponencialmente, atingindo 200.938 casos confirmados. Destes, o Maranhão apresentava 2,23% de óbitos recuperação de 94,99% dos casos confirmados; em relação aos casos ativos com internação, havia 171 pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e 254 em internações nas enfermarias, sendo distribuídos no setor público (111) e em a maioria internados no setor privado (143). No último boletim epidemiológico de 2020, 5.129 pessoas seguiam em isolamento domiciliar (SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2020).

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de COVID-19 no Maranhão no ano de 2020*.



Fonte: próprio autor.

*dados coletados do boletim epidemiológico disponibilizado em 31/12/2021.

No ano de 2021, teve início um novo cenário epidemiológico, com o início das campanhas de vacinação, a partir do mês de Abril, utilizando a vacina CORONAVAC (Sinovac/Instituto Butantan), e em seguida Astrazeneca (FioCruz/Oxford), aprovadas pela Anvisa para uso emergencial. A vacinação foi organizada em três etapas divididas de acordo com: atuação profissional, faixa etária, vulnerabilidade social e comorbidades (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Dessa forma, a primeira etapa da campanha de vacinação foi voltada para os profissionais da saúde, população indígena, idosos a partir de 75 anos, idosos a partir de 60 anos em casas de apoio, população em situação de rua, além de povos e comunidades tradicionais ribeirinhas e quilombolas. Na segunda etapa, o público-alvo foram os idosos na faixa etária entre 60 e 74 anos. E por fim, na terceira etapa, pessoas com Diabetes Mellitus (DM), hipertensão arterial grave, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, anemia falciforme, obesidade grau III, transplantados de órgãos sólidos e pacientes oncológicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SECRETARIA DE SAÚDE DO MARANHÃO, 2021).

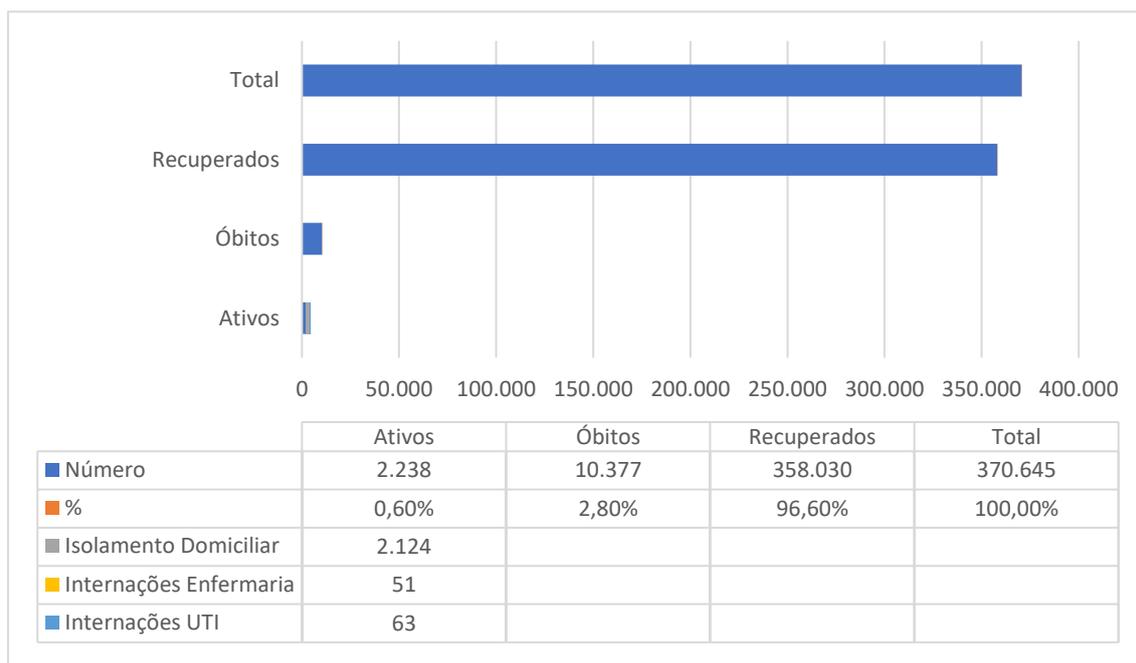
Em 2021, foram confirmados 370.645 casos, com 10.377 óbitos e 358.030 recuperados. Em relação aos casos ativos, no último boletim epidemiológico divulgado em 2021, foram confirmados 2.238 casos, dos quais 2124 estavam em isolamento domiciliar e apenas 5,09% dos casos ativos em internações em UTI e Enfermaria (114), com maior prevalência no setor público (51 internações tanto nas enfermarias quanto em UTIs), com destaque para nenhuma internação nas enfermarias do setor privado (SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2021).

Em relação aos dados epidemiológicos de 2021, o número de casos confirmados aumentou em quase 170 mil casos, apresentando um acumulado total de 370.645 casos confirmados de COVID-19 em 2021. Ao se analisar os óbitos, houve um aumento de 5.877 mortes em relação ao ano anterior, cujo valor representa cerca de 2,8% dos acumulados de casos. Em contrapartida, houve aumento dos casos recuperados, atingindo 96,59% dos casos confirmados. Além disso, houve diminuição significativa do número de casos ativos, comparando o último boletim epidemiológico divulgado em 2021 com aquele divulgado na mesma data do ano anterior, passando de 5.554 para 2.238 casos ativos da doença. Quando observado os casos de internação em UTIs ou



enfermarias, há, também, redução: 425 internações no último dia do ano de 2020 para 114 na mesma data de 2021. Em relação aos casos de internação, percebe-se o predomínio dos casos no setor privado apenas no ano de 2020, quando as taxas de ocupação dos leitos exclusivos para COVID-19 nos hospitais públicos da grande Ilha de São Luís encontravam-se acima de 45%. Em 2021, no entanto, ocorreu predomínio das internações no setor público. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2021).

Gráfico 2 - Distribuição dos casos de COVID-19 no Maranhão no ano de 2021*.



Fonte: próprio autor

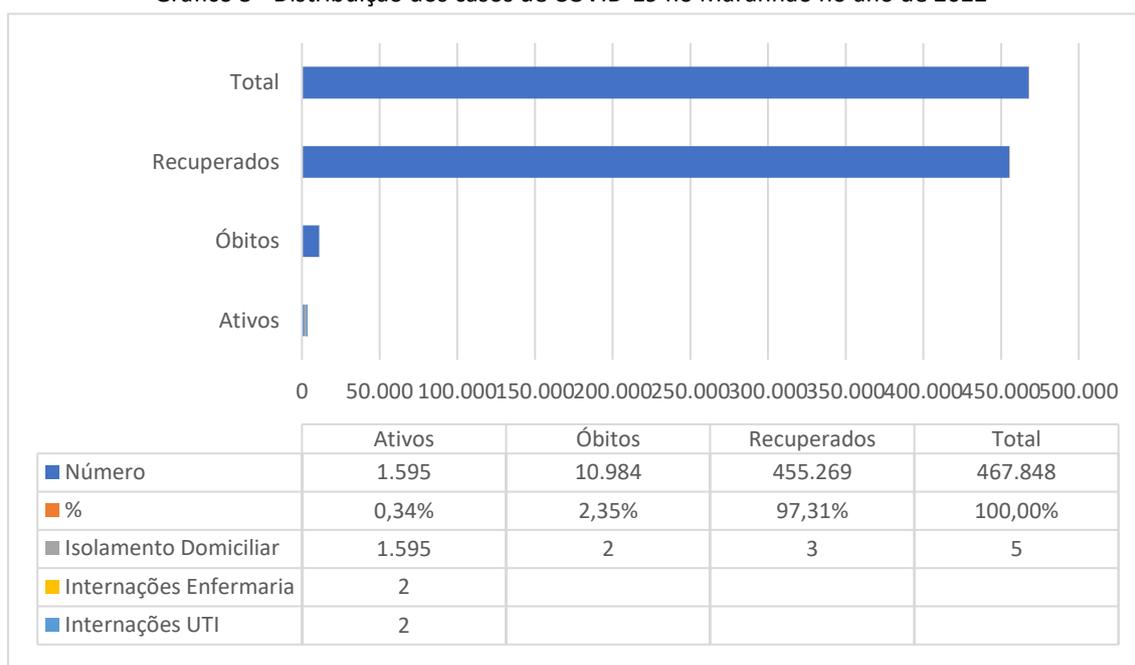
*dados coletados do boletim epidemiológico disponibilizado em 31/12/2021.

Dados do boletim epidemiológico de COVID-19 da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão, atualizado em 25 de Agosto de 2022, confirmaram 467.848 casos de COVID-19, com evolução para o óbito de 10.984 pacientes, além de 455.269 recuperados. Os casos ativos da doença foram de 1.595 com apenas 4 casos de internações e 1.591 em isolamento domiciliar (SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2022).

Em comparação com o ano de 2021, houve aumento no percentual de casos recuperados, com 97,31% dos casos e redução do número de óbitos comparado com o ano anterior, caracterizando uma resposta positiva da vacinação em massa, incentivada por diversas campanhas de vacinação com postos distribuídos em diferentes regiões do

estado, com ampla estrutura para atender o maior número possível da população. Em continuidade da resposta positiva da vacinação, houve redução do número de casos ativos, especialmente quando observado o número de internações, tanto em leitos de UTIs quanto em enfermarias. O isolamento domiciliar, nesse caso, é muito mais prevalente do que as internações, com relação ao número de casos ativos, cumprindo, portanto, o papel da vacina de prevenir contra formas graves da doença. Foram mais de 97 mil casos confirmados no Maranhão até Agosto de 2022, totalizando um acumulado de 467.848 casos de COVID-19, desde o início da pandemia, sendo 1.595 casos ativos da doença, na data divulgada pelo boletim epidemiológico, com apenas 4 casos de internação distribuídos igualmente entre leitos de UTI e Enfermaria. Todas as internações no setor público, e os demais casos ativos seguem em isolamento domiciliar (SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2022).

Gráfico 3 - Distribuição dos casos de COVID-19 no Maranhão no ano de 2022*



Fonte: próprio autor

* dados coletados do boletim epidemiológico disponibilizado em 25/08/2021.

Ao compararmos o número de óbitos por COVID-19 nos anos de 2020 para 2021, identifica-se um número maior que o dobro das mortes pela doença no primeiro ano de pandemia. Isso pode ser justificado pela evolução da pandemia, com o aparecimento de novas variantes, além da ausência de vacinas em um primeiro momento, visto que o início da vacinação ocorreu apenas em Abril de 2021, com pequenos grupos

selecionados a partir da estratificação de grupos de risco, conforme previsto pela OMS. No entanto, ainda com baixa adesão populacional, especialmente do grupo de risco, e, posteriormente da população em geral (SECRETARIA SAÚDE DO MARANHÃO, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Associado a isso, a desinformação e disseminação de informações erradas pelas redes sociais sobre a importância e eficácia das vacinas afetou de forma negativa a adesão, especialmente de comunidades em vulnerabilidade social, assim como a adesão das medidas de isolamento social e de controle sanitário como uso de máscaras e higienização pessoal, objetos e espaços públicos. A redução dos casos graves ocorreu em meados de 2021 após maior adesão à vacinação, assim como maior conhecimento das medidas de controle sanitário.

4.2. COBERTURA DA VACINAÇÃO

No Maranhão, foram distribuídas 14.646.900 doses de vacinas e aplicadas 12.474.394, dentre elas: CORONAVAC, AstraZeneca, Pfizer e Janssen. CORONAVAC: 1ª dose (1.278.787), 2ª dose (1.043.322) e doses de reforço (8.438); AstraZeneca: 1ª dose (2.173.875), 2ª dose (1.870.712) e dose de reforço (190.326); Pfizer: 1ª dose (2.263.324), 2ª dose (1.713.195) e dose de reforço (1.699.452); Janssen: dose única (127.050) e dose de reforço (105.913) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Dessa forma, a cobertura total de doses aplicadas consistiu em 85,17%, sendo: Coronavac: 1ª dose (98,80%), 2ª dose (82,75%) e doses de reforço (0%); AstraZeneca: 1ª dose (107,21%), 2ª dose (100,73%) e dose de reforço (29%); Pfizer: 1ª dose (95,64%), 2ª dose (80,86%) e dose de reforço (68,22%); Janssen: dose única (79,64%) e dose de reforço (26,05%) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A região que obteve maior cobertura vacinal no Maranhão foi Timon, com 99,34%. E o município com maior cobertura vacinal no Maranhão foi Benedito Leite, com total de 163,21% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Comparativamente, o Brasil aplicou mais de 476 milhões de doses dos quatro tipos de vacinas disponíveis (CORONAVAC, AstraZeneca, Pfizer e Janssen) com cobertura

populacional semelhante à do Maranhão, imunizando cerca de 90% da população geral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO, 2022).

5. CONCLUSÃO

Mesmo diante de tão grande ameaça, os números reafirmam o sucesso da vacinação como medida de combate à pandemia, resultando no esvaziamento dos leitos hospitalares, além do retorno das atividades diárias no âmbito profissional e social. Por outro lado, faz-se ainda necessário, uma contínua busca por mais métodos eficientes e benéficos contra o vírus.

REFERÊNCIAS

- ALEEM, A.; AKBAR, SAMAD A.B.; SLENKER, A.K. Variantes emergentes de SARS-CoV-2 e Novas Terapêuticas Contra Coronavírus (COVID-19). **StatPearls Publishing**. V.1, p 1-35, 2022.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO COVID-19 DE 2020. Secretaria de Saúde do Maranhão. Disponível em: < <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19/>>. Acesso em: 31/08/2022.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO COVID-19 DE 2021. Secretaria de Saúde do Maranhão. Disponível em: < <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19/>>. Acesso em: 31/08/2022.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO COVID-19 DE 2022. Secretaria de Saúde do Maranhão. Disponível em: < <https://www.saude.ma.gov.br/boletins-covid-19/>>. Acesso em: 31/08/2022.
- CESPEDES, M. S. et al. SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico. **Rev Assoc Med Bras**. 2020; v. 66, p.116-123, 2020.
- CARSETTI, R. et al. COVID-19—pathogenesis and immunological findings across the clinical manifestation spectrum. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 27, p. 193-198, 2021.
- DE ALMEIDA, J.O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim**. v. 12, p. 1464-1497, 2020.
- FERGIE, J.; SRIVASTAVA, A. Imunidade ao SARS-CoV-2: Lições Aprendidas. **Imunol frontal**. v 12, 2021.

- GOMES, D. A. et al. Miocardite Aguda após a Vacina de mRNA contra a COVID-19. *Arq. Bras. Cardiol.* V. 118, p. 783 – 187, 2022.
- HEMMER, C.J.; LÖBERMANN, M.; REISINGER, E.C. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen: Ein Update [COVID-19: epidemiologia e mutações: Uma atualização]. *Radiologe.* V.61, 2021.
- KHERABI, Y.; FIOLET, T.; ROZENCWAJG, S.; SALAÛN, J.P.; PEIFFER-SMADJA N. COVID-19 reforços de vacinas: O que sabemos até agora? *Anaesth Crit Care Pain Med.* v.40, 2021.
- LEDFORD, H. As vacinas protegem contra o COVID longo? O que os dados dizem. *Nature.* v 599, pag. 546-548, 2021.
- MOHAMED K., et al. COVID-19. *J Med Virol.* v. 94, 2022.
- NETTO, M.B; BARRETO, M.L; JUNIOR, E. P. P; ARAGAO, E. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. 1 ed. Salvador: EDUFBA, 2020.
- PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19. **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19>>. Acesso em: 30 de Agosto de 2022.
- VACINAS EM USO NO BRASIL. **Sociedade Brasileira de Imunizações**, 2022. Disponível em: <https://sbim.org.br/covid-19/83-vacinas-em-uso-no-brasil>. Acesso em: 30 de Agosto de 2022.
- VACINAÇÃO ESTADUAL COVID-19. **Governo do Maranhão**, 2022. Disponível em: <<https://painel-covid19.saude.ma.gov.br/vacinas>>. Acesso em: 30 de Agosto de 2022.
- WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD. **World Health Organization**, 2022. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 30 de Agosto de 2022.



SAÚDE NO PERÍODO PERINATAL

BENEFÍCIOS DO USO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO DIAGNÓSTICO DE POSSÍVEL MICROCEFALIA DEVIDO À INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

BENEFITS OF USING COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF
POSSIBLE MICROCEPHALY DUE TO CONGENITAL INFECTION BY ZIKA
VIRUS

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-29

Rubens Barbosa Rezende ¹

¹ Biomédico. Departamento de Biocências. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

RESUMO

O advento da tomografia computadorizada (TC) é considerado uma das maiores inovações da radiologia desde o anúncio dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen, em 1895. A TC é um dos métodos diagnósticos mais importantes, pois permite a aquisição de imagens em cortes, sem sobreposição, com melhor contraste entre os tecidos do que a radiografia convencional, podendo observar a topografia geral da região de interesse. Objetivou-se analisar os benefícios do uso da tomografia computadorizada no diagnóstico da microcefalia. Para atender aos objetivos desta pesquisa, foi realizado um levantamento dos dados de natureza qualitativa, caráter descritivo e exploratório através de revisão bibliográfica baseada em obras publicadas até o ano de 2022. Em relação aos achados de neuroimagem na síndrome congênita pelo vírus ZIKA na TC, um deparado comum descrito na literatura é a redução do diâmetro do crânio (microcefalia) associada a uma acentuada redução do volume cerebral, que é mais frequente no primeiro trimestre de gestação com risco de 1% de 13%. A microcefalia pode ser assimétrica e variar de leve (25%) a moderada/grave (75%). Portanto, concluiu-se que a neuroimagem torna-se uma importante ferramenta para o estudo da morfologia do parênquima cerebral devido ao aumento acentuado do número de nascidos vivos com microcefalia. Bem como, a infecção fetal pelo

vírus ZIKA é responsável por graves anormalidades no desenvolvimento do sistema nervoso central, embora os achados de neuroimagem na síndrome congênita do vírus ZIKA não sejam característicos, o diagnóstico pode ser feito se houver dados clínicos e laboratoriais compatíveis.

Palavras-chave: Microcefalia. Tomografia computadorizada. Zika vírus.

ABSTRACT

Articles that do not follow the guidelines present in this template will not be sent for evaluation. To save time and better adapt to the rules, write your work in this document, following all the information in this template. The advent of computed tomography (CT) is considered one of the greatest innovations in radiology since the announcement of X-rays by Wilhelm Conrad Röntgen in 1895. CT is one of the most important diagnostic methods because it allows the acquisition of images in slices, without overlapping, with better contrast between tissues than conventional radiography, being able to observe the general topography of the region of interest. This study aimed to analyze the benefits of using computed tomography in the diagnosis of microcephaly. To meet the objectives of this research, a qualitative, descriptive and exploratory data survey was carried out through a literature review based on

works published until the year 2022. Regarding neuroimaging findings in congenital syndrome by ZIKA virus in CT, a common finding described in the literature is the reduction of skull diameter (microcephaly) associated with a marked reduction of brain volume, which is more frequent in the first trimester of gestation with a risk of 1% of 13%. Microcephaly can be asymmetric and range from mild (25%) to moderate/severe (75%). Therefore, it was concluded that neuroimaging becomes an important tool for the study of brain parenchyma morphology due to the sharp

increase in the number of live births with microcephaly. As well as, fetal ZIKA virus infection is responsible for severe abnormalities in the development of the central nervous system, although neuroimaging findings in congenital ZIKA virus syndrome are not characteristic, the diagnosis can be made if there are compatible clinical and laboratory data.

Keywords: Microcephaly. Computed tomography. Zika virus.

1. INTRODUÇÃO

O advento da tomografia computadorizada (TC) é considerado uma das maiores inovações da radiologia desde o anúncio dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen, em 1895. A TC é um dos métodos diagnósticos mais importantes, pois permite a aquisição de imagens em cortes, sem sobreposição, com melhor contraste entre os tecidos do que a radiografia convencional, podendo observar a topografia geral da região de interesse. Portanto, permite melhor visualização de estruturas específicas ou áreas de tecidos moles que não podem ser observadas satisfatoriamente por outras técnicas (SANTOS, COSTA, OLIVEIRA, 2022).

Os flavivírus estão entre os vírus emergentes mais importantes e conhecidos pelo homem, transmitidos por mosquitos e carrapatos. A epidemia do vírus Zika (ZIKV) foi a mais recente doença viral transmitida por artrópodes, posteriormente a dengue, vírus do Nilo Ocidental e chikungunya, com surtos em 1990, 1999 e 2013, respectivamente (YADAV, RAWAL, BAXI, 2016).

O ZIKV é um arbovírus da família Flaviviridae, composto por ácido ribonucleico, que foi descoberto em Uganda em 1947, tendo o primeiro caso detectado em humanos, somente em 1952. Geralmente ocorre em regiões tropicais e subtropicais do mundo, principalmente na Ásia e África, com duas linhagens importantes (asiática e a africana), originárias de um ancestral comum (YADAV, RAWAL, BAXI, 2016; ABUSHOUK, NEGIDA, AHMED, 2016; ATIF et al., 2016; BLÁZQUEZ, SAIZ, 2016; PINHEIRO et al., 2016; YOUNGER, 2016; AZIZ et al., 2017).

Enquanto isso, muitos casos de malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) que podem estar associados à infecção congênita por ZIKV, caracterizando a síndrome

congênita de ZIKV, atraíram a atenção da comunidade científica e foram amplamente documentados por TC. A infecção intrauterina pelo ZIKV, manifesta-se no primeiro e segundo trimestre da gestação, principalmente no primeiro, e varia de morte fetal a várias anomalias congênitas, incluindo pele redundante no escalpo e nuca (cutis gyrata), baixo peso ao nascer, artrogripose, anasarca, polidrâmio, perda auditiva, malformações oculares e no SNC, com ocorrência de desproporção craniofacial (ATIF et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; KLASE et al., 2016; WANG, LING FENG, 2016; TICCONI, PIETROPOLLI, REZZA, 2016; HAJRA et al., 2017).

De todas as manifestações congênitas, a mais influente é a associação de microcefalia à infecção por ZIKV, bem documentada no Brasil e na Polinésia Francesa, com aparecimento de linhagens virais asiáticas. No Brasil, entre março de 2015 e fevereiro de 2016, durante o surto, houve um aumento de 20 vezes nos casos de microcefalia em relação aos anos anteriores (ATIF et al., 2016).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

O advento da tomografia computadorizada (TC) é considerado uma das maiores inovações da radiologia desde o anúncio dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen, em 1895. A TC é um dos métodos diagnósticos mais importantes, pois permite a aquisição de imagens em cortes, sem sobreposição, com melhor contraste entre os tecidos do que a radiografia convencional, podendo observar a topografia geral da região de interesse. Portanto, permite melhor visualização de estruturas específicas ou áreas de tecidos moles que não podem ser observadas satisfatoriamente por outras técnicas (SANTOS, COSTA, OLIVEIRA, 2022).

A TC é um método de diagnóstico por imagem cada vez mais utilizado na prática clínica. Assim como na radiologia convencional, na TC, o contraste que permite a produção das imagens é resultado de diferenças na absorção do feixe de raios X devido às propriedades do tecido. Quanto mais o tecido absorve o feixe de luz, mais clara será a imagem, pois menos radiação passa pelo objeto devido a quantidade de absorção; e quanto menor o tecido absorve o feixe de luz, mais escuro o feixe de luz na imagem (MOURÃO, 2018).



O uso de equipamentos de diagnóstico por TC permite observar a estrutura interna do corpo humano através de imagens de cortes anatômicas, de modo que as alterações teciduais possam ser estudadas para o diagnóstico. Assim, quando há suspeita de alterações em um determinado órgão, a obtenção de uma série de imagens consecutivas de corte desse órgão permite observar todo o seu volume e detectar alterações (se presentes e diagnosticáveis por imagens de TC) (RODRIGUES, VITRALII, 2007).

Assim como as radiografias produzidas em máquinas de raios X tradicionais, a TC utiliza diferentes atenuações do feixe de raios X pela matéria, mas as imagens produzidas representam cortes anatômicos e não volumes em um plano. Além disso, na TC, as imagens não são geradas diretamente no filme de raios X, mas digitalmente incorporadas ao computador, após aquisição e possíveis ajustes (por exemplo, contraste, brilho, intensidade), são impressas em suporte físico, e reconstruídas, etc (MOURÃO, 2018). Para aprimorar as imagens do corte e reduzir os efeitos de artefatos devido ao desfoque desse processo de geração de imagens diagnósticas, foram desenvolvidos aparelhos tomográficos convencionais com movimentos mais complexos, como o hipocicloidal e o espiral (RODRIGUES, VITRALII, 2007; MOURÃO, 2018).

Enquanto os resultados na imagem final são melhores, os movimentos mais complexos apresentam dificuldades com as mecânicas que possibilitam esse tipo de trajetória do feixe, em termos de sincronização do movimento entre a fonte emissora da radiação X e o chassi, além de maior dose de radiação para o paciente. Dispositivos com movimento hipocicloidal são responsáveis por obter a melhor qualidade de imagem, onde o ruído gerado por estruturas fora do plano do objeto resulta em menor interferência (RODRIGUES, VITRALII, 2007; MOURÃO, 2018).

O equipamento de TC pode adquirir imagens de cortes anatômicos axiais com a ajuda de um computador. Ao contrário da tomografia tradicional, esse método usa um tubo gerador de raios X que emite radiação à medida que percorre o objeto a ser fotografado em um círculo completo ou semicírculo. A radiação que passa pelo objeto não é fotografada diretamente no filme radiográfico, mas é capturada por um detector localizado atrás do objeto em frente à fonte de radiação (RODRIGUES, VITRALII, 2007; MOURÃO, 2018).



Os autores Tsiklakis, Syriopoulos, Stamatakis (2004) e Rodrigues, Vitralii (2007), ressaltaram que a TC possui indicação para condições patológicas, tais como: infecções e neoplasias envolvendo o tecido ósseo, anomalia congênita, doenças do desenvolvimento e, trauma maxilofacial. Bem como, as adições de novos conhecimentos em relação a essa tecnologia, tal qual, os conhecimentos para a interpretação das imagens geradas são de suma importância.

2.2. ARBOVIROSES

O gênero *Aedes*, particularmente as espécies *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, são responsáveis pela disseminação de muitas arboviroses em todo o mundo. Embora possam ter origens zoonóticas precoces, os humanos tornaram-se os principais hospedeiros para a amplificação desses vírus, especialmente em ambientes urbanizados. A sua transmissão ocorre quando um mosquito pica um indivíduo infectado e depois transmite o vírus diretamente para outra pessoa (WANG et al., 2000).

Contudo, o *Aedes aegypti* tem sido tradicionalmente considerado um vetor mais eficaz na transmissão dessas doenças devido a diversos fatores. O *A. aegypti* evoluiu, passando todo o seu ciclo de vida de larva a adulto nas proximidades de seu hospedeiro humano, escolhendo se alimentar de humanos mesmo na presença de outros mamíferos (MORENS, FAUCI, 2014).

Gould e colaboradores (2003), enfatizaram que existem cinco arbovírus epidêmicos transmitidos por mosquitos, sendo eles, o vírus da febre amarela (YFV), da dengue (DENV), do Nilo Ocidental (WNV), chikungunya (CHIKV) e a Zika (ZIKV), tendo origem em ambos os hemisférios durante os últimos séculos. No entanto, com exceção de arbovírus epidêmicos como DENV, ZIKV e CHIKV, a infecção humana geralmente não é necessária para manter o ciclo de vida dos arbovírus (KENNEY, BRAULT, 2014).

A frequência da exposição humana aos mosquitos e a mobilidade global dos seres humanos aumentaram significativamente devido ao aumento da densidade populacional provocada pela urbanização e o desenvolvimento de sistemas globais de transporte. Consequentemente, o padrão de interações vírus-vetor-hospedeiro mudou ao longo dos últimos séculos. Ao mesmo tempo, em resposta às demandas do desenvolvimento industrial, da urbanização e do aumento da densidade populacional, a produtividade agrícola, pecuária e o desmatamento generalizado aumentaram



(GUBLER, 2002; GOULD, HIGGS, 2009; KILPATRICK, RANDOLPH, 2012; LIANG, GAO, GOULD, 2015). Na verdade, os humanos estão cada vez mais invadindo habitats selvagens que anteriormente eram santuários para interações e evolução artrópodes-vida selvagem (POWELL, TABACHNICK, 2013).

2.3. ZIKA

Os flavivírus estão entre os vírus emergentes mais importantes e conhecidos pelo homem, transmitidos por mosquitos e carrapatos. A epidemia do vírus Zika (ZIKV) foi a mais recente doença viral transmitida por artrópodes, posteriormente a dengue, vírus do Nilo Ocidental e chikungunya, com surtos em 1990, 1999 e 2013, respectivamente (YADAV, RAWAL, BAXI, 2016).

O ZIKV é um arbovírus da família Flaviviridae, composto por ácido ribonucleico, que foi descoberto em Uganda em 1947, tendo o primeiro caso detectado em humanos, somente em 1952. Geralmente ocorre em regiões tropicais e subtropicais do mundo, principalmente na Ásia e África, com duas linhagens importantes (asiática e a africana), originárias de um ancestral comum (YADAV, RAWAL, BAXI, 2016; ABUSHOUK, NEGIDA, AHMED, 2016; ATIF et al., 2016; BLÁZQUEZ, SAIZ, 2016; PINHEIRO et al., 2016; YOUNGER, 2016; AZIZ et al., 2017).

No entanto, tem sido associada à microcefalia e à síndrome de Guillain-Barré na Oceania, Américas, Ásia e África. Além disso, as formas de transmissão não vetorial de mãe para filho, sexual e pós-transfusional também foram associadas à infecção pelo ZIKV (MUSSO, et al., 2015; MUSSO, GUBLER, 2016). Embora o principal mecanismo de transmissão seja através de mosquitos infectados, também houve casos de transmissão sexual para parceiros de viajantes que retornam (HILLS et al., 2016).

A transmissão sanguínea pode ser possível durante a fase de viremia, e infecções associadas à transfusão têm sido relatadas no Brasil. Também foi isolado da urina, saliva e leite materno de indivíduos infectados, embora a transmissão dessas fontes não tenha sido detectada (SAMPATHKUMAR, SANCHEZ, 2016; MUSSO, GUBLER, 2016). O vírus Zika foi encontrado também no líquido amniótico, tecido cerebral e placenta de bebês nascidos com anormalidades no cérebro durante o surto (MUSSO, GUBLER, 2016; TANG et al., 2016).



Embora o mecanismo não seja claro, uma forte ligação foi estabelecida entre a infecção materna pelo vírus Zika e defeitos congênitos graves, incluindo microcefalia e outras anormalidades cerebrais graves (RASMUSSEN et al., 2016). E acredita-se que o risco de malformação fetal seja maior quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre, embora resultados adversos da gravidez estejam associados a infecções em todos os trimestres (PETERSEN et al., 2016; JOHANSSON et al., 2016).

Enquanto isso, muitos casos de malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) que podem estar associados à infecção congênita por ZIKV, caracterizando a síndrome congênita de ZIKV, atraíram a atenção da comunidade científica e foram amplamente documentados por TC (ATIF et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; KLASE et al., 2016; WANG, LING FENG, 2016; TICCONI, PIETROPOLLI, REZZA, 2016; HAJRA et al., 2017).

A infecção intrauterina pelo ZIKV, manifesta-se no primeiro e segundo trimestre da gestação, principalmente no primeiro, e varia de morte fetal a várias anomalias congênitas, incluindo pele redundante no escalpo e nuca (cutis gyrata), baixo peso ao nascer, artrogripose, anasarca, polidrâmnio, perda auditiva, malformações oculares e no SNC, com ocorrência de desproporção craniofacial (ATIF et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; KLASE et al., 2016; WANG, LING FENG, 2016; TICCONI, PIETROPOLLI, REZZA, 2016; HAJRA et al., 2017).

De todas as manifestações congênitas, a mais influente é a associação de microcefalia à infecção por ZIKV, bem documentada no Brasil e na Polinésia Francesa, com aparecimento de linhagens virais asiáticas. No Brasil, entre março de 2015 e fevereiro de 2016, durante o surto, houve um aumento de 20 vezes nos casos de microcefalia em relação aos anos anteriores (ATIF et al., 2016).

2.4. MICROCEFALIA

A microcefalia foi caracterizada quando o perímetro cefálico (PC) estava abaixo da média de -2 sDE (desvio padrão) para idade e sexo, e a microcefalia grave foi definida quando o PC estava abaixo da média em -3 sDE. Supondo que o tamanho do cérebro seja distribuído ao longo de uma curva gaussiana aproximada, pouco mais de 2% da população geral terá um cérebro abaixo da média -2 sSD, e a maioria dessa população terá inteligência normal (ASHWAL et al., 2009). A microcefalia pode ser congênita (alguns chamam de primária) ou adquirida (secundária) antes ou durante o nascimento,



quando a circunferência da cabeça está na faixa normal ao nascimento e depois diminui devido ao crescimento lento do cérebro. Ambas as categorias podem ser devidas a fatores genéticos ou não genéticos. No entanto, fatores genéticos geralmente causam microcefalia congênita, enquanto fatores não genéticos geralmente causam microcefalia pós-natal (HEINONEN et al., 2008; MORRIS et al., 2016; DEVAKUMAR et al., 2018).

2.5. ETIOLOGIA DA MICROCEFALIA

Podemos dizer que a microcefalia congênita ou primária é geralmente o resultado de distúrbios da neurogênese ou da morte de células progenitoras neuronais, enquanto a microcefalia pós-natal ou secundária é principalmente devido ao desenvolvimento insuficiente do processo dendrítico, conexões sinápticas ou danos teciduais causados (MORRIS et al., 2016; DEVAKUMAR et al., 2018).

A microcefalia pós-parto também pode ter etiologia genética. O paciente nasceu com PC normal, mas devido a uma predisposição genética subjacente ao subdesenvolvimento do cérebro (por exemplo, síndrome de Rett), a microcefalia apareceu mais tarde. A microcefalia pós-natal ou adquirida também pode ser devido a muitas lesões que ocorrem durante a gravidez, como acidente vascular cerebral, hipóxia, distúrbios metabólicos ou infecções (HEINONEN et al., 2008; MORRIS et al., 2016; DEVAKUMAR et al., 2018).

2.6. ETIOLOGIA INFECCIOSA

Existem doenças infecciosas, virais e parasitárias que podem ser transmitidas ao feto e causar microcefalia, e estão associadas a outras características, e cada infecção constitui uma síndrome diferente. Infecções perinatais causadas por bactérias como *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Streptococcus* do grupo B, *Listeria monocytogenes* e *Neisseria gonorrhoeae*. As principais infecções congênitas que causam microcefalia são vírus herpes simplex (HSV), *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, Zika vírus e citomegalovírus (HEINONEN et al., 2008; MORRIS et al., 2016; DEVAKUMAR et al., 2018).

Apesar da alta incidência de sífilis congênita e das reconhecidas propriedades neurotrópicas do vírus varicela zoster, a microcefalia nessa condição é rara. A ruptura de populações progenitoras neurais podem ser uma das principais causas de



microcefalia associada à infecção. O mecanismo pelo qual a infecção congênita por HSV e rubéola causa microcefalia não é claro e, portanto, poderia ser um mecanismo imunomediado. Há poucas informações sobre o mecanismo de infecção congênita e microcefalia causada pelo *Toxoplasma gondii* (HEINONEN et al., 2008; MORRIS et al., 2016; DEVAKUMAR et al., 2018).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns dos principais achados tomográficos em TC de crânio de neonatos com síndrome congênita do ZIKV, embora não característicos, sugerem fortemente um padrão: redução do volume cerebral, calcificações (predominantemente na junção córtico-subcortical, nos lobos frontais), proeminência do osso occipital, malformação do desenvolvimento cortical, e ventriculomegalia (especialmente com colpocefalia) (PEIXOTO FILHO et al., 2018).

Em relação aos achados de neuroimagem na síndrome congênita pelo ZIKV na TC, um deparado comum descrito na literatura é a redução do diâmetro do crânio (microcefalia) associada a uma acentuada redução do volume cerebral, que é mais frequente no primeiro trimestre de gestação com risco de 1% de 13% (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a). A microcefalia pode ser assimétrica e variar de leve (25%) a moderada/grave (75%) (ARAGÃO et al., 2016).

O aspecto incomum do crânio, achado comum na síndrome congênita do ZIKV e incomum em outros casos de microcefalia, é caracterizado por teto craniano colapsado, com suturas predominantemente evertidas e osso na região occipital, em formato de "gaveta", frequentemente associado a escalpo redundante e dobrado. Tais achados podem ser devidos em parte ao crescimento contínuo do crânio e da pele enquanto o tamanho do cérebro está regredindo, ou mesmo que em algum momento o crânio pode ter colapsado até então para ter tamanho maior às custas de ventriculomegalia (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017).



Um achado incomum, sugerindo a última hipótese, de que a gordura orbital das herniações no crânio em alguns recém-nascidos, pode ser causado por uma deformação súbita do crânio e não por uma infecção direta do olho, como em outros casos uma infecção congênita (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016).

A displasia cortical é um achado comum, ocorrendo entre 94% e 100% dos casos, e tipicamente se apresenta com agiria e paquigiria, que pode variar dependendo do estágio de desenvolvimento cortical em que ocorre a infecção (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a; ARAGÃO et al., 2017b).

O acometimento geralmente é difuso, ocorre predominantemente nos lobos frontal, insular e parietal, com graus variados de gravidade, geralmente associado a extensas fissuras sylvianas e inter-hemisféricas e aumento do espaço liquórico extra-axial, que está associado à diminuição do volume cerebral e distúrbios da reabsorção do líquor (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a; ARAGÃO et al., 2017b). A heterotopia da matéria cinzenta é rara (MEHRJARDI et al., 2017).

As calcificações são comuns na síndrome congênita do ZIKV, ocorrendo em 88% a 100% dos pacientes, e diferentemente da infecção típica por TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HIV e sífilis), onde as calcificações são localizadas no periventricular e no córtex, o envolvimento do ZIKV tende a envolver preferencialmente a transição córtico-subcortical. Sugere-se que, para explicar esse fato, possa haver um componente vascular na infecção, uma vez que outros processos que afetam principalmente essa área estão associados a alterações vasculares (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a; ARAGÃO et al., 2017b).

Outros locais de calcificação em ordem decrescente foram: núcleos da base/tálamo (29% a 65%), área periventricular (14% a 65%), cortical (14% a 24%) e área infratentorial (4% a 18%) (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN



et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017).

Vale ressaltar que o envolvimento periventricular e cortical é mais comum em neonatos com volume parenquimatoso cerebral significativamente reduzido, dificultando a localização precisa das calcificações (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016).

Como diferença inerente entre métodos de imagem, a TC tem maior sensibilidade na detecção de calcificações mesmo quando comparada às sequências de suscetibilidade da ressonância magnética (RM), enquanto a RM tem maior capacidade de caracterizar anormalidades corticais e desenvolvimento do corpo caloso (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017).

Anormalidades do tronco encefálico estão presentes em 21% a 70% dos pacientes com infecção congênita pelo ZIKV e são caracterizadas por tronco encefálico em forma de cone, atrofia e envolvimento preferencial da ponte, geralmente associada a doença mais grave, possivelmente relacionada ao número reduzido de fibras descendentes e efeito sinérgico viral direto (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a; ARAGÃO et al. 2017b).

Outras anormalidades da fossa posterior incluem hipoplasia cerebelar, geralmente difusa e simétrica, em 27% a 82%, e megacisterna magna, que são mais frequentes e mais graves, e não estão diretamente relacionadas à presença de hipoplasia cerebelar (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; VAN DER LINDEN et al., 2016; WERNER et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; ARAGÃO et al., 2017a; ARAGÃO et al., 2017b).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, concluiu-se que a neuroimagem torna-se uma importante ferramenta para o estudo da morfologia do parênquima cerebral devido ao aumento acentuado do número de nascidos vivos com microcefalia.



Como a infecção fetal pelo ZIKV é responsável por graves anormalidades no desenvolvimento do sistema nervoso central, embora os achados de neuroimagem na síndrome congênita do ZIKV não sejam característicos, o diagnóstico pode ser feito se houver dados clínicos e laboratoriais compatíveis.

Além disso, os principais achados do ZIKV para síndromes congênitas são deformidades craniofaciais e microcefalia associadas a calcificações principalmente na junção córtico-subcortical, malformações do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia e formação anormal do corpo caloso.

No entanto, deve-se atentar para a gama de manifestações que a síndrome congênita do ZIKV pode ocasionar, e o seu envolvimento não deve ser descartado quando a microcefalia está ausente ou quando os achados de neuroimagem são mais sutis.

Contudo, a emergência e reemergência de arboviroses, e sua relação causal com diferentes condições clínicas e gravidades no feto, apresentam um leque de oportunidades para muitos estudos, e perspectivas de transmissão desse arbovírus por outros continentes, num planeta globalizado, exigem uma resposta rápida e coordenada pela OMS, mas com o aval e o apoio financeiro de todos os Estados-membros e da sociedade civil global.

REFERÊNCIAS

- ABUSHOUK, A. I., NEGIDA, A., AHMED, H. An updated review of Zika virus. *J Clin Virol.* n. 84, p. 53-8, 2016.
- ARAGÃO, M. F. V. V., et al. Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus "iceberg". *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017a;38:1427-34.
- ARAGÃO, M. F. V. V., et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogryposis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017b;38:1045-53.
- ARAGÃO, M. F. V., et al. 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.
- ASHWAL S, et al. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the



American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009;73:887-97.

ATIF M, et al. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. n. 44, p. 695-705, 2016.

AZIZ, H., et al. Zika virus: global health challenge, threat and current situation. *J Med Virol*. n. 89, p. 943-51, 2017.

BADEN, L., et al. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1552-63.

BLÁZQUEZ, A. B., SAIZ, J. C. Neurological manifestations of Zika virus infection. *World J Virol*. n. 5, p. 135-43, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Emergência de saúde pública de importância internacional – ESPII. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [updated 2016 Mar 10; cited 2022 Jun 5]. Available from: <http://combateaes.saude.gov.br/images/salade-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta--10mar2016-18h.pdf>.

DEVAKUMAR, D. et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e1-e13.

GOULD, E. A., et al., Origins, evolution, and vector/host coadaptations within the genus *Flavivirus*. *Adv. Virus Res.*, 2003;59:277-314.

GOULD, E. A., HIGGS, S. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2009;103:109-121.

GOULD, E. A., SOLOMON, T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*, 2008;371(9611):500-509

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch. Med. Res.*, 2002;4(33):330-342.

HAJRA, A., et al. Zika and pregnancy: a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. n. 77, 2017. DOI:10.1111/aji.12607.

HANZLIK, E., GIGANTE, J. Microcephaly. *Children (Basel)* 2017;4:E47.

HAZIN, N. A., et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med*. 2016;374:2193-5.

HEINONEN, K. et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics* 2008;121:e1325-33.

HILLS, S. et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(8):1-5.

- JOHANSSON, M. A., et al. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;375:1-4.
- KENNEY, J. L, BRAULT, A. C. The role of environmental, Virological and vector interactions in dictating biological transmission of arthropod-borne viruses by mosquitos. *Adv. Virus Res.*, 2014;89:39-83.
- KILPATRICK, A. M., RANDOLPH, S. E. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet*, 2012;12(380):61151-61159.
- KLASE, Z. A., et al. Zika fetal neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. *PLoS Negl Trop Dis.* n. 10, e0004877, 2016.
- LEVITON, A., et al. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Hum Dev.* 2002;69:91-105.
- LIANG, G., GAO, X.; GOULD, E. A. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg. Microb. Infect.*, 2015; 4:1-5.
- MEHRJARDI, M. Z., et al. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol.* 2017;35:89-94.
- MEHRJARDI, M. Z., et al. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol.* 2016;34:765-70.
- MLAKAR, J., et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* n. 374, p. 951-8, 2016.
- MOORE, C. A., et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinics. *JAMA Pediatr.* 2017;171:288-95.
- MORENS, D. M., FAUCI, A. S. Chikungunya at the Door - Déjà Vu All Over Again? *N Engl J Med.* 2014; 371:885-7.
- MORRIS, J. K. et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ.* 2016;354:i4721.
- MOURÃO, A. P. Tomografia computadorizada: tecnologias e aplicações. Difusão Editora, 2018.
- MUSSO, D., GUBLER D. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):487-524.
- MUSSO, D., et al. Potential sexual transmission of Zika vírus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015;21(2):359-361.
- MUSSO, D., GUBLER. D. J. Zika vírus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016;26(3):487-524.



- OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S., et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology*. 2016;281:203-18.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias. [Internet]. [updated 2016 Mar 4; cited 2022 Jun 05]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/8/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf?ua=1.
- PEIXOTO FILHO, A. A. A. et al. Aspectos de imagem de tomografia computadorizada e ressonância magnética em crianças com microcefalia possivelmente relacionada a infecção congênita pelo vírus Zika. *Radiol Bras*. 2018 Mar/Abr;51(2):119–122.
- PETERSEN, E., et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(12):1-5.
- PINHEIRO, T. J., et al. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. *Arq Neuropsiquiatr*. n. 74, p. 937-43, 2016.
- POWELL, J. R., TABACHNICK, W. J. History of domestication and spread of *Aedes aegypti*—a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2013;1(108):11-17.
- RASMUSSEN, S. et al. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016;1:1-5.
- RODRIGUES, R. A., VITRALII, F. R. Aplicações da Tomografia Computadorizada na Odontologia. *Pesqui. bras. odontopediatria clín. integr*. 2007; 7(3): 317-24.
- SAMPATHKUMAR P, SANCHEZ J. Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(4):514–521.
- SANTOS, K. C. P.; COSTA, C.; OLIVEIRA, J. X. Tomografia computadorizada. *Imaginologia*. Cap. 1. p. 11-25. 2022. Disponível em: <https://statics-shoptime.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/116717281.pdf> Acesso em: 01 de maio de 2022.
- TANG, H., et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587–90.
- TICCONI, C., PIETROPOLLI, A., REZZA, G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Pathog Glob Health*. n. 110, p. 262-8, 2016.
- TICCONI, C., PIETROPOLLI, A., REZZA, G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Pathog Glob Health*. 2016; 110:262-8.
- TSIKLAKIS, K., SYRIOPOULOS, K., STAMATAKIS, H. C. Radiographic examination of the temporomandibular joint using cone beam. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004; 33(3): 196-201.6.



van der Linden, V., et al. Description of 13 infants born during October 2015-January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1343-8.

WANG, E., et al. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *J Virol.* 2000; 74(7):3227-34.

WANG, J., LING FENG. Zika virus infection and microcephaly: evidence for a causal link. *Int J Environ Res Public Health.* n. 13. P. 1031, 2016.

WANG, J., LING, F. Zika virus infection and microcephaly: evidence for a causal link. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13. pii 1031.

WERNER, H., et al. First trimester intrauterine Zika virus infection and brain pathology: prenatal and postnatal neuroimaging findings. *Prenat Diagn.* 2016;36:785-9.

WHO. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. *Rapid Advice Guideline.* Geneva: World Health Organization, 2016.

YADAV, S., RAWAL, G., BAXI, M. Zika virus: an emergence of a new arbovirus. *J Clin Diagn Res.* n. 10, DM01-3. 2016.

YOUNGER, D. S. Epidemiology of Zika virus. *Neurol Clin.* n. 34, p. 1049.

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS NOTIFICADOS DE SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA NO BRASIL DE 2015 A 2020

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF REPORTED CASES OF ZIKA VIRUS CONGENITAL SYNDROME IN BRAZIL FROM 2015 TO 2020

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-30

Rejane Cavalcante Rebelo ¹
Eunice Cavalcante Rebelo ¹
Sarlene Gomes de Souza ²

¹ Graduanda do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Mestre em Educação. Professora convidada do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O vírus Zika, ao infectar gestantes, pode causar microcefalia e outras anormalidades congênicas à prole. O conjunto dessas anomalias é denominado Síndrome Congênita do Vírus Zika (SCZ). Sabendo isto, buscamos identificar os casos de microcefalia e outras alterações neurológicas congênicas associadas à SCZ presentes no DATASUS, para conhecer aspectos relativos à prole, à mãe e ao período gestacional e, assim, traçar o perfil clínico-epidemiológico de tal distúrbio no país. Trata-se de um estudo documental, retrospectivo e descritivo, de abordagem quantitativa, da epidemiologia dos casos suspeitos de SCZ no Brasil, de 2015 a 2020. Para tal, foram coletados dados notificados no SINAN, através do DATASUS. Entre os anos de 2015 e 2020, foram nacionalmente notificados 19.412 casos suspeitos de SCZ, sendo constatada microcefalia em 90,5% das ocorrências cuja anomalia foi especificada. Nos casos avaliados, 41,8% dos recém-nascidos apresentaram peso reduzido ao nascer. A detecção da alteração congênita aconteceu no 3º trimestre gestacional em 94,4% das ocorrências analisadas. Nos casos averiguados, 66,6% das mães tinham idade inferior a 30 anos na gravidez. Dentre as progenitoras, 24,0% apresentaram febre na gestação, e 30,5% delas manifestaram exantema no período. Confirmou-se a hipótese de SCZ em 18,1% dos casos avaliados, enquanto a investigação segue

em curso ou foi inconclusiva em 17,5% deles. Embora ainda haja dificuldades no diagnóstico da SCZ, a constatação precoce de anomalias neurológicas congênicas – sobretudo a microcefalia – no pré-natal de mulheres jovens e a manifestação de febre e exantema na gestação contribuem para a suspeita e confirmação de SCZ.

Palavras-chave: Epidemiologia. Infecção por Zika vírus. Síndrome Congênita de Zika.

ABSTRACT

Zika virus, by infecting pregnant women, can cause microcephaly and other congenital abnormalities to offspring. The set of these anomalies is called Congenital Zika Virus Syndrome (SCZ). Knowing this, we sought to identify the cases of microcephaly and other congenital neurological alterations associated with CZS present in DATASUS, to know aspects related to offspring, mother and gestational period and, thus, trace the clinical-epidemiological profile of such disorder in the country. This is a documentary, retrospective and descriptive study, with a quantitative approach, of the epidemiology of suspected cases of SCZ in Brazil, between 2015 and 2020. For this, data notified in SINAN were collected through DATASUS. Between 2015 and 2020, 19,412 suspected cases of SCZ were nationally reported, and microcephaly was found in 90.5%

of the occurrences whose anomaly was specified. Among the cases evaluated, 41.8% of the newborns had reduced birthweight. The detection of the congenital alteration occurred in the 3rd trimester of pregnancy in 94.4% of the occurrences analyzed. In the cases found, 66.6% of the mothers were under age 30 during pregnancy. Among mothers, 24.0% had fever during pregnancy, and 30.5% of them had rash during the period. The hypothesis of SCZ has been confirmed in 18.1% of the cases evaluated, while the investigation is ongoing or was

inconclusive in 17.5% of them. Although there still are difficulties in the diagnosis of CZS, the early finding of congenital neurological anomalies – especially microcephaly – in prenatal care of young women and the manifestation of fever and rash during pregnancy contribute to the suspicion and confirmation of CZS.

Keywords: Epidemiology. Zika Virus Infection. Congenital Zika Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus que foi primordialmente identificado em 1947, em macacos na África. O primeiro caso de infecção pelo ZIKV em humanos foi detectado cinco anos depois, no ano de 1952, no mesmo continente. O vírus, então, se propagou por países africanos e asiáticos, desencadeando casos de infecções isoladas e esporádicas. Em 2007, o ZIKV se espalhou pela Oceania, ocasionando o primeiro surto de febre Zika em 2007, seguido de epidemias da doença em 2013 e 2014 (WHO, 2016).

No Brasil, no início do ano de 2015 houve um surto de uma doença febril exantemática desconhecida, o qual se concentrou principalmente na região nordeste do país. Posteriormente, constatou-se que se tratava da febre Zika, patologia até então nunca registrada no país. Na época, o ZIKV se propagou rapidamente, causando uma epidemia da doença na América Latina (WHO, 2018).

O vírus Zika é transmitido majoritariamente pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* – no Brasil, o *Aedes aegypti*, o mesmo agente transmissor da dengue, da chikungunya e da febre amarela –, todavia, há evidências de que a transmissão também pode ocorrer através da relação sexual, da hemotransfusão, da amamentação e da placenta, possibilitando a infecção congênita (YUILL, 2021).

O período de incubação do ZIKV varia de três dias a duas semanas, e os principais sinais e sintomas da infecção são febre, exantema, prurido, conjuntivite, mialgia, artralgia e cefaleia. O quadro clínico, em geral, se manifesta de forma leve e se prolonga por dois a sete dias. Não há tratamento antiviral específico para a patologia, apenas recomenda-se repouso, hidratação e, se necessário, medicação para alívio de febre e dor. Entretanto, cerca de 80% dos indivíduos infectados são assintomáticos. Assim,



apesar das epidemias de febre Zika ocorridas na Oceania e na América Latina, a doença não causou, de imediato, demasiada preocupação às autoridades e às populações em vista de sua baixa gravidade (BRASIL, 2016).

Porém, no Brasil, ainda no ano de 2015, a elevada incidência de casos de bebês nascidos com microcefalia suscitou uma investigação, a qual levou à hipótese de associação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e o desenvolvimento de microcefalia na prole. Evidências posteriores confirmaram e aprofundaram essa correlação, constatando que o ZIKV, ao infectar gestantes, pode causar microcefalia e outras anormalidades neurológicas congênitas ao feto ou ao recém-nascido, morte fetal e nascimento prematuro (WHO, 2022). O conjunto de anomalias congênitas acarretadas à prole foi denominado Síndrome Congênita do Vírus Zika (SCZ) (YUILL, 2021).

Assim, é imprescindível que os profissionais de saúde conheçam os principais e minuciosos indícios da infecção pelo ZIKV em gestantes, bem como que sejam capazes de identificar possíveis anomalias associadas a tal infecção durante o pré-natal e após o nascimento. Desse modo, tais profissionais serão mais capacitados a diagnosticar a SCZ, possibilitando o emprego precoce de abordagens terapêuticas que podem auxiliar no desenvolvimento do bebê e diminuir o impacto da malformação congênita sobre a sua qualidade de vida.

Dessa forma, objetivo do presente estudo foi identificar os casos de microcefalia e de outras alterações neurológicas congênitas associadas à SCZ presentes no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a fim de conhecer aspectos relativos à prole, à mãe e ao período gestacional e, assim, traçar o perfil epidemiológico de tal distúrbio no país.

2. MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa do tipo documental, retrospectiva e descritiva, de abordagem quantitativa. Pesquisas de natureza documental permitem o acompanhamento ao longo dos anos de fenômenos, estes já ocorridos ou ainda vigentes. Nestas pesquisas, para garantir a representatividade e rigor dos dados devem ser analisados documentos oficiais da realidade que se pretende estudar, no caso da presente pesquisa, cuja intenção era determinar a situação epidemiológica dos casos



suspeitos de SCZ no Brasil, utilizamos o banco de dados do DATASUS, por meio dos casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2015 e 2020. A escolha por este recorte temporal se deveu pela necessidade de identificar desde os primeiros casos notificados no Brasil, reiteramos que o ano de 2020 é o último disponível integralmente no banco de dados analisado.

Os dados foram extraídos e organizados com o auxílio dos *softwares Microsoft Office Word e Microsoft Office Excel*. As análises foram estruturadas considerando as seguintes variáveis: (I) alteração congênita detectada na prole e peso desta ao nascer; (II) idade gestacional de detecção da alteração congênita; (III) idade materna; (IV) ocorrência de sintomas maternos durante a gestação (os sintomas analisados foram: febre, exantema, prurido, conjuntivite, mialgia, artralgia e cefaleia); e por fim, (V) classificação final do caso. Os dados finais foram sumarizados e organizados em tabelas dispostas ao longo deste relatório.

Pesquisas do tipo documental oferecem riscos mínimos aos participantes, esta em particular, configura-se como de baixo risco, pois se trata de dados anônimos e já publicados em sítio da internet. Ainda assim, reiteramos que temos conhecimentos da Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde e utilizamos nossos dados de modo ético e respeitoso.

3. RESULTADOS

Entre os anos de 2015 e 2020, foram notificados, no SINAN, 19.412 casos de microcefalia e outras alterações neurológicas congênitas suspeitas de SCZ. Dentre os casos cuja anomalia congênita foi especificada (78,8%), detectou-se microcefalia em mais de 90% deles (n= 13.846), enquanto identificaram-se somente outras alterações neurológicas congênitas em aproximadamente um em cada dez ocorrências (n= 1.453).

Nos casos cujo peso da prole ao nascer foi analisado (81,0%), cerca de dois quintos dos recém-nascidos apresentaram peso reduzido logo após o nascimento (n= 6.574). A etapa gestacional na qual se detectou a alteração congênita foi indicada em 80,2% dos casos. Em 94,4% deles, a detecção aconteceu no 3º trimestre da gravidez (n= 14.697), e se deu no 1º trimestre da gestação em menos de 1% das ocorrências (n= 108).



A idade materna durante a gravidez foi avaliada em 91,1% dos casos. Dentre eles, dois terços das gestantes tinham menos de 30 anos (n= 11.779), enquanto 15,2% delas apresentavam idade igual ou superior a 35 anos (n= 2.696). Os dados ora mencionados estão disponibilizados na íntegra na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1 – Características relativas à prole e às progenitoras nos casos suspeitos de SCZ notificados no Brasil, entre os anos de 2015 e 2020.

	n	%
Alteração congênita detectada		
Microcefalia apenas	10.804	70,6
Microcefalia e outras alterações Neurológicas congênicas	3.042	19,9
Alterações neurológicas congênicas sem microcefalia	1.453	9,5
Peso ao nascer		
Muito baixo	858	5,5
Baixo	5.716	36,3
Adequado	8.998	57,2
Macrossomia fetal	161	1,0
Idade gestacional de detecção da alteração congênita		
1º Trimestre	108	0,7
2º Trimestre	770	4,9
3º Trimestre	14.697	94,4
Idade materna na gestação		
<30 anos	11.779	66,6
30-34 anos	3.219	18,2
35-39 anos	1.939	11,0
>39 anos	757	4,2

Fonte: Elaboração própria com base em DATASUS.

Quando analisamos apenas os sintomas manifestados, notamos que aproximadamente uma em cada quatro (24,0%) progenitoras apresentou febre durante a gestação (n= 3.221), e cerca de um terço delas manifestou exantema no período (n= 4.135). Dentre os sintomas gestacionais, 6,7% das mães relataram prurido, e menos 1,3% delas referiu conjuntivite. Dores musculares e articulares no decorrer da gravidez foram citadas por, respectivamente, 4,7% e 5,4% das mulheres. Dentre as genitoras, 7,0% afirmam ter sentido dores de cabeça quando estavam grávidas. Dados referentes aos sintomas estão disponibilizados na Tabela 2.



Tabela 2 – Sintomas gestacionais relatados pelas progenitoras nos casos suspeitos de SCZ notificados no Brasil, entre os anos de 2015 e 2020.

	n	%
Febre na gestação		
Sim	3.221	24,0
Não	10.215	76,0
Exantema na gestação		
Sim	4.135	30,5
Não	9.431	69,5
Prurido na gestação		
Sim	1.305	6,7
Não	18.107	93,3
Conjuntivite na gestação		
Sim	260	1,3
Não	19.152	98,7
Mialgia na gestação		
Sim	908	4,7
Não	18.504	95,3
Artralgia na gestação		
Sim	1.052	5,4
Não	18.360	94,6
Cefaleia na gestação		
Sim	1.368	7,0
Não	18.044	93,0

Fonte: Elaboração própria com base em DATASUS.

Por fim, quando analisamos a classificação final dos casos, dentre aqueles suspeitos de SCZ, cerca de um em cada cinco foram confirmados (18,1%), enquanto descartou-se a hipótese de tal síndrome em três quintos deles (60,0%). A investigação segue em curso ou foi inconclusiva em 17,5% dos casos. Dados estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Classificação final dos casos suspeitos de SCZ notificados no Brasil, entre os anos de 2015 e 2020.

	n	%
Classificação final do caso		
Confirmado	3.519	18,1
Provável	859	4,4
Em investigação ou inconclusivo	3.406	17,5
Descartado	11.628	60,0

Fonte: Elaboração própria com base em DATASUS.

4. DISCUSSÃO

Anomalias congênitas são defeitos estruturais ou funcionais originados durante o desenvolvimento intrauterino, sendo evidenciadas antes ou depois do nascimento.

Tais alterações constituem um grupo bastante heterogêneo, e os fatores que propiciam sua ocorrência são variados, envolvendo principalmente aspectos genéticos, infecciosos, ambientais e nutricionais (MENDES et al., 2018).

A microcefalia é uma malformação congênita caracterizada pelo tamanho anormalmente reduzido da cabeça de fetos ou recém-nascidos, estando, muitas vezes, associada a outras alterações, incluindo problemas motores, intelectuais, visuais e auditivos (CDC, 2018). No Brasil era considerada uma condição incomum, apresentando baixa incidência e causa geralmente desconhecida. Todavia, após o surto de febre Zika em 2015, a posterior associação da infecção em gestantes com o desenvolvimento de microcefalia na prole gerou preocupações e suscitou pesquisas mais aprofundadas (DUARTE et al., 2017). Nesse contexto, estudos buscaram elucidar os aspectos dessa correlação, demonstrando que, apesar de a infecção pelo ZIKV estar relacionada principalmente à microcefalia, ela também propicia o surgimento de outras afecções neurológicas (CDC, 2018; RIBEIRO et al., 2018; CABRAL et al., 2017; VARGAS et al., 2016). Isso explica o fato de a microcefalia estar presente em mais de 90% dos casos suspeitos de SCZ notificados no Brasil, embora esteja ausente em aproximadamente um em cada dez deles.

No presente estudo, ainda que a maioria dos recém-nascidos tenha apresentado adequado peso ao nascer (2,5 kg – 4 kg), cerca de dois quintos deles exibiram peso reduzido – posto que o compartimento cerebral reduzido pode resultar em diminuição do peso corporal total (DOS SANTOS PIRES et al., 2019). Sob essa ótica, o estudo de Vargas e colaboradores demonstrou que a mediana dos pesos dos nascidos com microcefalia analisados foi de 2,6 kg, medida a qual, embora adequada, é próxima do limite inferior da faixa da normalidade (VARGAS et al., 2016). Já o estudo de Medeiros e colaboradores apontou prevalência elevada de baixo peso ao nascer em recém-nascidos com microcefalia (MEDEIROS et al., 2021).

Ademais, uma pesquisa recente indicou haver íntima correlação entre a microcefalia e a desnutrição proteica materna, uma vez que esta causa deficiência imunológica – podendo facilitar a transmissão do vírus ao feto – e está associada ao mau desenvolvimento do sistema nervoso (BARBEITO-ANDRÉS et al., 2020). Logo, além de ser sabidamente uma das principais causas de baixo peso ao nascer, a desnutrição



materna é também capaz de contribuir para o surgimento de malformações neurológicas congênitas (RAMAKRISHNAN, 2004).

No que tange ao risco de a infecção materna pelo ZIKV acarretar microcefalia e outros defeitos congênitos neurológicos à prole, ele é maior durante o 1º trimestre da gravidez (<14 semanas), pois, nesse período, a barreira placentária é mais facilmente ultrapassada devido ao seu baixo grau de maturação, e as estruturas primordiais do sistema nervoso estão em desenvolvimento (SHERIDAN et al., 2017). Esta pesquisa revelou, entretanto, que tais defeitos foram identificados no estágio inicial da gestação em menos de 1% dos casos, nossos dados mostraram que em quase 95% deles, a detecção ocorreu no 3º trimestre gestacional (>27 semanas). Nesse tocante, o estudo de Escosteguy e colaboradores também indicou que as alterações congênitas associadas à SCZ são predominantemente diagnosticadas na derradeira fase gravídica (ESCOSTEGUY et al., 2020).

Esse panorama pode ser explicado pelo fato de as anomalias se tornarem mais evidentes com o crescimento intrauterino. Ainda assim, há atraso na detecção de tais anomalias, afinal, elas já podem ser identificáveis, em geral, no 2º trimestre gestacional, por meio de um exame de ultrassom, que habitualmente compõe o pré-natal. Esse atraso compromete o planejamento e a adoção precoce de medidas que podem diminuir o impacto das malformações sobre o desenvolvimento do indivíduo (CDC, 2018).

Ao se investigar a etiologia de defeitos congênitos, um aspecto fundamental a ser avaliado é a idade materna. Isso porque uma das principais causas dessas anomalias são mutações genéticas, cuja ocorrência é notadamente mais rara quando a gestante tem até 30 anos de idade. Já em mulheres a partir dos 35 anos, há uma queda acentuada e progressiva na qualidade dos óvulos, o que aumenta significativamente a probabilidade de acontecerem mutações genéticas que desencadeiem alterações congênitas (QADIR; AMIR; BANO, 2017). Nesse contexto, o estudo de Cosme e colaboradores mostrou que o pico de incidência de tais alterações se dá quando as mães dos recém-nascidos têm idade igual ou superior a 40 anos (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

Logo, a existência de defeitos congênitos na prole de mulheres jovens, particularmente, suscita investigações causais mais aprofundadas. Sob essa ótica, o



estudo de Marinho e colaboradores revelou que quase 75% das progenitoras de recém-nascidos com microcefalia possivelmente associada à infecção pelo ZIKV tinham idade inferior a 30 anos (MARINHO et al., 2016). Ademais, nossos dados mostraram que dois terços das mães de nascidos com alterações neurológicas congênicas pertenciam a essa faixa etária. Nesse cenário, mesmo que seja possível tais alterações terem etiologia genética, é inevitável suspeitar-se que tenham sido desencadeadas por outros fatores, como a infecção materna pelo vírus Zika. No entanto, isso não significa que se deve excluir a possibilidade de SCZ quando a progenitora tiver idade avançada (CDC, 2018).

Outrossim, conhecer a história gestacional é essencial para elaborar hipóteses causais para defeitos congênicos, pois a presença de determinados sinais e sintomas durante a gravidez pode apontar certas possibilidades etiológicas. Portanto, uma anamnese minuciosa é indispensável em casos suspeitos de síndrome congênita do vírus Zika. É preciso ressaltar, entretanto, que somente cerca de 20% das pessoas infectadas pelo ZIKV desenvolvem quadros sintomáticos (YUILL, 2022; DOS SANTOS PIRES et al., 2019).

Nossos dados mostraram que aproximadamente uma em cada quatro progenitoras relatou febre durante a gestação. A prevalência significativa desse sinal merece especial atenção, pois ele é comumente associado a patologias que podem provocar anomalias neurológicas congênicas à prole, tais como a rubéola, a toxoplasmose, a citomegalia e a febre Zika, por exemplo (DOS SANTOS PIRES et al., 2019). Nesse entendimento, o estudo de Escosteguy e colaboradores evidenciou que 30,9% das mães de nascidos com microcefalia e outras alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) associadas à infecção congênita apresentaram quadro febril na gravidez (ESCOSTEGUY et al., 2020).

Por conseguinte, depreende-se que, isoladamente, esse relevante sinal pode ser muito inespecífico, sendo importante analisá-lo conjuntamente às demais manifestações clínicas concomitantes para elaborar uma hipótese diagnóstica consistente. Todavia, salienta-se que avaliar o padrão febril apresentado pela pessoa pode colaborar na identificação de sua afecção. No caso da infecção pelo vírus Zika, quando sintomática, costuma causar febre baixa, com poucos dias de duração (BRASIL, 2016).



Outro sintoma característico da infecção pelo ZIKV é o exantema, que frequentemente é o sinal patológico mais perceptível e, geralmente, apresenta-se de forma mais acentuada que em doenças como a dengue, a chikungunya e o sarampo (BRASIL, 2016). Nesse contexto, o estudo de Vargas e colaboradores demonstrou que quase 70% das progenitoras de bebês com suspeita de SCZ apresentaram quadro exantemático no decorrer da gravidez (VARGAS et al., 2016). Nossos dados mostraram que cerca de um terço das mães referiram tal quadro. Destarte, apesar dos resultados discrepantes quanto à prevalência desse sinal, infere-se que o relato de exantema na gestação é um alerta para a possibilidade de infecção materna pelo vírus Zika e, conseqüentemente, de desenvolvimento de microcefalia e outros defeitos congênitos.

Os demais sinais e sintomas gestacionais analisados na presente pesquisa – prurido, conjuntivite, mialgia, artralgia e cefaleia – apresentaram pequenas prevalências dentre as progenitoras, mostrando-se menos característicos da infecção pelo vírus Zika ao se investigar casos suspeitos de SCZ. Nessa perspectiva, o estudo de Brito e colaboradores também constatou prevalências significativamente reduzidas de tais sinais e sintomas em gestantes infectadas pelo ZIKV (BRITO et al., 2016). É provável que isso se deva ao fato de geralmente se manifestarem de forma isolada e de serem mais associados a determinadas afecções localizadas, de modo que sua apresentação não remete, de imediato, àquela infecção. Diante disso, destaca-se novamente a indispensabilidade da análise sintomatológica integrada durante a investigação diagnóstica (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015).

Outro tópico analisado neste estudo se refere aos critérios para suspeita e confirmação de síndrome congênita do vírus Zika. Nesse tocante, Mocelin e colaboradores apontaram que múltiplas alterações em protocolos levaram à classificação incorreta de casos prováveis de SCZ e recomendaram uma reavaliação de casos suspeitos previamente descartados (MOCELIN et al., 2019). Assim, é importante ponderar sobre a influência dessas variações protocolares no elevado percentual de casos cuja suspeita de SCZ foi descartada na presente pesquisa. Ademais, este estudo revelou prevalência expressiva de investigações diagnósticas inconclusivas ou em curso, indicando certo grau de complexidade na análise de suspeitas de SCZ.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das elucidações científicas a respeito da infecção pelo ZIKV e dos seus potenciais efeitos sobre o desenvolvimento intrauterino em gestantes, ainda há dificuldades significativas no diagnóstico da síndrome congênita do vírus Zika. Todavia, é fundamental destacar que realizar o acompanhamento pré-natal possibilita a constatação precoce de anomalias neurológicas congênitas – notadamente, a microcefalia – e atentar-se a manifestações clínicas, principalmente febre e exantema, mesmo que brandas e inespecíficas, durante o período gestacional, contribui para a identificação etiológica de tais anomalias e, por conseguinte, para a suspeita e confirmação precoce de SCZ. Assim, viabiliza-se a adoção de medidas adequadas para redução dos impactos da alteração congênita sobre a vida do indivíduo.

REFERÊNCIAS

- BARBEITO-ANDRÉS, Jimena et al. Congenital Zika syndrome is associated with maternal protein malnutrition. **Science advances**, v. 6, n. 2, p. eaaw6284, 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika. **Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde**, 2016. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_resposta_microcefalia_relacionada_infeccao_virus_zika.pdf>. Acesso em: 16 de ago. de 2022.
- CABRAL, Cibelle Mendes et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 245-254, 2017.
- CDC. Facts about Microcephaly. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>>. Acesso em: 18 de ago. de 2022.
- DUARTE, Geraldo et al. Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, p. 235-248, 2017.
- ESCOSTEGUY, Claudia Caminha et al. Microcefalia e alterações do sistema nervoso central relacionadas à infecção congênita pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no estado do Rio de Janeiro: estudo transversal, 2015 a 2017. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, 2020.

- MEDEIROS, Andréa Monteiro Correia et al. Feeding methods and weight evolution in newborns with congenital microcephaly due for Zika Virus. **Audiology-Communication Research**, v. 26, 2021.
- MENDES, Isadora Cristina et al. Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, n. 1, p. 1-6, 2018.
- QADIR, MAIMOONA; AMIR, Shahril; BANO, Shaheer. Prevalence and associated risk factors of congenital anomalies at a tertiary care hospital. **Pakistan Journal Of Medical & Health Sciences**, v. 11, n. 3, p. 942-945, 2017.
- RAMAKRISHNAN, Usha. Nutrition and low birth weight: from research to practice. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 1, p. 17-21, 2004.
- RIBEIRO, Igor Gonçalves et al. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 27, 2018.
- SHERIDAN, Megan A. et al. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 9, p. E1587-E1596, 2017.
- VARGAS, Alexander et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 691-700, 2016.
- WHO. The history of zika virus. **World Health Organization**, 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-history-of-zika-virus>>. Acesso em: 15 de ago. de 2022.
- WHO. Zika virus disease. **World Health Organization**, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/zika-virus-disease#tab=tab_2>. Acesso em: 16 de ago. de 2022.
- WHO. Zika virus. **World Health Organization**, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>>. Acesso em: 15 de ago. de 2022.
- YUILL, Thomas. Infecções pelo vírus da zica (ZIKV). **Manual MSD**, 2021. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doencas-infecciosas/arbovirus-arenavirus-e-filovirus/infeccoes-pelo-virus-da-zica-zikv?query=zika>>. Acesso em: 16 de ago. de 2022.



A ÍNTIMA RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE FEMININA

THE INTIMATE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND FEMALE INFERTILITY

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-31

Ítalo Gomes Farias¹
Ana Gilca Gonzaga de Menezes²
Bárbara Queiroz de Figueiredo³
Débora Batalha de Macedo⁴
Joseli Aparecida Braga Mota²
Regiane Alexandrina D'Ávila Batista²

¹ Graduado em Medicina. Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

² Graduandas em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)

RESUMO

Este artigo procurou destacar a relação entre endometriose e infertilidade, caracterizando aspectos a respeito da epidemiologia, sintomatologia e diagnóstico com enfoque nas possíveis causas da infertilidade nas mulheres acometidas por esta patologia. A endometriose é uma doença inflamatória crônica que causa danos à saúde da mulher, a reprodução, aumenta o risco de depressão, traz limitações nas atividades de vida diárias e consequente redução da atividade social e laboral, devido à sintomatologia que lhe é tão característica. A infertilidade causada pela endometriose pode estar associada a distúrbios imunológicos, endócrinos ou por distorções anatômicas juntamente à aderências de tecido fibroso. Atualmente existem três opções terapêuticas disponíveis como terapia para a infertilidade associada à endometriose: tratamento clínico, cirurgia e tecnologias adaptadas para reprodução assistida. Por fim, é notório que a endometriose causa infertilidade, porém requer mais pesquisas devido aos mecanismos pelos quais leva a este fim ainda não estão totalmente elucidados e não existe uma terapêutica padronizada para as pacientes portadoras da patologia.

Palavras-chave: Endometriose. Infertilidade. Etiologia. Tratamento. Diagnóstico.

ABSTRACT

This article sought to highlight the relationship between endometriosis and infertility, characterizing aspects of epidemiology, symptoms and diagnosis, focusing on possible causes of infertility in women affected by this pathology. Endometriosis is a chronic inflammatory disease that causes damage to women's health, reproduction, increases the risk of depression, brings limitations in daily life activities and consequent reduction of social and work activity, due to the symptoms that are so characteristic. Infertility caused by endometriosis can be associated with immunological, endocrine or anatomical distortions together with fibrous tissue adhesions. There are currently three therapeutic options available as therapy for endometriosis-associated infertility: clinical treatment, surgery, and technologies adapted for assisted reproduction. Finally, it is clear that endometriosis causes infertility, but requires more research due to the mechanisms by which it leads to this end are not yet fully elucidated and there is no standardized therapy for patients with the pathology.

Keywords: Endometriosis. Infertility. Etiology. Treatment. Diagnosis.



1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória crônica, a qual prejudica, em média de 2 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, 3% das mulheres na pós-menopausa e 40% das mulheres inférteis também são afetadas pela doença (BORGHESE et al., 2017; DONATTI et al., 2017). A endometriose foi a doença mais estudada em ginecologia nos últimos 15 anos, mesmo assim, no Brasil, atinge cerca de 5-15% das mulheres no período reprodutivo (FERRERO et al., 2021). O quadro clínico que é determinado como uma condição estrogênio-dependente pode variar de assintomático ou apresentar os principais sintomas clássicos de endometriose como: dismenorrea, dor pélvica e infertilidade (BAILLEUL et al., 2021).

Sendo caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, a endometriose, induz a reação inflamatória crônica, podendo ter diversas áreas de implementação. As lesões endometriais ectópicas possibilitam um aumento de sensibilidade ao estrogênio, através da proliferação do endométrio (dentro e fora da cavidade uterina), promovendo então o desenvolvimento da doença (MOHAMMED et al., 2020). O tecido ectópico através das lesões formadas pode levar ao aparecimento de dores crônicas e outros sintomas incapacitantes (BORGHESE et al., 2017). Outrossim, a infertilidade é estabelecida como inabilidade de gestação após 12 meses de atividade sexual regular e sem uso de contraceptivo, conforme a Sociedade de Medicina Reprodutiva (BAFORT et al., 2020).

Mulheres em idade fértil com endometriose podem ser acometidas pela diminuição da fertilidade (subfertilidade) ou pela infertilidade. Segundo Bafort et al. (2020), 30% a 50% das mulheres com endometriose apresentam subfertilidade. A subfertilidade é qualquer forma de fertilidade reduzida com tempo prolongado de não concepção indesejada, já a infertilidade é definida como inabilidade de gestação após 12 meses de atividade sexual regular e sem uso de contraceptivo (DUARTE et al., 2021). Nos casos avançados de endometriose, a infertilidade é atribuída à distorção anatômica secundária às aderências pélvicas, com prejuízo da função tubária. Porém, indícios sugerem que o principal fator de risco para infertilidade é a endometriose, independente da sua gravidade (CARSON et al, 2021; TOMASSETTI et al., 2018).



O diagnóstico da endometriose pode ser tardio e na maioria das vezes, é realizado quando se faz investigação de infertilidade conjugal, em um grau avançado da doença. É importante mencionar que de cada seis a oito casais, um deles é infértil e em cerca de 60% dos casos a infertilidade está relacionada à saúde feminina, ainda que possa ter causas masculinas ou devidas à associação de dificuldades dos dois componentes do casal (BRITO et al., 2017). Ademais, realizado através do quadro clínico, exame ginecológico e exames complementares como ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética pélvica, sendo a laparoscopia considerada o padrão-ouro, uma vez que apenas por meio da biópsia dos focos suspeitos e posterior análise anatomopatológica é possível confirmar a hipótese diagnóstica para endometriose (TOMASSETTI et al., 2018).

Devido às controvérsias na patogênese e tratamento da endometriose, não se tem um tratamento considerado definitivo. À vista disso, verificam-se diversos tratamentos possíveis, mas a aplicação de cada um deles deve ser individualizada para cada paciente, levando em conta a sintomatologia, como dor crônica, dismenorrea, infertilidade, desejo de engravidar, dentre outros (DUCCINI et al., 2019). Dentre as opções terapêuticas mais utilizadas, encontram-se o GnRH, anticoncepcionais orais, tratamento cirúrgico e a reprodução assistida (GARNICA, 2019).

O reconhecimento da enfermidade pode ser tardio, uma vez que ela se comporta como uma doença silenciosa. Na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado quando se faz investigação de infertilidade conjugal, em um grau avançado da doença (BRITO et al., 2017). Com isso, faz-se fulcral a investigação da presença desse distúrbio na mulher, para que haja prevenção de posteriores complicações para a população feminina (FERRERO et al., 2021). Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise da literatura acerca da infertilidade feminina ocasionada pela endometriose e descrever aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose, sua relação e possíveis causas da infertilidade nas mulheres acometidas por esta patologia.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata da revisão integrativa de literatura acerca da infertilidade feminina ocasionada pela endometriose. Foram definidos tanto o tema



como a pergunta norteadora com a busca das definições e conhecimentos teóricos prévios para a formulação de uma questão para pesquisa, que apresentasse relevância na área escolhida. Para a elaboração do estudo, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: Qual o impacto da endometriose na infertilidade feminina?

Sendo assim, realizou-se um levantamento de artigos nos últimos 5 anos, obtidos nas bases de dados da PubMed, Medline e Scielo. A pesquisa foi realizada de março a junho de 2022 usando as palavras-chave e os termos que fossem relevantes ao tema endometriose, como: conceito, diagnóstico, epidemiologia, etiopatogenia, sintomatologia, tratamento e seu impacto na fertilidade feminina. Dentre os critérios de inclusão estavam artigos na língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 5 anos e que apresentavam análises sobre a relação entre a endometriose e a infertilidade.

Os critérios de exclusão foram artigos que abordavam o tema que não atendiam aos critérios de inclusão adotados e que apresentavam estrutura metodológica frágil, impossibilitando tanto a identificação do tipo de estudo quanto a reprodução da metodologia utilizada. Após selecionar os estudos adequados e incluídos nos critérios, foram utilizadas apenas nove referências, devido alguns fugirem da proposta do trabalho, seja pelo fato do trabalho ser de aprofundamento em assuntos que distinguem do objetivo, ou por ter uma linguagem muito técnica, tornando-se de difícil compreensão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. EPIDEMIOLOGIA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença inflamatória estrogênio-dependente caracterizada pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina. Estimativas sobre o assunto apontam que no mundo 70 milhões de mulheres são acometidas pela patologia, e que se tornou um dos principais motivos de internação por causas ginecológicas nos países industrializados. As mulheres afetadas apresentam qualidade de vida prejudicada devido à dor pélvica crônica e outros sintomas clínicos como dismenorreia, menorragia, dispareunia, disúria e infertilidade (TORRES et al, 2021).



Ademais, Sanjay et al. (2019) relataram que a endometriose não é diagnosticada em uma grande proporção de mulheres afetadas, estimando que 6 a cada 10 mulheres com endometriose não são diagnosticadas, resultando que aproximadamente 6 milhões mulheres norte-americanas podem experimentar a repercussão da endometriose sem o devido tratamento precoce, resultando em um pior prognóstico devido ao processo inflamatório crônico e progressivo.

A clínica diversa da endometriose justifica os números subdiagnosticados, visto que muitas portadoras são assintomáticas ou com sintomas de intensidade e localização diferentes, o que dependerá do grau de acometimento da doença. Contudo, as regiões da superfície peritoneal, dos ovários, do septo retovaginal, do Sistema Nervoso Central, da pleura e do pericárdio são afetadas mais comumente (LIN et al., 2018).

A diversidade das manifestações clínicas e a falta de exame específico para o diagnóstico da endometriose, contribui para os altos números da subnotificação da doença. Apesar disso, muitos pesquisadores consideram como padrão ouro a laparoscopia, para o diagnósticos de endometriose, por ser mais assertiva em estabelecer o resultado tanto em adolescentes quanto em adultos, permitindo dimensionar e analisar a posição correta dos focos de endometriose, o que gera maior confiabilidade quanto à existência da doença na paciente. Além disso, a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética nuclear da pelve também são usadas, já que podem mostrar locais da doença avançada e infiltrativa (MALVEZZI et al., 2019).

O CA 125 é o biomarcador primário usado agora; no entanto, é usado apenas para acompanhamento e não para diagnóstico. Não é sensível nem específico o suficiente para ser usado na triagem. Estudos recentes buscam um biomarcador diagnóstico não invasivo e, como a inflamação é a marca da doença, marcadores inflamatórios podem ser úteis. Eles descobriram que IL-6, IL-10, IL-13 e TNF- α são altamente expressos no líquido peritoneal de pacientes com endometriose. Assim, esses fatores inflamatórios (IL-6, IL-10, IL-13 e TNF- α) podem ser usados como índices de referência essenciais para o diagnóstico de endometriose complicada com infertilidade (RASHEED et al., 2020).



Ainda não existe um tratamento efetivamente curativo para a endometriose devido a sua etiologia incerta, porém algumas técnicas terapêuticas tem-se mostrado efetivas, como medicamentos para diminuir a quantidade de estradiol ou tratamento cirúrgico no foco da doença. A infertilidade associada a endometriose recebe outras alternativas terapêuticas (RASHEED et al., 2020; MALVEZZI et al., 2019).

3.2. MECANISMOS QUE ENVOLVEM A PATOGÊNESE DA ENDOMETRIOSE ASSOCIADA A INFERTILIDADE

Até o momento, poucos mecanismos esclarecem as etapas exatas da endometriose que levam à infertilidade. Ao longo dos anos, a teoria mais reconhecida sobre a etiopatogenia da endometriose foi a da menstruação retrógrada, descrita pela implantação de células endometriais em diferentes localizações peritoneais, células que contornam as trompas de Falópio e se implantam no peritônio, onde o microambiente imune recém-criado auxilia na sobrevivência dessas células (AKHMATOVNA, 2021).

As causas de infertilidade em mulheres com endometriose variam desde distorções anatômicas, devido a aderências teciduais e fibrose resultante, até anormalidades endócrinas e imunológicas (Tabela 1). A heterogeneidade da doença e o possível envolvimento de outros fatores de infertilidade tornam a análise das causas de infertilidade por endometriose muitas vezes complexa e, até o momento, inconclusiva (TOMASSETTI et al., 2018).

Tabela 1: Possíveis explicações biológicas para uma relação causal entre endometriose e infertilidade

Cavidade Pélvica
Alterações inflamatórias crônicas no líquido peritoneal afetando a qualidade do ovo, foliculogênese e função lútea: proliferação de macrófagos e disfunção fagocítica, liberação de fatores pró-inflamatórios e angiogênicos
Alterações no líquido peritoneal que afetam a interação espermatozóide-oócito
Defeitos mecânicos: distorção da anatomia normal das trompas de Falópio dificultando o contato tubo-ovariano
Ovários
Tecido ovariano funcional (reserva ovariana) reduzido por endometriomas e/ou cirurgia
Disfunção ovariana devido a alterações inflamatórias crônicas na pelve
Útero
Receptividade endometrial alterada principalmente devido a alterações inflamatórias crônicas



Cavidade Pélvica

Alterações inflamatórias crônicas no líquido peritoneal afetando a qualidade do ovo, foliculogênese e função lútea: proliferação de macrófagos e disfunção fagocítica, liberação de fatores pró-inflamatórios e angiogênicos

Alterações no líquido peritoneal que afetam a interação espermatozóide-oócito

Defeitos mecânicos: distorção da anatomia normal das trompas de Falópio dificultando o contato tubo-ovariano

Ovários

Produção autócrina de estrogênios e resistência à progesterona

Disperistalse do miométrio causando alteração do transporte útero-tubário

Fatores genéticos

Fonte: Tomassetti et al., 2018; Rasheed et al., 2020.

Ademais, Malvezzi et al. (2019) relataram que em relação à fertilidade feminina, foi sugerido que 30-50% das mulheres diagnosticadas com endometriose são inférteis, com um aumento de até 80% nesses pacientes após a técnicas de reprodução assistida (TRAs). Embora a adenomiose tenha sido considerada uma doença uterina típica, condição identificada em mulheres multíparas com mais de 40 anos, estudos recentes e diagnósticos modernos métodos de imagem têm demonstrado a presença desta doença em mulheres jovens também (MUZII et al., 2021). Em relação a associação com infertilidade e falha reprodutiva, as evidências sugerem que a porcentagem de a prevalência da adenomiose é variável entre 20% e 40% em casos de perda gestacional recorrente, e cerca de 35% foi relatado em falha anterior de TRA (TORRES et al., 2021).

Alterações funcionais e estruturais no endométrio eutópico e miométrio interno são característica da endometriose e adenomiose, essas alterações têm consequências negativas para a fertilidade feminina. A receptividade endometrial alterada em pacientes com endometriose e adenomiose é também ligada a alguns eventos moleculares que estão associados ao processo de implantação e desenvolvimento (LIN et al., 2018). O distúrbio desses processos está associado a uma maior probabilidade de alterações endometriais anormais, expressões moleculares de genes que fazem parte da família de genes homeobox (HOX), bem como outros fatores autócrinos e parácrinos, fatores de crescimento e transcrição, hormônios esteróides, moléculas celulares adesão, mediadores imunológicos e inflamatórios e outros fatores, incluindo contratilidade miometrial (AKHMATOVNA, 2021).



Junto com os avanços tecnológicos, vários novos mecanismos que poderiam explicar essa ligação foram propostas, como anormalidades endócrinas e imunológicas. De um endócrino perspectiva, a maioria das teorias leva em consideração defeitos na foliculogênese e ovulação, como bem como níveis séricos hormonais anormais, como hiperprolactinemia (LIN et al., 2018; MUZII et al., 2021).

Mecanismos relativos às alterações imunológicas se concentram em eventos como fagocitose espermática, embriotoxicidade e com defeitos de implantação que ocorrem devido a alteração em nível molecular (RASHEED et al., 2020). No entanto, vários fatores dificultam os avanços deste domínio de pesquisa devido a questões relacionadas à como a heterogeneidade fenotípico e as maiores taxas de subdiagnóstico em comparação com outras doenças, bem como problemas de gestão devido à falta de indexação e registro minuciosos em um escala nacional e internacional (TORRES et al., 2021).

3.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE ASSOCIADA COM A INFERTILIDADE

A maioria das opções de tratamento médico disponíveis para a endometriose são supressivas em vez de curativas e os sintomas reaparecem quando a medicação é interrompida, portanto, há necessidade de novos desenvolvimentos neste campo. Atualmente existem três opções terapêuticas disponíveis como terapia para a infertilidade associada à endometriose: tratamento clínico, cirurgia e tecnologias adaptadas para reprodução assistida (ALMEIDA et al., 2021; MALVEZZI et al., 2019).

A terapia clínica para pacientes com infertilidade associada à endometriose envolve duas estratégias, com o objetivo principal de melhorar a fertilidade: ou estimulação da ovulação e do processo de desenvolvimento folicular ou supressão do desenvolvimento folicular para gerar amenorreia e inibir o aumento das lesões endometrióticas. Para a indução da ovulação, o citrato de clomifeno tem sido o tratamento mais prescrito, sozinho ou combinado com gonadotrofinas (TOMASSETTI et al., 2018; TORRES et al., 2021).

As opções de tratamento cirúrgico na infertilidade associada à endometriose são laparotomia, laparoscopia ou cirurgia robótica. A intervenção cirúrgica visa remover implantes endometrióticos e restaurar a anatomia pélvica normal na maior extensão



possível. Dados da literatura mostraram que a cirurgia de laparoscopia na endometriose mínima-leve melhora a fertilidade e as taxas de nascidos vivos. Na endometriose moderada a grave, a cirurgia laparoscópica pode tratar aderências pélvicas, mas não há ensaios controlados randomizados suficientes sobre a taxa de gravidez pós-operatória (MUZII et al., 2021; TOMASSETTI et al., 2018).

A TRAs inclui vários métodos de tratamento que combinam a estimulação folicular com o manuseio e preparação de gametas para superar os problemas relacionados à infertilidade. A fertilização in vitro implica que os oócitos sejam extraídos, fertilizados e cultivados em laboratório antes de serem transferidos de volta para o útero. Mesmo com queda da reserva ovariana, estudos mostram que pacientes portadoras de endometriose submetidas a FIV possuem resultados semelhantes das pacientes não portadoras da doença submetidas a mesma técnica, sendo assim, a FIV um tratamento recomendado e com resultados eficazes para pacientes inférteis devido a endometriose (MALVEZZI et al., 2019; ALMEIDA et al., 2021).

Devido aos seus efeitos imunomoduladores e trópicos contra focos de lesões inflamadas, a terapia com células-tronco é uma opção terapêutica atraente para a endometriose como uma opção prospectiva para substituir o endométrio lesionado. No entanto, este tratamento causou controvérsia sobre o envolvimento das células-tronco na patogênese da doença, e necessita de novos estudos para analisar o tratamento (LIN et al., 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos, a pergunta norteadora foi respondida. Mesmo sendo uma patologia de etiologia incerta, sabe-se que a endometriose pode ser responsável diretamente pela infertilidade das mulheres portadoras da doença, por causas multifatoriais, e sendo cada vez mais prevalente na vida da mulher moderna. Sendo assim, faz-se necessário a realização de novos estudos abrangendo protocolos para diagnóstico precoce da doença; com isto teremos um manejo terapêutico mais adequado para tentar conseguir um prognóstico benéfico, assim como melhores resultados em tratamentos para infertilidade nas pacientes com esta patologia.



REFERÊNCIAS

- AKHMATOVNA, J. Z. Current Issues of Infertility Diagnosis and Treatment in Women with Internal Genital Endometriosis, **Journal of Ethics and Governance**, v. 11, n. 5, 2021.
- ALMEIDA, S. C., et al. Reprodução assistida em pacientes inférteis com endometriose. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4524-4536, 2021.
- BAFORT, C., et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 10, n. 3, 2020.
- BAILLEUL, A., et al. Infertility management according to the Endometriosis Fertility Index in patients operated for endometriosis: I What is the optimal time frame? **PLOS ONE**, p.1-11, 2021.
- BORGHESE, B., et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. **Clinical genetics**, v. 91, n. 2, p. 254-264, 2017.
- BRITO, B.T., et al. Infertilidade na endometriose: etiologia e terapêutica. **HU Revista**, v. 43, n. 12, p. 173-178, 2017.
- CARSON, S. A., et al. Diagnosis and Management of Infertility A Review. **JAMA**, v. 326, n. 11, p. 65-76, 2021.
- DONATTI, L., et al. Pacientes com endometriose que utilizam estratégias positivas de enfrentamento apresentam menos depressão, estresse e dor pélvica. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 1, p. 65-70, 2017.
- DUARTE, A. N., et al. A Associação entre endometriose e infertilidade feminina: uma revisão de literatura. **Acta Elit Salutis**, v. 9, n. 7, 2021.
- DUCCINI, E. C., et al. Endometriose: Uma Causa Da Infertilidade Feminina E Seu Tratamento. **Revista Caderno de Medicina**, v. 2, n. 2, p. 46-55, 2019.
- FERRERO, S., et al. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. **Drugs**, v. 78, n. 8, p. 995-1012, 2021.
- GARNICA, A. The Role of the Molecular Genetic Approach in the Pathogenesis of Endometriosis. **Integr. Res. Clin. Pract.**, v. 5, n. 3, 2019.
- LIN Y. H., et al. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2385-2390, 2018.
- MALVEZZI, H., et al. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. **Society for Reproduction and Fertility**, v. 158, n. 22, p. 1-12, 2019.

MUZIL, L, et al. Endometriosis-associated infertility: surgery or IVF? **Minerva Obstetrics and Gynecology**, v. 73, n. 2, p. 226-232, 2021.

RASHEED, H. H. A., et al. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. **Cureus**, v. 12, n. 11, p. 1-10, 2020.

SANJAY, M. D., et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 2, 2019.

TOMÁS, C., et al. Endometriose e infertilidade – onde estamos? **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 13, n. 4, p. 235-2341, 2019.

TOMASSETTI, C., et al. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies, **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 51, n. 3, p. 25-33, 2018.

TORRES, J. I., et al. Endometriosis, difficulties in early diagnosis and female infertility: A review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, 2021.

A FISILOGIA DO PARTO

THE PHYSIOLOGY OF BIRTH

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-32

Amabelle Dellalibera Simões¹
Bárbara Queiroz de Figueiredo²
Itiel Elanã Soares Alencar³
Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha³
Josilene Maria de Sousa⁴
Polianne Rosalve Carvalho¹

¹ Graduandas do curso de Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos.

² Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas.

³ Graduandos do curso de Medicina. Universidade Nilton Lins.

⁴ Graduanda do curso de Medicina. Universidade Federal do Piauí.

⁵ Médica e preceptora do curso de Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas.

RESUMO

O parto consiste em um processo global no qual o feto, a placenta e as membranas fetais são expulsos do trato reprodutor materno. Já o trabalho de parto refere-se às subseqüentes contrações uterinas, que dilatam o colo uterino, de modo a facilitar a saída do feto e da placenta. Os fatores preparatórios para o trabalho de parto geralmente começam a atuar entre 34 e 38 semanas gestacionais. Embora ainda existam incertezas quanto aos desencadeadores do trabalho de parto, sabe-se que diversos hormônios agem direta ou indiretamente como pontapé inicial desse mecanismo fisiológico. Para que o parto aconteça, uma cascata de alterações endócrinas iniciadas pelo cérebro do bebê resulta na ativação de uma variedade de substâncias hormonais e inflamatórias que têm o efeito de coordenar três eventos principais: amadurecimento de sistemas e órgãos fetais essenciais, especialmente os pulmões, para os desafios na vida fora do útero, transformar o colo do útero da mulher em uma estrutura mole e prontamente dilatável e iniciar as contrações do útero que direcionarão o bebê através do canal de parto para que aconteça o nascimento.

Palavras-chave: Parto. Gestação. Obstetrícia. Ocitocina.

ABSTRACT

Delivery is a global process in which the fetus, placenta and fetal membranes are expelled from the maternal reproductive tract. Labor, on the other hand, refers to the subsequent uterine contractions, which dilate the cervix, in order to facilitate the delivery of the fetus and placenta. The preparatory factors for labor usually start to act between 34 and 38 gestational weeks. Although there are still uncertainties regarding the triggers of labor, it is known that several hormones act directly or indirectly to kick-start this physiological mechanism. For birth to take place, a cascade of endocrine changes initiated by the baby's brain results in the activation of a variety of hormonal and inflammatory substances that have the effect of coordinating three main events: maturation of essential fetal systems and organs, especially the lungs, to challenges in life outside the womb, transforming a woman's cervix into a soft, readily dilatable structure, and initiating uterine contractions that will drive the baby through the birth canal for birth to take place.

Keywords: Childbirth. Gestation. Obstetrics. Oxytocin.

1. INTRODUÇÃO

O parto consiste em um processo global no qual o feto, a placenta e as membranas fetais são expulsos do trato reprodutor materno. Já o trabalho de parto refere-se às subseqüentes contrações uterinas, que dilatam o colo uterino, de modo a facilitar a saída do feto e da placenta. Os fatores preparatórios para o trabalho de parto geralmente começam a atuar entre 34 e 38 semanas gestacionais e embora ainda existam incertezas quanto aos desencadeadores do trabalho de parto, sabe-se que diversos hormônios agem direta ou indiretamente como pontapé inicial desse mecanismo fisiológico (ZUGAIB, 2019).

Um dos fatores responsáveis por estimular as contrações uterinas na mãe é uma cadeia de produção de hormônios fetais. Inicialmente, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH placentário) é secretado pelo hipotálamo do feto. Em seguida, esse hormônio ativa a produção de adrenocorticotrofina (ACTH) pela hipófise. Por sua vez, o ACTH estimula a secreção de cortisol pelo córtex da suprarrenal. Finalmente, o cortisol participa na síntese de estrógenos. Assim, a contração do útero dá-se pela atuação de esteroides (LOWDERMILK et al., 2012).

Ademais, a ocitocina também exerce uma atividade importante neste momento, sendo produzida pelo hipotálamo e armazenada na neuro-hipófise que, durante a gestação, também é produzido pela decídua. Assim, ao se ligar a um receptor de membrana nas células miométriais, ativa a formação do trifosfato de inositol, segundo mensageiro, que libera cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático e dessa forma deflagra contrações uterinas. Sua concentração sérica é máxima por volta da 36ª semana de gestação e não declina até o parto. Entretanto, sua eficácia maior ocorre em uma fase mais avançada do trabalho de parto, pois antes do parto é observado um acréscimo dos receptores miométriais de ocitocina (REZENDE et al., 2013).

Aliado a isso, a teoria da gangorra afirma que o parto ocorre em virtude do estiramento miométrial crescente determinado pelo crescimento do concepto. Esse estímulo contínuo que desencadearia o mecanismo regulador básico da distensão e contração miométrial na gestação, dado pela clássica lei de Frank-Starling, em que a distensão excessiva da fibra muscular leva a sua contração reflexa, é inibido pela alta concentração de progesterona que mantém o útero refratário às contrações. Uma vez



que ocorre diminuição da concentração de progesterona, o parto é deflagrado, e a prostaglandina só deflagraria o parto diante de baixas concentrações de progesterona (ZUGAIB, 2019).

Outrossim, a teoria prostaglandínica prevê que as prostaglandinas são produzidas pela decídua, pelo miométrio e pelas membranas fetais, principalmente pelo âmnio. O ácido araquidônico, precursor das prostaglandinas, é liberado pelos fosfolípidos das membranas celulares. O segundo estágio na síntese das prostaglandinas é marcado pela redução/oxidação desse ácido pela ação da enzima COX, sendo a COX-1 produzida durante toda a gravidez, e a COX-2, cuja produção está aumentada em resposta à ação das citocinas e dos fatores de crescimento mais marcadamente no período próximo ao parto. Assim, a COX-2 seria a responsável pela liberação de prostaglandinas pelas membranas fetais (LAWRENCE et al., 2016). Diante de tal explanação, o objetivo deste estudo foi de caracterizar a fisiologia do trabalho de parto, bem como suas principais fases.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, o determinismo fisiológico do trabalho do parto. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de novembro 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "*delivery*", "*mechanism*", "*deciduous*", "*oxytocin*", "*physiology*" e em português: "*parto*", "*mecanismo*", "*decídua*", "*ocitocina*", "*fisiologia*".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2002 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem o tema da pesquisa. A

estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 14 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. FISILOGIA DAS CONTRAÇÕES UTERINAS

A queixa dolorosa relatada pelas pacientes relaciona-se com a contração e resulta da projeção da apresentação fetal contra o segmento inferior e da compressão dos órgãos vizinhos, sendo as contrações com intensidade de 40 a 50 mmHg não identificadas pelas gestantes. Já as fibras miométrias podem ser excitadas, sendo que a resposta uterina a eventos estressantes está relacionada à produção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e é seguida por alterações da contratilidade, por vezes associadas ao trabalho de parto prematuro. Ademais, a capacidade elástica do miométrio é representada pelas características de extensibilidade e retratibilidade. A extensibilidade diz respeito à capacidade de adaptação da parede miometrial às alterações do conteúdo uterino ao longo da gestação e, principalmente, no trabalho de parto (CUNNINGHAM et al., 2021).

A retratibilidade, por outro lado, refere-se à redução abrupta do volume de líquido amniótico (rotura das membranas ovulares), e é seguida pelo encurtamento das fibras contráteis miométrias (com aumento de sua espessura), mantendo-se praticamente inalterado o tônus uterino. Na expulsão fetal, à medida que a apresentação avança pelo canal de parto, a parede uterina, por causa da retratibilidade, mantém-se adaptada sobre o corpo fetal, e após a expulsão do feto, a parede adapta-se sobre a placenta. Depois da dequitação, ainda em razão da retratibilidade, as fibras miométrias comprimem os vasos que as atravessam, garantindo a hemostasia local (que caracteriza clinicamente o chamado “globo vivo de Pinard”). Ademais, a tonicidade é representada pela pressão intrauterinano intervalo de duas contrações e pode estar alterada para mais (hipertonia) ou para menos (hipotonia) (LOWDERNILK et al., 2012).



Outrossim, o útero apresenta atividade contrátil durante toda a gestação. Essas contrações são de dois tipos: de alta frequência e baixa amplitude (tipo A), geralmente localizadas, com frequência de 1 contração/min e intensidade de 2 a 4 mmHg; e de alta amplitude (contrações de Braxton Hicks ou tipo B), cuja intensidade é de 10 a 20 mmHg e se difundem de forma parcial ou total pelo útero. Sua frequência aumenta progressivamente com a evolução da gestação, tendo acréscimo máximo nas quatro semanas que antecedem o parto. Antes de 28 semanas de gestação, elas são quiescentes e, a partir de então, há aumento gradual e coordenado na frequência e na intensidade. Desse modo, o início do trabalho de parto é marcado pela ocorrência de duas contrações a cada 10 minutos, com intensidade de 20 a 40 mmHg (ZUGAIB, 2019).

3.2. ANÁLISE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DAS CONTRAÇÕES UTERINAS

Uma maneira mais simples de avaliar o trabalho uterino durante o parto é por meio da atividade uterina expressa pelo produto entre a intensidade e a frequência de contrações em 10 minutos, cuja unidade de medida é denominada Unidade Montevideu (mmHg/10 minutos). Dessa forma, a análise quantitativa da pressão amniótica avalia as contrações uterinas quanto a sua intensidade e sua frequência em determinado intervalo. O tônus uterino representa a menor pressão entre duas contrações, e a intensidade de cada contração é dada pela elevação que ela determina na pressão amniótica acima do tônus uterino, e a frequência corresponde ao número de contrações no período de 10 minutos (CUNNINGHAM et al., 2021).

As contrações são percebidas pela palpação quando sua intensidade é superior a 10 mmHg. Dessa forma, o início e o fim das ondas contráteis não podem ser percebidos, o que determina uma subquantificação clínica. A duração clínica da contração uterina (em média 70 segundos, podendo variar de 40 a 100 segundos) é mais curta que a duração real (200 segundos). As contrações uterinas tornam-se dolorosas quando a intensidade é superior a 15 mmHg, valor suficiente para dilatar e distender o útero moldando indiretamente o canal de parto, e esse efeito sobre o útero permanece por cerca de 60 segundos, ao menos em sua forma palpável. O tônus uterino é inferior a 10 mmHg. Contudo, em algumas situações patológicas, ele pode ser superior a 30 mmHg, tornando as contrações imperceptíveis. A principal delas é o descolamento



premature da placenta, em que não se observa o tônus uterino de repouso (REZENDE et al., 2013).

3.3. CONTRAÇÕES UTERINAS DURANTE A GESTAÇÃO

Durante a gestação, o miométrio apresenta crescimento constante e, em virtude do bloqueio progesteragênico, há baixa frequência de contrações. Ademais, até por volta de 28 semanas de gestação, as contrações predominantes são as do tipo A, quando, então, as do tipo B tornam-se mais frequentes, atingindo incremento máximo quatro semanas antes do início do trabalho de parto. No entanto, ambos os tipos de contrações estão sujeitos ao bloqueio progesteragênico e essas contrações não são dolorosas, sendo admitido por alguns autores que sua principal função é estimular a circulação fetal. Já o seu efeito sobre a formação e preparo do segmento inferior não está claro. Um fator importante é que o maior incremento do peso fetal se dá a partir de 28 semanas de gestação, o que coincide com a maior frequência das contrações de Braxton Hicks (tipo B) (LAWRENCE et al., 2016).

Nas últimas semanas de gravidez, as contrações de Braxton Hicks apresentam frequência maior e, em consequência disso, ocorrem distensão do segmento inferior do útero e pequeno grau de encurtamento cervical, o que justifica a percepção de diminuição do volume do abdome nessa fase (queda do ventre). Constituem motivo frequente de queixas por parte das gestantes, e a conduta frente à queixas de incômodo por causa dessas contrações é simplesmente a administração de antiespasmódicos (escopolamina, por exemplo) e o repouso relativo. Assim, essas contrações absolutamente fisiológicas devem ser bem distinguidas das contrações dolorosas que de fato modificam o colo, constituindo trabalho de parto. A principal distinção, além da sensação dolorosa, é a ausência de ritmo nas contrações de Braxton Hicks e a sua cessação com a tomada de uterolítico ou com o repouso (ASHEIM et al., 2017).

3.4. CONTRAÇÕES UTERINAS DURANTE O PARTO

O diagnóstico de trabalho de parto se firma diante de contrações uterinas regulares e da modificação cervical progressiva. O início desse trabalho é considerado quando a dilatação atinge 2 cm, estando a atividade uterina compreendida entre 80 e 120 unidades Montevideu. As contrações uterinas se iniciam na parte superior do útero,



local em que são mais intensas, e se propagam com intensidade decrescente pelo corpo do útero até atingir o segmento inferior. A essas três características das contrações uterinas intraparto deu-se o nome de tríplice gradiente descendente. A manutenção desse tríplice gradiente descendente é fundamental para o adequado desenrolar do trabalho de parto. Durante a fase de dilatação, a frequência das contrações uterinas é de 2 a 3 em 10 minutos, com intensidade de aproximadamente 30 mmHg (CUNNINGHAM et al., 2021).

Já no período expulsivo, pode chegar a 5 contrações em 10 minutos, com intensidade de 50 mmHg. Nessa fase, soma-se às contrações uterinas a contração voluntária da musculatura abdominal, denominada puxo, cuja função é aumentar a pressão abdominal e facilitar a expulsão do feto. A cada contração uterina, durante o trabalho de parto, admite-se que sejam impulsionados do território placentário cerca de 300 mL de sangue, determinando aumento do retorno venoso ao coração e consequente incremento do volume ejetado na sístole cardíaca. Soma-se a esse incremento, após a expulsão do feto, a diminuição da pressão exercida pelo útero gravídico sobre a veia cava inferior. Esses fenômenos devem ser observados de forma cuidadosa, sobretudo em pacientes cardiopatas ou com síndromes hipertensivas graves, pois o aumento súbito do retorno venoso pode predispor a quadro de edema pulmonar agudo (GUPTA et al., 2017).

3.5. CONTRAÇÕES UTERINAS NO PUERPÉRIO

Após a expulsão fetal, o útero continua a apresentar contrações rítmicas cuja função é propiciar a dequitação fisiológica. Todavia, essas contrações são indolores e, após duas ou três contrações, a placenta é impelida para o canal de parto. Esse primeiro momento do secundamento constitui o chamado tempo corpóreo e dura entre 6 e 10 minutos. As contrações que ocorrem no puerpério imediato têm como principal função auxiliar a dequitação e a hemostasia (ZUGAIB, 2019).

Esse fenômeno de miotamponamento determina a “laqueadura viva” dos vasos uterinos e faz com que o útero fique devidamente contraído, o que foi denominado “globo de segurança”. Decorridas as primeiras 12 horas após o parto, registra-se uma contração em 10 minutos, e nos dias subsequentes sua intensidade e sua frequência reduzem-se. Vale salientar que, durante as mamadas, a sucção do leite determina a



liberação de ocitocina, o que causa aumento na frequência das contrações e ocasionalmente pode provocar desconforto na puérpera (dor de tortos) (LAWRENCE et al., 2016).

3.6. DETERMINISMO DO PARTO

Na primeira metade da gestação, o útero se expande por hiperplasia e hipertrofia celular, ocorrendo em seguida acomodação da unidade fetoplacentária e crescimento contínuo por estiramento do miométrio. Com a progressão da gravidez, o útero apresenta contrações de dominância não fúndica e então, mais próximo ao parto, há início da dominância fúndica e coordenação das contrações. O processo de amadurecimento cervical que ocorre algumas semanas antes da dominância fúndica envolve diminuição da concentração total de colágeno; alteração da solubilidade do colágeno, dependendo da degradação e também da síntese das fibras de colágeno com estrutura mais fraca, e aumento da colagenólise (LEMOS et al., 2017).

Associada a esta situação, existe uma forte resposta inflamatória caracterizada pela maior concentração de macrófagos, neutrófilos e eosinófilos e pelo aumento de interleucinas (IL-8) e prostaglandinas. A ativação uterina é realizada pelas uterotropinas, cuja principal função é tornar o útero responsivo aos estímulos contráteis determinados pelas uterotoninas. As uterotropinas são representadas pelos receptores da ocitocina, receptores de prostaglandinas, gap junctions, IL (1-beta, 6 e 8) e cicloxigenase (COX). As uterotoninas incluem as prostaglandinas e a ocitocina. Levando em conta o exposto, a gênese do trabalho de parto não pode ser considerada apenas em termos de contratilidade miometrial. Ademais, é preciso incluir as alterações bioquímicas no tecido conjuntivo, que determinam o amadurecimento e o esvaecimento cervical (LOWE, 2002).

3.6.1. PARTURIÇÃO

O parto é caracterizado por contrações das fibras miometriais, cujas principais funções são a dilatação cervical e a expulsão do feto através do canal de parto. Essas contrações são dolorosas, porém, antes do seu início, o útero sofre modificações fisiológicas e bioquímicas locais concomitantes ao aumento da frequência de contrações indolores (contrações de Braxton Hicks), até que o verdadeiro trabalho de parto seja



deflagrado. O processo fisiológico que regula tais modificações não possui um marco bem definido como as fases clínicas do parto, contudo, pode ser dividido em quatro etapas: quiescência (fase 1), ativação (fase 2), estimulação (fase 3) e involução (fase 4) (CUNNINGHAM et al., 2021).

A quiescência (fase 1) é caracterizada por relativa ausência de resposta a agentes que determinam a contratilidade uterina. Ela se inicia com a implantação do zigoto e perdura por quase toda a gestação. Apesar de algumas poucas contrações serem observadas nesse período, elas não modificam a estrutura cervical nem causam dilatação do colo uterino. A ativação (fase 2) prepara o útero e o canal cervical para o trabalho de parto e dura aproximadamente 6 a 8 semanas. Esta preparação determina algumas modificações cervicais e caracteriza-se pela descida do fundo uterino (REZENDE et al., 2013).

A estimulação (fase 3), que pode ser clinicamente dividida em três períodos (dilatação, expulsão e dequitação) e cujo fenômeno mais importante são as contrações uterinas efetivas. Para um adequado trabalho de parto, essas contrações devem apresentar uma frequência regular entre duas e cinco contrações a cada 10 minutos, intensidade de 20 a 60 mmHg (média de 40 mmHg) e duração entre 30 e 90 segundos (média de 60 segundos). Já a involução (fase 4) destaca-se pelo retorno ao estado pré-gravídico (puerpério). Seu início ocorre após a dequitação e é caracterizado por uma contração persistente que promove a involução uterina (GUPTA et al., 2017).

A fase de dilatação, ou primeiro período, inicia-se com as primeiras contrações dolorosas, cuja principal ação é a modificação da cérvix. Assim, esse período começa com as primeiras modificações cervicais e termina com a dilatação completa do colo uterino (10 cm) de modo a permitir a passagem fetal. Essas modificações abrangem dois fenômenos distintos: o esvaecimento cervical e a dilatação propriamente dita. Nas primíparas: primeiro ocorrem o esvaecimento, de cima para baixo, e depois a dilatação do orifício externo; já nas multíparas, são simultâneos (LIAO et al., 2005).

O esvaecimento ou apagamento do canal cervical consiste na incorporação do colo à cavidade uterina, terminando com a formação de um degrau ao centro da abóbada cervical. Esse processo ativo é decorrente de alterações bioquímicas que levam à fragmentação e à redistribuição das fibras de colágeno e à alteração na concentração de glicosaminoglicanas. Próximo ao termo, ocorre aumento de infiltrado inflamatório



no canal cervical decorrente de mudanças locais que promovem a maturação cervical e da lise de fibras de colágeno. Em modelos animais, a colagenólise está sob a influência de prostaglandinas, principalmente da prostaglandina E₂, e de alguns hormônios esteroides placentários (VELHO et al., 2012).

A dilatação do orifício externo do colo tem como principal finalidade ampliar o canal de parto e completar a continuidade entre útero e vagina. À medida que a dilatação cervical progride, surge um espaço entre o polo cefálico e as membranas ovulares (âmnio e cório), no qual ficará coletado o líquido amniótico (bolsa das águas), cuja função é auxiliar as contrações uterinas no deslocamento do istmo. A bolsa das águas se forma no polo inferior do ovo no decorrer do trabalho de parto, e sua rotura causa a saída parcial do seu conteúdo líquido, ocorrendo, via de regra, no período em que a dilatação cervical é maior que 6 cm. Todavia, essa rotura pode ser precoce (no início do trabalho de parto) (SOUZA et al., 2011).

Quando a rotura ocorre contemporânea à expulsão do feto, é denominada “nascimento de feto empelicado”. A dilatação cervical é representada por uma curva sigmoide dividida em fase latente e fase ativa, sendo a última composta de três subdivisões: aceleração: quando velocidade de dilatação começa a modificar-se e a curva eleva, aceleração máxima: quando a dilatação passa de 2 a 3 cm a 8 a 9 cm e desaceleração: que precede a dilatação completa (ROCHA et al., 2009).

A fase latente apresenta como característica contrações mais eficazes (em termos de coordenação e intensidade) sem, contudo, determinar modificações significativas na dilatação cervical. Apesar de ser difícil estabelecer exatamente a duração fisiológica do parto, o tempo é um dos parâmetros mais importantes para identificar alterações na evolução do parto. Assim, de forma geral, a fase latente normalmente dura 8 horas, porém com variações conforme a paridade e mesmo entre gestantes de mesma paridade. A dilatação nessa fase é em torno de 0,35 cm/h, e sua evolução e duração dependem das modificações que ocorrem nas duas semanas que precedem o parto. Outrossim, a fase latente será considerada prolongada quando durar mais que 20 horas em primíparas e mais que 14 em múltíparas (ZUGAIB, 2019).

A fase ativa normalmente se inicia com dilatação cervical de 4 cm e dura em média 6 horas nas primíparas, com velocidade de dilatação 1,2 cm/h, e 3 horas nas múltíparas, com velocidade de dilatação de 1,5 cm/h. Considera-se que ocorreram



mudanças nas características das gestantes (maior índice de massa corporal, idade materna mais elevada no primeiro parto) e também na prática clínica (maior uso de ocitocina e analgesia) (CAUS et al., 2012).

O diagnóstico de trabalho de parto está condicionado à presença de contrações uterinas com ritmo e características peculiares (pelo menos duas em 10 minutos), combinadas a alterações progressivas no colo uterino (esvaecimento e dilatação de pelo menos 2 cm) e à formação da bolsa das águas. Dessa forma, não se deve considerar isoladamente a presença de contrações ou mesmo quantificar a dilatação cervical, mas sim todo o conjunto. Na segunda fase do parto, denominada expulsão ou segundo período, o feto é expelido do útero através do canal de parto por meio da ação conjugada das contrações uterinas e das contrações voluntárias dos músculos abdominais (puxos). Nesse período, ocorre a maioria dos fenômenos mecânicos do parto e o canal de parto é completamente formado, ou seja, o segmento inferior do útero, o canal cervical totalmente dilatado e a vagina formam uma única cavidade (ASHEIM et al., 2017).

O segundo período inicia-se com a dilatação completa e se encerra com a saída do feto. Uma vez completada a dilatação, o útero fica imobilizado pela ação de contenção dos ligamentos largo (lateralmente), redondo (superiormente) e uterossacro (posteriormente); e a resultante de força das contrações miométriais converge sobre o orifício interno do colo uterino, contra o qual a apresentação fetal é impelida (LIAO et al., 2005). A descida do polo cefálico pelo canal de parto é representada por uma curva hiperbólica e compreende duas fases bem definidas: fase pélvica e fase perineal. A fase pélvica caracteriza-se pela dilatação completa do colo uterino e pela apresentação acima do plano +3 de De Lee, enquanto a fase perineal apresenta a cabeça rodada e em um plano inferior a +3 de De Lee. A duração do período de expulsão está condicionada à proporção cefalopélvica e à eficiência contrátil do útero e da musculatura abdominal. Assim, pode durar em média 30 minutos nas multíparas e 60 minutos nas primíparas (LAWRENCE et al., 2016).

É difícil determinar o intervalo máximo de tempo que seria seguro para a duração do segundo período. Avaliam que diante de vitalidade fetal normal o período expulsivo pode se prolongar por um tempo maior e consideram período expulsivo prolongado quando ultrapassa, em primíparas, 3 horas sem analgesia e, em multíparas, 2 horas sem



analgésia. Relatam, ainda, que a duração do segundo estágio teria acréscimo de 1 hora em sua duração caso fosse realizada analgesia epidural (ZUGAIB, 2019).

Nesse período, também chamado de secundamento ou dequitação, o útero expelle a placenta e as membranas (após o nascimento do feto). Seu descolamento ocorre em virtude da diminuição do volume uterino depois da expulsão fetal, associada às contrações uterinas vigorosas e indolores. Há dois tipos clássicos de descolamento, o central (descolamento de Baudelocque-Schultze) e o marginal ou periférico (descolamento de Baudelocque-Duncan), definidos, respectivamente, quando começam no centro ou lateralmente (CUNNINGHAM et al., 2021).

Classicamente, no descolamento central, a primeira face placentária visualizada na rima vulvar é a face fetal e no periférico visualiza-se na rima a face materna. O descolamento central é mais frequente e apresenta sangramento após a dequitação, com formação de hematoma retroplacentário. O descolamento marginal, menos comum, tem escoamento de sangue antes da total expulsão da placenta. A dequitação ocorre entre 10 minutos e 1 hora após o parto. Fisiologicamente, sabe-se que ela deve ocorrer dentro de 20 a, no máximo, 30 minutos. Porém, em 80% dos partos, a dequitação se dá nos primeiros 10 minutos (REZENDE et al., 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fisiologia do parto é complexa, o que dificulta até mesmo o diagnóstico de início do trabalho de parto, e as alterações no colo e na frequência das contrações uterinas são provavelmente os dois sinais clínicos mais usados para avaliar o parto, embora este último não reflita a força do parto. Ademais, controvérsias também persistem sobre qual o melhor meio para se avaliar e quantificar a contratilidade uterina.

REFERÊNCIAS

- ASHEIM, V., et al. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 34, n. 6, p. 1-19, 2017.
- CAUS, E. C. M., et al. O processo de parir assistido pela enfermeira obstétrica no contexto hospitalar: significado para as parturientes. **Escola Anna Nery**, v. 16, n. 1, p. 34-40, 2012.



- CUNNINGHAM, F. G., et al. **Obstetrícia de Williams**, 25ª edição, Editora McGraw, 2021.
- GUPTA, J. K., et al. Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 12, n. 5, p. 1-13, 2017.
- LAWRENCE, A., et al. Maternal positions and mobility during first stage labour. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 39, n. 8, p. 1-25, 2016.
- LEMOS, A., et al. Pushing/bearing down methods for the second stage of labour. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 21, n. 3, p. 1-15, 2017.
- LIAO, J. B., et al. Normal labor: Mechanism and duration. **Obstet Gynecol Clin North AM.**, v. 32, n. 4, p. 145-164, 2005.
- LOWDERMILK, D. L. et al. **Saúde da Mulher e Enfermagem Obstétrica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- LOWE, N. K. The nature of labor pain. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 186, n. 1, p. 16-24, 2002.
- REZENDE, J. M., et al. **Obstetrícia**. 11ª edição, Guanabara Koogan, 2013.
- ROCHA, I. M. S., et al. O partograma como instrumento de análise da assistência ao parto. **Revista Brasileira da Escola de Enfermagem**, v. 43, n. 4, p. 880-889, 2009.
- SOUZA, T. G., et al. A humanização do nascimento: percepção dos profissionais de saúde que atuam na atenção do parto. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 3, p. 479- 486, 2011.
- VELHO, M. B., et al. Vivência do parto normal ou cesáreo: revisão integrativa sobre a percepção das mulheres. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 458-466, 2012.
- ZUGAIB, M. **Obstetrícia**. 4ª edição, Editora Manole, 2019.



DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: DESFECHOS MATERNO-FETAIS E FATORES DE INFLUÊNCIA

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: MATERNAL-FETAL OUTCOMES AND FACTORS OF INFLUENCE

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-33

Aurélia Silva Rodrigues¹
Amabille Dellalibera Simões¹
Bárbara Ferreira de Brito²
Bárbara Queiroz de Figueiredo³
Gabriel Antunes Ribeiro Mendes⁴
Soraya Martins Mendes Vieira¹

¹ Graduandos em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

² Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)

³ Graduandas em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduando em Medicina. Universidade Federal do Piauí (UFPI)

RESUMO

Diabetes mellitus gestacional é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, que deriva em seu início ou primeiro reconhecimento durante a gestação. Hormônios como lactogênio placentário, cortisol e prolactina culminam na redução da atuação da insulina em seus receptores, conseqüentemente, no aumento da produção de insulina em gestantes saudáveis. Todo esse processo pode ocorrer sem prejuízos, mas, em algumas situações, pode oferecer riscos tanto à mãe quanto ao filho, além de que algumas desordens ocasionadas pelo DMG podem acompanhar o indivíduo até durante sua vida adulta. Foi realizada uma pesquisa do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou reconhecer as manifestações fetais e maternas decorrentes do DMG, assim como suas repercussões, fatores protetivos e de agravo. Dentre as complicações fetais e neonatais do DMG, podemos pontuar a hipoglicemia neonatal e macrosomia, além de prematuridade, icterícia, síndrome de angústia respiratória, sepse, maior risco de desenvolver obesidade, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e DM2, hiperbilirrubinemia, síndrome da regressão caudal, policitemia, hipocalcemia, retardo de

crescimento intrauterino, tocotraumatismo e distorcia do ombro. Além disso, para a mãe, pode ocorrer risco maior de hemorragias e maior incidência de partos tipo cesárea. Algumas condições aumentam o risco para o desenvolvimento do diabetes gestacional, como histórico familiar de parente de primeiro grau com diabetes, obesidade ou ganho de peso excessivo na gravidez, idade maior que 25 anos, mulheres com passado de feto morto, malformado ou com macrosomia fetal, mulheres com história de síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão ou uso de corticoide e gestação múltipla.

Palavras-chave: Diabetes mellitus gestacional. Alterações funcionais. Fatores de risco.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus is defined as any degree of glucose intolerance, which derives from its onset or first recognition during pregnancy. Hormones such as placental lactogen, cortisol and prolactin culminate in the reduction of the action of insulin in its receptors, consequently, in the increase of insulin production in healthy pregnant women. This whole process can occur without harm, but in some situations, it can offer risks to both mother



and child, in addition to some disorders caused by GDM can accompany the individual even during his adult life. A research of the type narrative review of the literature was carried out, which sought to recognize the fetal and maternal manifestations resulting from GDM, as well as their repercussions, protective and aggravating factors. Among the fetal and neonatal complications of GDM, we can score neonatal hypoglycemia and macrosomia, as well as prematurity, jaundice, respiratory distress syndrome, sepsis, increased risk of developing obesity, systemic arterial hypertension, metabolic syndrome and DM2, hyperbilirubinemia, caudal regression syndrome, polycythemia, hypocalcemia, intrauterine growth retardation,

tocotraumatism and shoulder distortion. In addition, for the mother, there may be a greater risk of bleeding and a higher incidence of cesarean deliveries. Some conditions increase the risk for the development of gestational diabetes, such as family history of a first-degree relative with diabetes, obesity or excessive weight gain in pregnancy, age greater than 25 years, women with past of dead fetus, malformed or with fetal macrosomia, women with a history of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, hypertension or use of corticosteroids and multiple pregnancy.

Keywords: Gestational diabetes mellitus. Functional changes. Risk factors.

1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica, caracterizada por estado de hiperglicemia resultante de déficit na produção e/ou na ação de insulina. Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, que deriva em seu início ou primeiro reconhecimento durante a gestação. Tal diagnóstico se aplica em todos os casos de estado hiperglicêmico com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para DM, independentemente do uso de insulina ou da persistência após o parto, e não exclui a possibilidade de a intolerância à glicose ter antecedido a gravidez (FEBRASGO, 2019; BOLOGNANI, SOUZA, CALDERON, 2011).

A gestação, fisiologicamente, caracteriza-se pela resistência insulínica. Aliada à intensa mudança nos mecanismos de controle da glicemia em função do consumo de glicose pelo feto, em conjunto, podem contribuir para o surgimento de disfunções glicêmicas, favorecendo o desenvolvimento de DMG. Alguns hormônios como lactogênio placentário, cortisol e prolactina, produzidos pela placenta e outros aumentados pela gestação, culminam na redução da atuação da insulina em seus receptores, conseqüentemente, no aumento da produção de insulina em gestantes saudáveis (OPAS, 2019; FEBRASGO, 2019).

Sabida a alta incidência em gestantes, por fatores fisiológicos, o diagnóstico precoce é a principal ferramenta de controle. É preconizado que, em situações de viabilidade estrutural e financeira, todas as mulheres realizem exame de glicemia de



jejum (até 20 semanas de idade gestacional) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação. Gestantes com glicemia de jejum inferior a 92 mg/dL devem realizar o TOTG com 75g de glicose entre 24 e 28 semanas. Em casos de início de pré-natal tardio (após 20 semanas de idade gestacional), deve-se realizar o TOTG com a maior brevidade possível (FEBRASGO, 2019; FREIRES et al., 2018).

Todo esse processo pode ocorrer sem que haja prejuízos a mãe. Todavia, em algumas situações, pode oferecer riscos tanto à mãe quanto ao feto/neonato, além de que algumas desordens ocasionadas pelo DMG podem acompanhar o indivíduo até durante sua vida adulta. A presente revisão objetiva reconhecer os efeitos materno-fetais do DMG, assim como estabelecer fatores de risco e protetivos para a ocorrência da patologia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, as manifestações fetais e maternas decorrentes do DMG, assim como suas repercussões, fatores protetivos e de agravo. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de julho de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "gestational diabetes", "fetal complications" and "risk factors" e em português: "diabetes gestacional", "complicações fetais" e "fatores de risco".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos e livros originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2017 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não abordassem critérios de inclusão, assim como os artigos que não passaram por processo de avaliação em pares. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as etapas de busca nas bases de dados selecionadas, leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o

assunto, leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 09 materiais para a revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dentre as complicações fetais e neonatais do DMG, podemos pontuar a hipoglicemia neonatal e recém-nascidos grandes para idade gestacional, além de prematuridade, icterícia, síndrome de angústia respiratória, sepse, maior risco de desenvolver obesidade, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e DM2; macrossomia, hiperbilirrubinemia, síndrome da regressão caudal, policitemia, hipocalcemia, retardo de crescimento intrauterino, tocotraumatismo e distorcia do ombro. Serão discutidos, a frente, as consequências mais incidentes.

3.1. MANIFESTAÇÕES MATERNAS

Empiricamente, vê-se que gestantes com DMG apresentam, em sua grande maioria, idades superiores à média gestacional, achado consistente que sugere maior risco de DMG em grávidas com idade avançada. Em relação ao parto, parece existir um risco de ocorrência de cesariana, tanto eletiva, quanto em contexto de urgência, no DMG. A decisão da via de parto, por vezes, leva em consideração os desfechos do parto vaginal, os quais podem se associar macrossomia com distorcia de ombros, lesões do plexo braquial e lacerações graves (MIRANDA et al., 2017). Hipertensão associada à gravidez é a complicação que com mais frequência força o parto pré-termo em mulheres diabéticas. A incidência de hipertensão crônica e gestacional – e especialmente pré-eclâmpsia – é consideravelmente aumentada (CUNNINGHAM, 2021).

Na gestação, o DMG leva ao desenvolvimento de complicações, como distúrbios hipertensivos e ocorrência de polidrâmio. No pós-parto imediato, pode atrasar o início da amamentação e afetar a saúde da mulher e do filho. As mulheres com diagnóstico de DMG na primeira metade da gestação representam um subgrupo de alto risco para aumento das complicações obstétricas e clínicas (OPAS, 2019). Ademais, verifica-se que o trabalho de parto prolongado, as lacerações perineais, a atonia uterina e a hemorragia grave são mais frequentes nessas situações. Além disso, risco de desenvolvimento de Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) se apresenta aumentado em

gestantes com DM prévio e/ou DMG, sendo justificadas como fator de risco para surgimento simultâneo das patologias (SILVA et al., 2019).

As mulheres com DMG apresentam maior chance de recorrência do DMG em gestações futuras e maior risco de desenvolverem DM2 ao longo da vida. Aquelas com obesidade ou as que necessitaram de insulina para o controle glicêmico na gestação têm maior risco de desenvolver DM2 no futuro. A resistência à insulina é a base fisiopatológica tanto do DMG como do DM2 e pode ser abordada com medidas que levam ao aumento da sensibilidade à insulina, como adequação nutricional, exercícios e medicamentos. Essas intervenções reduzem o risco de DM2 em mulheres de alto risco, como naquelas com história pregressa de DMG (FEBRASGO, 2019; OPAS, 2019).

3.2. MANIFESTAÇÕES FETAIS

Dentre os destaques das consequências referentes ao DMG encontra-se a macrossomia, e a explicação para o número aumentado de recém-nascidos grandes, muito comum no DMG, é a hiperglicemia materna, característica do DM, que leva a uma hiperinsulinemia fetal, utilizando mais a glicose e levando a o acúmulo de adipócitos no feto. De fato, o risco mais comumente associado ao DMG não tratado é o crescimento fetal excessivo. Como consequência, o feto desenvolve hiperglicemia e, por ter um pâncreas normal, desenvolve hiperinsulinemia. Esta associação hiperglicemia-hiperinsulinemia estimula o crescimento fetal e a glicose em excesso é armazenada como gordura no feto causando a macrossomia, aumento da deposição de gordura no tórax e no abdome, com consequente maior risco de distocia de ombro, que aumenta os riscos de toco-traumatismos e de intervenções cesarianas (OPAS, 2019; LAGINESTRA et al., 2019).

A hiperinsulinemia fetal parece também ser o fator etiológico do atraso na produção do surfactante pulmonar que leva ao aumento do desconforto respiratório. As complicações neonatais mais graves são a síndrome do desconforto respiratório, a hipoglicemia e a hiperbilirrubinemia. O adequado controle glicêmico na gestação reduz a prevalência dessas complicações neonatais imediatas, transformando um recém-nascido de risco em uma criança de baixo risco (MIRANDA et al., 2017; BERTASI et al., 2018).



As evidências atuais ressaltam que a exposição fetal intrauterina ao DMG se associa a um risco futuro elevado de obesidade, DM2 e doença cardiovascular. O ambiente hiperglicêmico adverso que o feto de mãe com diabetes está exposto na vida intrauterina tem papel crucial no desenvolvimento futuro de doenças. O feto se adapta ao ambiente intrauterino pelas mutações e pelas mudanças na expressão gênica que o preparam para condições similares após o nascimento. Controlar com rigor a glicemia materna elevada, além de reduzir as complicações perinatais a curto prazo, reduzem as chances de a criança desenvolver obesidade, diabetes e alterações do metabolismo lipídico até mesmo antes da adolescência (OPAS, 2019; FEBRASGO, 2019).

Essas graves repercussões maternas e perinatais direcionam para necessidade de otimizar a terapêutica do DMG e a prevenção futura de doenças metabólicas graves, assegurando a saúde da mãe e da criança e diminuindo a epidemia global de DM2 e obesidade.

3.3. FATORES PROTETIVOS E AGRAVANTES DO DMG

Segundo a Febrasgo (2019), algumas condições aumentam o risco para o desenvolvimento do diabetes gestacional, com antecedente de intolerância à glicose ou passado de diabetes gestacional, histórico familiar de parente de primeiro grau com diabetes, obesidade ou ganho de peso excessivo na gravidez, idade maior que 25 anos, mulheres com passado de feto morto, malformado ou com macrossomia fetal, mulheres com história de síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão ou uso de corticoide e gestação múltipla, principalmente. Algumas outras literaturas demonstram que o valor de HbA1C, prematuridade, macrossomia e instabilidade térmica do recém-nascido são fatores preditores de hipoglicemia em neonatos (GOLDMAN, 2018).

Da mesma forma, sabe-se que as gestantes com diagnóstico de DMG que fazem o acompanhamento adequado possuem melhor prognóstico. Essas mulheres devem receber orientações nutricionais com o objetivo de atingir as metas glicêmicas, ganho de peso materno adequado e para prevenir a ocorrência de desfechos fetais e neonatais desfavoráveis. Considerando as deficiências nutricionais observadas na população brasileira, aliada ao aumento significativo da prevalência de sobrepeso, a terapia nutricional baseia-se na avaliação do perfil antropométrico da gestante, dos seus



hábitos alimentares, da acessibilidade aos alimentos, de características alimentares regionais, das suas condições clínicas, socioeconômicas e culturais (OPAS, 2019).

Existem, ainda, terapias associadas eficientes para o quadro. A terapia farmacológica geralmente é recomendada quando o tratamento dietético padrão não mantém níveis constantes de glicose plasmática em jejum < 95 mg/dL ou glicose plasmática pós-prandial de 2 horas < 120 mg/dL. As orientações nutricionais geralmente incluem uma dieta com controle de carboidrato suficiente para manter a normoglicemia e evitar cetose. Em média, isso inclui uma ingestão calórica diária de 30 a 35 kcal/kg. Recomenda-se, ainda, atividade física regular, que incorpora exercícios aeróbicos e de treinamento de força durante a gravidez e estende isso a mulheres com diabetes gestacional. O exercício durante a gravidez em mulheres com diabetes gestacional também reduz os níveis de glicose (CUNNINGHAM, 2021).

A insulina é considerada a terapia-padrão em mulheres com DMG quando os níveis de glicose ideais não podem ser alcançados por meio de nutrição e exercício. Ela não atravessa a placenta, e o controle glicêmico rigoroso normalmente pode ser alcançado. A terapia com insulina costuma ser adicionada se níveis de glicose em jejum que excedem 95 mg/dL persistirem em mulheres com diabetes gestacional. A insulina é o agente de primeira linha preferido para hiperglicemia persistente em mulheres com diabetes gestacional. No Brasil, não há recomendações em protocolos oficiais para uso de hipoglicemiantes orais (CUNNINGHAM, 2021; FEBRASGO, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, sabe-se que inúmeras são as consequências decorrentes da hiperglicemia em gestantes. Podem ser vistas manifestações comuns como macrossomia, prematuridade, hiperinsulinemia e hiperbilirrubinemia, síndrome respiratória e metabólica, assim como consequências a longo prazo, tais como predisposição à obesidade, DM2 e doença cardiovascular. Ademais, a mãe corre riscos acentuados de desenvolver início de trabalho de parto precoce e/ou indução de parto via cesárea, assim como complicações do tipo hemorragia, lacerações e agravos em gestações futuras.



Além disso, é necessário apontar que existem fatores predisponentes ao DMG, e que, conseqüentemente, auxiliam no melhor prognóstico gestacional. Antecedentes pessoais desfavoráveis, histórico familiar, obesidade, sedentarismo, idade avançada, síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão e gestação múltipla podem corroborar a patologia. Dessa maneira, a indicação e a execução eficientes do exercício físico e da dieta equilibrada tendem a manter adequados os índices glicêmicos; caso não aconteça, a introdução da insulina na rotina materna se faz de grande valia, em detrimento aos hipoglicemiantes orais, atualmente, não indicados formalmente como opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

- BERTASI, T. G. O. et al. Diagnóstico de Diabetes Gestacional e possíveis complicações fetais. Rev trab. **Iniciaç. Cient. UNICAMP**, Campinas, SP, n. 26, 2018.
- BOLOGNANI, C. V.; SOUZA, S. S.; CALDERON, I. M. P. Diabetes mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 1, 2011.
- CUNNINGHAM, F. G. **Obstetrícia de Williams**. Grupo A, 2021.
- FEBRASGO. Diabetes Gestacional: Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, **Femina**, v. 47, n. 11, 2019.
- FREIRES, J. D. et al. Diabetes Gestacional E Complicações Fetais/Neonatais. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. 1, 2018.
- GOLDMAN, L. **Goldman-Cecil Medicina**. Grupo GEN, 2018.
- LAGINESTRA, A. J. C. et al. Diabetes mellitus gestacional e complicações fetais e neonatais. **Revista Cadernos de Medicina Unifeso**, v. 2, n. 3, 2019.
- MIRANDA, A. et al. Diabetes Gestacional: Avaliação dos Desfechos Maternos, Fetais e Neonatais. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab**, v. 12, n. 1, p. 36-44, 2017.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2019.
- SILVA, R. R. et al. DESFECHOS MATERNO-FETAIS DE GESTANTES COM E SEM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. **Arq. Catarin Med**, v.48, n. 3, p. 79-92, 2019.

PRINCIPAIS CAUSAS PRÉ-NATAIS, INTRÍNSECAS E EXTRÍNSECAS DO ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR EM INFANTES

MAIN PRENATAL, INTRINSIC AND EXTRINSIC CAUSES OF DELAY IN NEUROPSYCHOMOTOR DEVELOPMENT IN INFANTS

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-34

Bárbara Queiroz de Figueiredo ¹
 Giovana Paula Caetano ¹
 Larissa de Oliveira Rocha ¹
 Maria Fernanda Londe de Lima ¹

¹ Graduandas em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

RESUMO

O desenvolvimento infantil é um processo que vai desde a concepção, envolvendo vários aspectos, desde o crescimento físico, passando pela maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva da criança. Tem como produto tornar a criança competente para responder as suas necessidades e às do seu meio, considerando seu contexto de vida. Fatores extrínsecos como alimentação adequada, estímulos biopsicossociais e atividade física, assim como fatores intrínsecos (genética, sistema neuroendócrino), vão apresentar influências profundas e marcantes tanto no crescimento quanto no desenvolvimento de uma criança. Diversas doenças, sejam elas de natureza carencial (ex.: desnutrição, violência física, psicológica, sexual, negligência), genéticas (ex.: cromossomopatias, mutações variadas), neoplásicas, infecciosas, inflamatórias, podem influenciar negativamente o crescimento e/ou o desenvolvimento. Sob essa perspectiva, o objetivo deste estudo foi de, por meio de revisão narrativa de literatura, responder quais são as principais causas de atraso neuropsicomotor em crianças.

Palavras-chave: Desenvolvimento neuropsicomotor. Crescimento. Infantil.

ABSTRACT

Child development is a process that goes from conception, involving several aspects, from physical growth, through neurological, behavioral, cognitive, social and affective maturation of the child. Its product is to make the child competent to respond to their needs and those of their environment, considering their life context. Extrinsic factors such as adequate nutrition, biopsychosocial stimuli and physical activity, as well as intrinsic factors (genetics, neuroendocrine system), will have profound and marked influences on both the growth and development of a child. Several diseases, whether of a needy nature (e.g. malnutrition, physical, psychological, sexual violence, neglect), genetic (e.g. chromosomal disorders, varied mutations), neoplastic, infectious, inflammatory, can negatively influence growth and/or development. From this perspective, the objective of this study was, through a narrative review of the literature, to answer what are the main causes of neuropsychomotor delay in children.

Keywords: Neuropsychomotor development. Growth. Childish.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Dicionário de Terminologia das Deficiências do Desenvolvimento, atraso no desenvolvimento é uma condição na qual a criança não está se desenvolvendo e/ou não alcança habilidades de acordo com a sequência de estágios pré-determinados. Mas, essa definição não é consensual e a falta de padronização de conceitos gerou divergências entre os profissionais, levando a cenários de uso de uma infinidade de termos, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), retardo mental e atraso no desenvolvimento global, que parecem não ter o mesmo significado, embora muitas vezes sejam usados de maneira semelhante (DORNELAS, DUARTE, MAGALHÃES, 2015).

O desenvolvimento infantil é um processo que vai desde a concepção, envolvendo vários aspectos, desde o crescimento físico, passando pela maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva da criança. Tem como produto tornar a criança competente para responder as suas necessidades e às do seu meio, considerando seu contexto de vida (BRASIL, 2012).

Estima-se que 200 milhões de crianças em todo o mundo, menores de cinco anos, correm o risco de não atingir seu pleno desenvolvimento. A prevalência de atraso no desenvolvimento é amplamente desconhecida, mas dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que 10% da população de qualquer país é composta por indivíduos com algum tipo de deficiência, com uma taxa de 4,5% entre os menores de cinco anos de idade (DORNELAS, DUARTE, MAGALHÃES, 2015). Os problemas no desenvolvimento na criança podem se apresentar de diversas maneiras, como alterações no desenvolvimento motor, na linguagem, na interação pessoal-social, no cognitivo (OPAS, 2005).

No Brasil, houve diminuição da prevalência de crianças com atraso no desenvolvimento, o que se justifica pelos avanços na assistência neonatal, pela ampliação da cobertura de atenção à saúde da criança no primeiro ano de vida e o aumento da condição socioeconômica da população. Porém, esses mesmos fatores têm levado a uma situação paradoxal. A maior sobrevivência dos bebês de risco, principalmente os prematuros, está associada ao aumento da morbidade, como sequelas do neurodesenvolvimento e gera novas demandas para pediatras e demais profissionais de



saúde, bem como estudos sobre as principais etiologias do atraso do DNPM (OPAS, 2005).

A maioria dos estudos classifica os riscos para problemas no desenvolvimento da criança em biológicos e ambientais. Os biológicos são eventos pré, peri e pós-natais que resultam em danos biológicos e que podem aumentar a probabilidade de prejuízo no desenvolvimento. Alguns autores separam dos biológicos os riscos ditos estabelecidos, referindo-se a desordens médicas definidas, especialmente as de origem genética. Como exemplo de riscos estabelecidos estariam os erros inatos do metabolismo, as malformações congênitas, a síndrome de Down, e outras síndromes genéticas. Entre os biológicos estariam a prematuridade, a hipóxia cerebral grave, o kernicterus, as meningites e encefalites, encefalopatias (paralisia cerebral), entre outros (OPAS, 2005).

As experiências adversas de vida ligadas à família, ao meio ambiente e à sociedade são consideradas como riscos ambientais. Entre estes estariam as condições precárias de saúde, a falta de recursos sociais e educacionais, a educação materna, os estresses intrafamiliares, como violência, abuso, maus-tratos e problemas de saúde mental da mãe ou de quem cuida, e as práticas inadequadas de cuidado e educação, dentre outros. Cada vez mais os estudos têm mostrado que os fatores sociais exercem influência significativa no DNPM (OPAS, 2005).

As apresentações clínicas das crianças com problemas no desenvolvimento variam muito, não só no tipo de atraso como também na intensidade deste atraso. Existe ainda aquelas crianças que não apresentam manifestações clínicas de atraso no desenvolvimento, porém devido não terem recebido estímulos adequados, apesar de estarem bem nutridos e sadios, podem não alcançar seu potencial pleno. Por isso, é muito importante não só diagnosticar os desvios, mas também promover o bom desenvolvimento da criança (OPAS, 2005).

Nesse contexto, surge o conceito de vigilância do desenvolvimento, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Graças a políticas específicas de promoção de saúde e à puericultura, que têm como eixo principal o conceito de risco e vulnerabilidade, podendo efetivamente intervir na condição de saúde das crianças. Os avanços nos conhecimentos sobre os fatores envolvidos na produção das doenças e, mais amplamente, do sofrimento, geraram um novo campo de atuação para o profissional de saúde. O objetivo maior é pensar junto com a família da criança que ações podem ser



desenvolvidas para minimizar o efeito das condições adversas que a criança e a família estão vivendo, inclusive relacionadas ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor das crianças (GUSSO; LOPES, 2019). Sob essa perspectiva, o objetivo deste estudo foi de responder quais são as principais causas de atraso neuropsicomotor em crianças.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou responder quais são as principais causas de atraso neuropsicomotor em crianças. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de agosto de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “desenvolvimento neuropsicomotor”, “atrasos”, “pré-natal”, “teratogênese” e “fatores externos”.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2013 a 2022, em inglês, espanhol e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem aspectos envolvidos no atraso do desenvolvimento neuropsicomotor infantil.

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se um conjunto de 15 artigos, dos quais 3 foram excluídos pelos critérios supracitados e 12 foram utilizados para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, em línguas portuguesa, espanhola e inglesa.



3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O crescimento, do ponto de vista biológico, refere-se à alteração da forma, tamanho e funções celulares. Teoricamente, ele deve ser estudado desde o momento da fecundação do óvulo até a velhice, pois o crescimento celular ocorre durante toda a vida de um indivíduo. Entretanto, para a clínica pediátrica, a observação e a avaliação dos padrões de crescimento do momento do nascimento até a adolescência é o que realmente importa, uma vez que o crescimento somático do organismo é interrompido ao término desta última fase (ANDRACA et al., 2018).

É importante definirmos algumas terminologias empregadas em nosso dia a dia. Utilizamos a palavra crescimento para representar o aumento físico. É o processo de aumento da massa corporal; macroscopicamente, é expressão da hiperplasia e hipertrofia celulares. É quantitativo, logo tem que ser avaliado de forma quantitativa: o seu estudo inclui a avaliação de peso e altura da criança ao longo do tempo. O crescimento pode ser considerado um dos indicadores de saúde mais importantes da criança (CAMARGOS et al., 2015).

O termo desenvolvimento refere-se ao ganho de funções, sejam elas as habilidades neuropsicomotoras adquiridas nos primeiros anos de vida, sejam as funções reprodutivas adquiridas durante a puberdade. Citamos como exemplo, o desenvolvimento da conduta motora durante o primeiro ano de vida, a qual transforma o neonato provido apenas de respostas motoras reflexas, em um lactente que se senta, engatinha, adquire postura ortostática e por conseguinte, deambula sem apoio. O desenvolvimento é, portanto, um parâmetro avaliado qualitativamente (ANDRACA et al., 2018).

Fatores extrínsecos como alimentação adequada, estímulos biopsicossociais e atividade física, assim como fatores intrínsecos (genética, sistema neuroendócrino), vão apresentar influências profundas e marcantes tanto no crescimento quanto no desenvolvimento de uma criança. Diversas doenças, sejam elas de natureza carencial (ex.: desnutrição, violência física, psicológica, sexual, negligência), genéticas (ex.: cromossomopatias, mutações variadas), neoplásicas, infecciosas, inflamatórias, podem influenciar negativamente o crescimento e/ou o desenvolvimento (ANDRACA et al., 2018). Estes tópicos serão descritos em detalhes ao longo do texto.



3.1. FATORES PRÉ-NATAIS

O período de crescimento e desenvolvimento mais intenso e transformador ocorre antes do nascimento; é aquele que produz um indivíduo a partir de uma célula-ovo. Cerca de 30% das gravidezes sofrem aborto espontâneo, e a principal causa para isso são as malformações e anomalias cromossômicas. Diversos fatores influenciam positiva ou negativamente o crescimento e desenvolvimento fetal. O primeiro trimestre é o mais vulnerável, pois é aquele no qual a organogênese é mais intensa (BEAR, 2014). São exemplos de fatores negativos, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1: Principais fatores pré-natais que impactam no atraso neuropsicomotor

Desnutrição materna	Risco do recém-nascido com baixo peso
Ingestão de álcool	Risco de síndrome alcóolica fetal, caracterizada por deficiência de crescimento pré e pós-natal, deficiência intelectual, microcefalia, fissuras palpebrais curtas, narinas pequenos, filtro longo e lábio superior fino
Ingestão de anticonvulsivantes	Risco de síndrome da hidantoína fetal, caracterizada por déficit de crescimento pré e pós-fetal, deficiência intelectual, fontanela anterior ampla, hirsutismo, baixa implantação de cabelos, hipertelorismo ocular, ponte nasal achatada e hipoplasia das falanges distais. Ademais, risco da síndrome do Valproato, caracterizada por fronte ampla, epicanto, narinas antevertidas e ponte nasal baixa.
Ingestão de Warfarin	risco de síndrome do warfarin fetal, caracterizada por hipoplasia nasal, microcefalia, hidrocefalia, deficiência intelectual e anomalias ósseas.
Ingestão de Metotrexato	Risco de síndrome do metotrexato fetal, caracterizada por déficit de crescimento fetal, microcefalia, hipoplasia de osso frontal, parietal, temporal e occipital, baixa estatura, mesomelia (encurtamento do antebraço), hipodactilia e sindactilia.

Desnutrição materna	Risco do recém-nascido com baixo peso
Ingestão de ácido retinoico	Risco de embriopatia pelo ácido retinoico, caracterizada por defeitos no SNC (microcefalia, hidrocefalia, erros de migração neuronal e malformação de fossa posterior), microtia ou anotia (ausência ou hipoplasia de pavilhão auricular e conduto auditivo externo) e defeitos cardíacos.
Hipertermia	Estudos em animais mostram que a hipertermia está relacionada a várias malformações. Em humanos, doenças infecciosas (gripe, pielonefrite, faringite estreptocócica) elevando a temperatura acima de 38.9°C por mais de um dia, principalmente no 1º trimestre de gravidez têm sido relacionadas a malformações. Os principais defeitos ocorrem sobre a formação e desenvolvimento do tubo neural, como anencefalia, mielo-meningocele e encefalocele.
Tabagismo	Risco aumentado de baixo peso ao nascimento, baixo comprimento, microcefalia, diminuição do QI e dificuldades de aprendizagem.
Cocaína	Efeitos neurotóxicos e diminuição do fluxo uteroplacentário.

Fonte: Autores, 2022.

O início do desenvolvimento do sistema nervoso começa durante a 3ª semana com o aparecimento da placa neural, um espessamento do ectoderma que progressivamente se fecha para formar o tubo neural, o qual originará as estruturas do Sistema Nervoso Central. Ao longo do tubo neural, forma-se a crista neural, que por sua vez dará origem às estruturas do Sistema Nervoso Periférico. As células do neuroectoderma se diferenciam em neurônios, células endimárias, astrócitos e oligodendrócitos, enquanto as células da micróglia derivam do mesoderma. Ao final da 5ª semana a divisão básica do SNC está completa: prosencéfalo (hemisférios cerebrais e diencéfalo), mesencéfalo e rombencéfalo (cerebelo, ponte e bulbo) (BEAR, 2014).



A mielinização começa no meio da gestação e se completa ao final do 2o ano de vida. Existem dois picos de DNA, pré e pós-natal. O primeiro em torno da 20a semana corresponde à proliferação de neurônios e o segundo em torno do terceiro mês de vida extrauterina corresponde à proliferação da glia. Os processos de aprendizado e memorização são altamente dependentes da plasticidade neural, que é a capacidade de modulação das sinapses de acordo com o estímulo externo (CAMARGOS et al., 2015).

Por volta de três anos de idade os indivíduos possuem cerca de 100 bilhões de neurônios e cada um deles possui em média 15.000 sinapses. Este número de sinapses permanece mais ou menos constante até os dez anos, quando a partir daí, num processo de reorganização e remodelamento dos circuitos sinápticos, ocorre o reforço das redes mais utilizadas, e um enfraquecimento e “poda” das sinapses menos utilizadas (plasticidade neuronal). Portanto, a experiência externa (ambiente) é capaz de influenciar as propriedades físicas do cérebro (EICKMANN, 2013).

3.2. FATORES EXTRÍNSECOS

3.2.1. AMBIENTE

Os estímulos ambientais têm influência tanto no período pré-natal como no pós-natal. A divisão celular do embrião é maior durante as oito primeiras semanas, sendo determinada pelo conteúdo genético do organismo em formação. Este processo pode sofrer influências do meio externo. No período pré-natal, condições como o diabetes materno mal controlado, o uso de algumas drogas, a exposição à irradiação e as infecções congênitas, podem levar a malformações que trazem morbidade ao feto e ao recém-nascido (GALLAHUE, 2013).

Após o nascimento, o meio ambiente também exerce influência significativa. Um exemplo desta afirmativa é a baixa estatura encontrada em crianças com problemas na afetividade e vítimas de violência doméstica. Nesta situação, também conhecida como “baixa estatura de causa psicossocial”, existe não só atraso no crescimento, mas também no desenvolvimento ósseo, neuropsicomotor e emocional. Outro exemplo que nos mostra a importância fundamental do meio externo é a aceleração do crescimento e desenvolvimento em grandes centros urbanos, representada não só por uma estatura mais elevada, como também por uma maturidade biológica alterada (menarca precoce) (GRAMINHA et al., 2017).



É muito provável que estímulos ambientais diversos exerçam influência no sistema límbico e hipotálamo, alterando a fisiologia da secreção hormonal e a sensibilidade dos órgãos efetores (órgãos que sofrem a ação dos hormônios). Sabemos que as doenças intercorrentes, principalmente as crônicas, como estados inflamatórios, cardiopatias e desnutrição, trazem um prejuízo enorme ao crescimento, que não se processa de forma adequada. O próprio efeito da restrição ao leito também leva a distúrbios no balanço proteico e à perda óssea. Apesar de o estresse agudo ser prejudicial ao crescimento, geralmente, após a cura da enfermidade, a criança compensa o déficit transitório no seu ganho em altura (EICKMANN, 2013).

3.2.2. NUTRIÇÃO

A energia derivada das calorias da dieta é aproveitada de forma significativa durante o crescimento e desenvolvimento. No primeiro ano de vida, cerca de 40% da energia é direcionada para este processo, caindo para 20% ao final deste período. Os carboidratos, as proteínas e as gorduras devem ser ofertados de forma balanceada e as necessidades calóricas devem ser obedecidas. Os hidratos de carbono e os lipídios são responsáveis pela maior parte da energia oferecida. A proteína constitui-se em elemento fundamental no crescimento, tendo suas necessidades bastante aumentadas no primeiro ano de vida e infância, e diminuindo gradualmente até a idade adulta. Recomenda-se que cerca de $\frac{1}{2}$ a $\frac{2}{3}$ da proteína ingerida seja de fonte animal (GALLAHUE, 2013).

Os carboidratos têm função quase exclusivamente calórica e representam cerca de 50% ou mais das calorias fornecidas. As gorduras além de fornecerem grande quantidade de energia (1 g = 9 kcal), veiculam vitaminas lipossolúveis (A, D, K e E) e são responsáveis pela sensação de saciedade e sabor da dieta. O ácido linoleico, um ácido graxo essencial (não sintetizado pelo organismo), é fundamental para o crescimento. Em uma criança, a gordura representa cerca de 12% do peso corpóreo. As gorduras são fundamentais para a formação das membranas celulares e para a síntese de hormônios esteroides. Os minerais de maior importância para o crescimento incluem o cálcio, o fósforo e o magnésio (metabolismo ósseo); o potássio, o ferro, importante na hemoglobinação das hemácias e consequente transporte de oxigênio (a anemia é causa de atraso no crescimento); o iodo, importante para função da glândula tireoide,



uma vez que a diminuição da tiroxina e tri-iodotironina leva ao retardo mental e diminuição da velocidade de crescimento. A vitamina C, necessária para a manutenção da substância intercelular do tecido conjuntivo, ossos e dentes, a vitamina A, por regular a atividade osteoblástica e atuar na proliferação do endotélio na zona de ossificação e a vitamina D, por atuar no metabolismo do cálcio e fósforo influenciando na mineralização óssea, são elementos fundamentais, tendo a sua deficiência prolongada um impacto catastrófico no crescimento do indivíduo (GRIZENKO et al., 2020).

3.2.3. ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física é importante no processo do crescimento e desenvolvimento, pois atua beneficiando itens como a velocidade, flexibilidade, equilíbrio, contração e relaxamento muscular, coordenação, além de estimular ou melhorar qualidades biopsicossociais como força de vontade, concentração, coragem, confiança e solidariedade. A prática esportiva promove um avanço na idade óssea em relação à cronológica. As atividades que envolvem competição não devem ser estimuladas sob o risco de aparecimento de desordens osteoarticulares, alterações comportamentais (tiques, enurese), hipertrofia cardíaca, crescimento desigual de membros etc (HALPERN et al., 2014).

Além disso, a criança não possui ainda uma personalidade formada, um controle de sua agressividade e uma estabilidade emocional, que permitam o seu envolvimento com esportes agonísticos (competitivos). Estes estão reservados para os adolescentes com idade óssea (importância fundamental) superior a 14 anos (EICKMANN, 2013).

3.3. FATORES INTRÍNSECOS

O perfil genético de crescimento de um indivíduo envolve dois aspectos: 1) o primeiro se refere à ausência de anormalidades estruturais/numéricas cromossômicas e a ausência de mutações genéticas que venham influenciar negativamente os sistemas de crescimento (sistema osteomioarticular, endócrino, etc); 2) refere-se ao próprio potencial genético determinado pelos genes herdados de pai e mãe, e que nos permite através de uma fórmula matemática (alvo genético) prever a estatura final (HALPERN et al., 2020).



O hipotálamo é o maior centro endocrinológico do organismo. Regula a síntese de peptídeos tróficos da hipófise através de fatores de estimulação ou inibição e por sua vez, a síntese hormonal de todas as glândulas efetoras. São exemplos: o fator de liberação do hormônio do crescimento hipotalâmico (GHRF) estimula a liberação do GH hipofisário; o fator de liberação da corticotrofina hipotalâmico (CRF) libera a corticotrofina (ACTH) hipofisária, que por sua vez estimulará a secreção de cortisol pela glândula suprarrenal; o hormônio liberador de tireotrofina (TRF) libera o TSH hipofisário, e este atua sobre a tireoide estimulando a síntese T4/T3; os fatores de estimulação das gonadotrofinas (LHRF e FSHRF) estimulam a secreção hipofisária de LH e FSH, e assim por diante (LEWIS et al., 2018).

Destaca-se também o importante papel dos neurotransmissores, produzidos pela porção basal mediana do hipotálamo: norepinefrina, dopamina e serotonina. Os neurônios que contêm norepinefrina estimulam a secreção de GHRF, TRF, LHRF e FSHRF e inibem a secreção de CRF. Os neurônios dopaminérgicos inibem a secreção de prolactina e estimulam a síntese de GHRF. A serotonina também estimula a síntese de GHRF. A importância fundamental do hipotálamo para o crescimento é ratificada pela identificação de inúmeras condições patológicas associadas a lesões na glândula, como: hipotireoidismo hipotalâmico, a puberdade precoce, puberdade atrasada, o hipogonadismo hipogonadotrófico, a baixa estatura por déficit ou resistência ao hormônio do crescimento (GH – growth hormone) entre outros (HALPERN et al., 2014).

O GH é sintetizado pela hipófise anterior, de forma pulsátil, principalmente durante a noite nas fases III e IV do sono. Fatores como sono, atividade física, nutrição e esteroides sexuais alteram a secreção de GH. O hormônio de crescimento (GH) exerce seu efeito sobre o crescimento por intermédio dos fatores de crescimento insulina-símile (IGF), principalmente IGF-I e IGF-II. Eles circulam no plasma acoplados a proteínas séricas chamadas IGFbps (ex.: IGFbp3). Os IGFs são sintetizados no fígado, sob estímulo do GH; elas podem ter sua síntese diminuída na presença de desordens hepáticas ou alterações enzimáticas desta via. O IGF-I sérico está diretamente relacionado à secreção de GH, aumentando no seu excesso e diminuindo com a sua deficiência; o IGF-II diminui com a queda do GH, entretanto, não aumenta com seu excesso. O crescimento linear pós-natal é resultado da ação do GH e do IGF-I (MAYER, 2017; MIRANDA et al., 2013).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, é notório que o desenvolvimento neuropsicomotor consiste na aquisição de diversas habilidades progressivas necessárias para a formação do indivíduo nos primeiros anos de vida. Dessa forma, a carência de desenvolvimento dessas capacidades configura um quadro de atraso, que pode ser ocasionado por diversos fatores, como pré-natais, extrínsecos e intrínsecos. As questões que envolvem o período anterior ao nascimento, de maneira geral, proporcionarão defeitos no SNC, baixo peso ao nascer ou déficit no crescimento, o que resultará em consequências futuras para o desenvolvimento e gerar possíveis atrasos neuropsicomotores.

Os fatores extrínsecos, como ambiente, nutrição e atividade física, podem promover alterações no processo de formação se não proporcionarem as condições necessárias para a construção de habilidades plenas. Por fim, os fatores intrínsecos, que envolvem o perfil genético, por meio de anormalidades cromossômicas ou pelos potenciais gerados nos genes, e o funcionamento do sistema endócrino e dos neurotransmissores também estão entre as principais causas do atraso caso não exerçam suas funções dentro dos parâmetros necessários para o desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- ANDRACA, I., et al. Factores de riesgo para el desarrollo psicomotor en lactantes nacidos em óptimas condiciones biológicas. **Rev. Saude Pública**, v. 32, n. 2, p. 138-47. 2018.
- BEAR L. M. Early identification of infants at risk for developmental disabilities. **Pediatr Clin North Am**, v. 51, p. 685-701. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- CAMARGOS, A. C. R., et al. O Desenvolvimento motor na perspectiva dos sistemas dinâmicos. **Temas Sobre Desenvolvimento**, v. 14, n. 82, p. 23-29, 2015.
- DORNELAS, L. F., DUARTE, N. M., MAGALHÃES, L. C. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor: mapa conceitual, definições, usos e limitações do termo. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 88-103, 2015.



- EICKMANN, S. H. **Desenvolvimento Infantil: fatores determinantes e impacto de um programa de estimulação psicossocial**. 2003. Tese (Doutorado em Nutrição) – Universidade, Recife, 2013.
- GALLAHUE, D. L. **Compreendendo o Desenvolvimento Motor: bebês, crianças, adolescentes e adultos**. São Paulo: Phorte Editora, 2013.
- GRAMINHA, S. S. V., et al. Condições Adversas na Vida de Crianças com Atraso no Desenvolvimento. **Med Ribeirão Preto**, v. 30, p. 259-67. 2017.
- GRIZENKO, N., et al. Review of studies of risk and protective factors for psychopathology in children. **Can J Psychiatry**, v. 37, n. 10, p. 711-721. 2020.
- GUSSO, G. D., LOPES, J. M. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade – Princípios, Formação e Prática**. Porto Alegre: ARTMED, 2019.
- HALPERN, R., et al. Influências ambientais na saúde mental da criança. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p. 56-62, 2014.
- HALPERN, R., et al. Fatores de Risco para Suspeita de Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor aos 12 meses de Vida. **Jornal de Pediatria**, v. 76, n. 6, p. 421-428. 2020.
- LEWIS, R. J., et al. Children at risk for emotional disorders: risk and resource dimensions. **Clinical Psychology Review**, v. 8, p. 417-40. 2018.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI**. Washington, D.C.: OPAS, 2005.
- MAYER N. H. Clinicophysilogic Concepts of Spasticity and Motor Dysfunction in Adults with an Upper Motoneuron Lesion. **Muscle & Nerve**, v. 6, n. 4, p. 1-13, 2017.
- MIRANDA, L. P., et al. A Criança e o Adolescente com Problemas do Desenvolvimento no Ambulatório de Pediatria. **J. Pediatr.**, v. 79, n. 4, 2013.



FATORES PRÉ-NATAIS, INTRÍNSECOS E EXTRÍNSECOS QUE PODEM CORROBORAR A GÊNESE DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

PRENATAL, INTRINSIC AND EXTRINSIC FACTORS THAT MAY CORROBORATE THE GENESIS OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER (ASD)

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-35

Bárbara Queiroz de Figueiredo ¹
 Amanda Camargo Vasconcelos ²
 Cynthia Moraes Alvim ³
 Gabriela Vitorino de Amorim ⁴
 Mariana Tainá Oliveira de Freitas ⁵
 Paula Ribeiro Caldas Nogueira Marques ²

¹ Graduandos em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Graduandas em medicina. Centro Universitário Uninovafapi

³ Graduanda em Medicina. Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

⁴ Graduanda em Medicina. Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

⁵ Graduanda em Medicina. Universidade Potiguar (UNP)

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como uma condição comportamental em que o indivíduo apresenta prejuízos ou alterações básicas de comportamento e interação social, dificuldades na comunicação, aquisição verbal e não verbal, alterações cognitivas e presença de comportamentos repetitivos ou estereotipados. Está cada vez mais claro que a genética é a principal responsável pela origem do autismo. Aliado a isso, fatores isolados também podem participar da origem do autismo, e componentes ambientais seriam insultos graves provocados ao cérebro fetal em desenvolvimento durante o período gestacional, bem como fatores gestacionais singulares à progenitora, como a idade avançada dos pais, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, infecção por rubéola e toxoplasmose. O estudo também aborda fatores protetivos, intrínsecos à mãe, como o uso do ácido fólico, vitamina D, zinco, ômega 3 e amamentação materna.

Palavras-chave: TEA. Genética. Teratógenos. Fatores de risco.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a behavioral condition in which the individual presents impairments or basic changes in behavior and social interaction, difficulties in communication, verbal and non-verbal acquisition, cognitive changes and the presence of repetitive or stereotyped behaviors. It is increasingly clear that genetics is primarily responsible for the origin of autism. Allied to this, isolated factors can also participate in the origin of autism, and environmental components would be serious insults to the developing fetal brain during the gestational period, as well as gestational factors unique to the mother, such as advanced age of the parents, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, rubella infection and toxoplasmosis. The study also addresses protective factors, intrinsic to the mother, such as the use of folic acid, vitamin D, zinc, omega 3 and maternal breastfeeding.

Keywords: ASD. Genetics. Teratogens. Risk factors.



1. INTRODUÇÃO

A condição conhecida como transtorno autista, autismo na infância ou autismo infantil, foi inicialmente descrita pelo Dr. Leo Kanner, em 1943, embora provavelmente já tivessem sido observados casos anteriores a esse período. O médico fez relatos de 11 crianças portadoras de “um distúrbio inato do contato afetivo”; ou seja, essas crianças vinham ao mundo sem o interesse habitual nas outras pessoas e no contato com o ambiente social. Mencionou, ainda, que elas exibiam “resistência à mudança” e as identificou como portadoras de uma “insistência nas mesmas coisas”. O termo também foi utilizado para se referir a alguns dos comportamentos típicos vistos com frequência em crianças com autismo, como comportamentos motores aparentemente sem propósito (estereotípias), tais como balanço do corpo, andar na ponta dos pés e sacudir as mãos (VOLKMAR, 2011).

Em seu relato original, Kanner considerava que haviam duas coisas essenciais para um diagnóstico de autismo: primeiro, o isolamento social e, segundo os comportamentos anormais e a insistência nas mesmas coisas. Ademais, ele achava que as crianças com autismo provavelmente tinham inteligência normal, porque elas se saíam muito bem em algumas partes dos testes de inteligência (QI). No entanto, em outras partes, seu desempenho era muito fraco ou elas se recusavam a cooperar e, com o passar do tempo, ficou claro que, de modo geral, muitas crianças com autismo tinham deficiência intelectual (VOLKMAR, 2011; VOLKMAR, 2003).

Além disso, ao descrever a raiz do novo quadro por ele apresentado, o psiquiatra defendeu que o problema central era afetivo, e não cognitivo, além de argumentar que o autismo era inato, o que chamou a atenção da comunidade acadêmica para a possível influência familiar no desencadeamento da síndrome (LIMA, 2014). Na apresentação do perfil dos membros das famílias das crianças por ele estudadas, Kanner descreveu-as como pessoas “inteligentes”, “obsessivas” e “pouco amorosas”, que se dedicavam mais a assuntos de cunho científico e filosófico e atribuíam pouco valor ao convívio com os outros (LOPES, 2017). Posteriormente, ao final da década de 1970, houve consenso de que o autismo era caracterizado por um déficit no desenvolvimento social; déficit na linguagem e em habilidades de comunicação; resistência à mudança ou insistência nas



mesmas coisas (conforme refletido na adesão inflexível a rotinas, maneirismos motores, estereotípias e outras excentricidades comportamentais) e início nos primeiros anos de vida (ARAÚJO et al., 2014).

Hoje, o autismo faz parte dos transtornos globais do desenvolvimento, definido como déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, como na reciprocidade socioemocional (BARBOSA et al., 2020). Além disso, conforme Figueiredo et al., (2021), a Síndrome de Savant, caracterizada por notável grau de genialidade e habilidades relacionadas à memória, principalmente, pode apresentar-se de maneira simultânea ao TEA. Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo rever a bibliografia atual acerca dos possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores (DeCS): em inglês: "*autism*", "*causes*", "*genetics*", "*teratogens*", e em português: "autismo", "causas", "genética", "teratógenos", nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, nos meses de abril a julho de 2021.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2002 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não haviam passado por processo de *Peer-View* e que não abordassem os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos



e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 43 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. FATORES AMBIENTAIS E FÁRMACOS

3.1.1. *POLUENTES E PESTICIDAS*

Um estudo de caso-controle populacional com crianças da Califórnia, o qual avaliou a relação entre viver próximo de áreas agrícolas com uso de pesticidas durante a gravidez, autismo e atraso no desenvolvimento, observou-se que a proximidade residencial nessas áreas foi associada a um risco 60% maior de autismo, principalmente nas exposições do terceiro trimestre de gestação e inalação de clorpirifós no segundo trimestre (SHELTON et al., 2014). Aliado a isso, Fluegge (2016), sugeriu repetidamente que a exposição ao N2O ambiental pode aumentar a suscetibilidade a distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive transtornos do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Uma análise epidemiológica inicial revelou uma associação entre o uso do pesticida glifosato e TDAH, porém, análises posteriores de sensibilidade constataram que a associação provavelmente dependia do nível de urbanização da região e da forte associação específica do glifosato com fertilizantes nitrogenados e emissões presumíveis de N2O (NASCIMENTO et al., 2015).

3.1.2. *METAIS PESADOS*

Segundo estudo de Saghazadeh et al., (2017), vários metais tóxicos representam um risco na etiologia do autismo, em particular o mercúrio e o chumbo, no qual analisaram, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a ligação entre metais tóxicos e autismo em 48 estudos de caso-controle relevantes, medindo os níveis de metais tóxicos (antimônio, arsênio, cádmio, chumbo, manganês, mercúrio, níquel, prata e tálio) no total sangue, plasma, soro, glóbulos vermelhos, cabelo e urina), com concentrações de antimônio no cabelo e chumbo em casos de TEA significativamente mais elevados do que aqueles de indivíduos controle. Os casos de autismo apresentaram

níveis mais elevados de chumbo eritrocitário e mercúrio, bem como níveis mais elevados de chumbo no sangue. As análises de sensibilidade revelaram que os casos de TEA em países desenvolvidos, mas não em países em desenvolvimento, tinham menores concentrações de cádmio no cabelo.

3.1.3. USO DE ÁCIDO VALPRÓICO, TALIDOMIDA E MISOPROSTOL

Compreende-se que um fator de risco para o desenvolvimento do TEA é a teratogenia causada por alguns fármacos durante o desenvolvimento fetal, dentre esses fármacos com capacidade de manifestar o espectro autista encontra-se os seguintes exemplos: a talidomida, o misoprostol e o ácido valpróico (SANTOS, 2015). Em 2005 Miller e colaboradores revisaram o estudo sueco referente às vítimas da talidomida, sendo que entre as 86 pessoas analisadas pelo estudo houve 4 diagnósticos de TEA, outrossim todos expressavam alteração mental de moderada a grave. Também, foi apontado indicações que declaram haver uma combinação entre o uso do fármaco talidomida e o diagnóstico de TEA. Por consequência da teratogenia o fármaco encontra-se em desuso, raramente prescrito, salvo em situações específicas, como hanseníase e mieloma múltiplo (SANCHES et al., 2010).

Já o misoprostol carece de mais estudos para averiguar sua relação com o TEA, uma vez que os principais achados de Santos et al., (2015), indicam a associação do fármaco com um aumento do risco de TEA. Além disso, estudos brasileiros na Universidade Federal de Pernambuco indicam que a análise de 17 pacientes relacionados ao misoprostol, quatro foram diagnosticados com TEA (SANCHES et al., 2010). Por fim, o ácido valpróico é associado tanto a má formação congênita, quanto ao atraso cognitivo. Além disso, foi relatado o achado que analisou uma amostra de 655615 crianças, sendo que 508 foram expostas ao fármaco citado, por conseguinte foi constatado uma razão de probabilidade de 2.9 ($p < 0.05$) referente ao risco de TEA (SANTOS, 2015).

3.2. FATORES PRÉ-NATAIS, PERINATAIS E NEONATAIS

3.2.1. EPILEPSIA

O autismo está associado a epilepsia em aproximadamente 30% dos casos com evidências sugerindo a mesma neurofisiopatologia. O mecanismo comum em ambas



doenças ainda não está bem definido, mas vários defeitos metabólicos têm sido associados a sintomas autistas e epilepsia, com uma prevalência mais elevada do que a encontrada na população geral e incluem: fenilcetonúria, deficiência de adenilsuccinase, deficiência de creatina, deficiência de biotinidase e forma infantil de lipofucsinose ceróide (PEREIRA et al., 2012). Ademais, as anormalidades serotoninérgicas estão presentes tanto no autismo quanto na epilepsia, haja vista que a serotonina desempenha um importante papel neurotrófico durante o desenvolvimento cerebral precoce, e evidências sugerem que as alterações no metabolismo ou transporte de serotonina no período pré-natal e durante o desenvolvimento possam levar a modificações na conectividade talamocortical e intracortical a qual resulta em uma predisposição à epilepsia e autismo (CASANOVA et al., 2002).

3.2.2. OBESIDADE E DIABETES GESTACIONAL

Segundo estudo de Mengying et al., (2016), filhos de mães obesas e diabéticas (diabetes prévio ou gestacional) apresentam uma probabilidade quatro vezes maior de serem diagnosticados com transtorno do espectro autista e deficientes intelectuais, em comparação com aqueles cujas mães não têm nenhuma dessas condições. No entanto, as associações de distúrbios de diabetes materno e índice de massa corporal juntamente com distúrbios psiquiátricos entre os filhos são menos documentadas, especialmente para diabetes tipo 2 (KONG et al., 2020). Além disso, a obesidade materna grave e a dieta rica em gordura podem impactar no neurodesenvolvimento fetal e da prole, por meio de processos que incluem neuroinflamação de baixo grau, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina, sinalização de glicose e leptina, sinalização serotoninérgica e dopaminérgica desregulada, perturbações na plasticidade sináptica e alteração (RIVERA et al., 2015).

O diabetes mellitus gestacional foi associado também a um risco aumentado de transtorno do espectro do autismo, principalmente quando diagnosticado até as 26 semanas de gestação (XIANG, 2018). Além disso, a ativação imune materna durante a gravidez aumenta o risco de desenvolver TEA em crianças devido ao papel das citocinas pró-inflamatórias, autoanticorpos e o papel da microglia ativada durante o desenvolvimento embrionário (VENEGAS, 2019).



3.2.3. PRÉ-ECLÂMPRIA E INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA

A pré-eclâmpsia, doença particularmente grave, também pode estar associada ao transtorno do espectro autista e deficiência cognitiva. A placentação defeituosa se manifesta na mãe como pré-eclâmpsia com dano vascular, inflamação sistêmica aumentada e resistência à insulina; na placenta, como restrição à transferência de oxigênio e nutrientes e estresse oxidativo; e no feto como restrição de crescimento e hipoxemia progressiva. Todos estes são mecanismos potenciais para o comprometimento do neurodesenvolvimento (WALKER et al., 2015).

3.2.4. ESTEROIDES SEXUAIS

Segundo Baron-Cohen et al., (2015), a alta exposição fetal a esteróides sexuais pode contribuir para o risco de TEA, e isso estaria ligado à teoria do autismo do cérebro masculino, que afirma que o autismo pode ser caracterizado como uma variante extrema do fenótipo masculino nos níveis cognitivo e em outros níveis. Além disso, a exposição fetal à testosterona é uma das várias hipóteses que tentam explicar a preponderância masculina dos distúrbios do neurodesenvolvimento, especialmente no TEA (FERRI et al., 2018). A síndrome do ovário policístico (SOP), uma síndrome que afeta pelo menos 5% das mulheres em idade reprodutiva, leva à exposição pré-natal de hormônios sexuais alterados, levando a um padrão de andrógenos elevados em mulheres e foi examinada no contexto de TEA (NANDI et al., 2014).

3.2.5. INFECÇÃO E ATIVAÇÃO IMUNOLÓGICA

De acordo com Meltzer (2017), o acúmulo de evidências sugere que o sistema imunológico e a função imunológica anormal, incluindo inflamação, desregulação de citocinas e autoanticorpos anti-cerebrais, influenciam as trajetórias do autismo, desempenhando um papel em sua etiologia em pelo menos um subconjunto de casos. Além da rubéola, há uma série de outras infecções virais e bacterianas maternas associadas ao risco de TEA. Em particular, a influenza materna apresenta um risco duplo de autismo na prole, enquanto a infecção materna na presença de febre se correlaciona com o risco de TEA. O paradigma de ativação imunológica é sustentado por descobertas de modelos de exposição a autoanticorpos maternos. (ZERBO et al., 2015).



3.2.6. INFECÇÃO POR TOXOPLASMOSE

Mães que foram infectadas pelo vírus da toxoplasmose anteriormente à gravidez correm menor risco de transmissão para o feto, no entanto, recomenda-se que a concepção ocorra pelo menos seis meses após a infecção inicial. Mais raramente, casos de segunda infecção congênita de irmãos são relatados a partir de gestantes que apresentam imunocomprometimento durante a gravidez, tal como a AIDS, ou que realizam tratamento a longo prazo com corticosteroides. Nestas condições de imunossupressão, pode ocorrer uma reativação da doença, que se torna ativa e, assim, favorecendo a infecção congênita (MARTYNOWICZ et al., 2019; HAMPTON, 2015).

Dessa forma, a infecção aguda materna por *T. gondii* durante a gravidez acarreta efeitos negativos sobre o desenvolvimento fetal. As manifestações da infecção congênita variam desde a prematuridade até a morte perinatal ou podem resultar em graves alterações cerebrais e oculares no feto em desenvolvimento. A tríade: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais caracteriza-se por toxoplasmose congênita ativa. No entanto, a maioria das crianças desenvolve manifestações tardias meses após o parto, como convulsões, retardo mental, disfunção motora ou cerebelar (HAMPTON, 2015).

3.2.7. INFECÇÃO POR RUBÉOLA

Por fim, no cenário de agentes infecciosos analisa-se também a rubéola congênita, a qual foi associada ao aumento do risco de TEA em um estudo que avaliou 243 casos e dentre eles 10 crianças foram diagnosticadas com TEA e 8 delas apresentaram uma síndrome parcial com as características autistas (FADDA et al., 2016). Entende-se que por meio dessa infecção ocorra a ativação do sistema imune materno em resposta ao agente infeccioso. Posteriormente alega-se que essa ativação do sistema é capaz de alterar a codificação neurológica e comportamental do feto, representando assim um maior risco para a ocorrência de TEA (SANTOS, 2015), sendo considerado também que as crianças afetadas pela rubéola e sua associação com a etiologia do autismo ocorra em indivíduos geneticamente susceptíveis (FADDA et al., 2016).



3.2.8. IDADE AVANÇADA DOS PAIS E GESTAÇÕES MÚLTIPLAS

A idade avançada dos pais é considerada um dos fatores de risco pré-natais para o diagnóstico de autismo, principalmente quando a idade materna e paterna é superior a 35 anos de idade. De fato, os gametas de pais e mães mais velhos apresentam maior possibilidade de sofrer mutações genéticas e o ambiente uterino é menos favorável em mães mais velhas (WANG et al., 2017). Além disso, segundo estudo de Wu et al., (2016), a idade materna elevada foi associada a um risco aumentado de 41% de autismo, e a idade paterna a um risco aumentado de 55%. Vários fatores genéticos também foram identificados como precursores do TEA, nesse contexto, diversos estudos em gestações múltiplas demonstraram que o diagnóstico do autismo é, muitas vezes, compartilhado entre gêmeos monozigóticos e digizóticos (GUPTA, STATE, 2006).

3.2.9. EXPOSIÇÃO AO TABACO

Fumar expõe o feto em desenvolvimento a muitos riscos, incluindo milhares de produtos químicos potencialmente prejudiciais e privação de oxigênio, causando, coletivamente, mudanças na atividade dos neurotransmissores no cérebro em desenvolvimento. O tabagismo materno pode influenciar o neurodesenvolvimento e o risco de TEA por meio de mecanismos como insuficiência placentária, fluxo sanguíneo reduzido e privação de oxigênio no cérebro, alterações na expressão gênica do cérebro fetal, receptores nicotínicos alterados, alterações persistentes na atividade neurotransmissora e turnover e aumento da testosterona intrauterina (ALBUQUERQUE et al., 2004).

3.2.10. NEUROINFLAMAÇÕES

Segundo estudo de Russo et al., (2017), uma inflamação parece estar por trás da alteração na forma e no funcionamento dos neurônios, indicam os resultados dos experimentos, sendo que as evidências da inflamação vêm da análise dos astrócitos. Essas células fazem bem mais do que preencher o espaço entre os neurônios, controlam a formação de ramificações dos neurônios e regulam a concentração de compostos, como os neurotransmissores, responsáveis pela comunicação química entre as células cerebrais. Além disso, observou-se que os astrócitos gerados a partir de células de crianças com autismo produziam uma quantidade maior de uma molécula inflamatória:



a interleucina 6 (IL-6). Análises anteriores, feitas em tecido cerebral *post mortem*, já haviam associado níveis elevados de IL-6 ao autismo, mas não permitiam saber se as altas concentrações dessa molécula seriam causa ou consequência do problema. Foram relatados alguns casos de evidências patológicas de reações imunológicas, especialmente da resposta imune inata no SNC, como infiltração linfocitária e nódulos microgliais. Crianças autistas podem apresentar anormalidades tanto nas funções imunes humoral como celular, como por exemplo, diminuição da produção de imunoglobulinas ou disfunção de células B, T e natural killers (NK) (RUSSO et al., 2017).

3.3. FATORES GENÉTICOS

A etiologia genética do TEA é sustentada, principalmente, sobre três áreas de evidência: estudos realizados com gêmeos, comparando monozigóticos e dizigóticos; estudos realizados com familiares, comparando a taxa de autismo em parentes de primeiro grau e na população geral, e estudos de síndromes genéticas com diagnóstico de autismo como comorbidade (FRARE et al., 2020). Dessa forma, a arquitetura genética do TEA inclui anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis, variação no número de cópias (CNV) e distúrbios de um único gene, no quais os achados neurológicos estão associados ao autismo (LOUIS et al., 2018).

As anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis abrangem grandes deleções, duplicações e rearranjos equilibrados, responsáveis por 5% dos casos de TEA. Já as CNV contemplam as deleções e duplicações submicroscópicas e podem incluir um ou mais genes, responsáveis por 10 a 20% dos casos de TEA. As CNV mais comuns relacionadas com o autismo são as duplicações 15q11.2-11.3, microdeleções e duplicações recíprocas de 16p11.2 e a duplicação 7q11.23. Os distúrbios de um único gene, responsáveis por 5% dos casos de TEA, seguem um modelo de herança monogênica, estão incluídas nessa categoria alterações no gene MECP2 que causam Síndrome de Rett, a expansão no gene FMR1 que causa X-frágil e as alterações no gene PTEN, associado à macrocrania. Ainda há casos raros de alterações em genes que causam doenças metabólicas relacionadas ao TEA (LOUIS et al., 2018).

Ainda nesse viés, além dos distúrbios genéticos clinicamente identificáveis, há diversos genes de interesse, que causam especificamente ou que aumentam o risco de desenvolvimento do TEA, incluindo neuroligina 3 e 4, neurexina 1, contactina 4, proteína



semelhante associada à contactina 2 e SHANK 3. Além disso, há genes que desempenham papel na neurotransmissão da serotonina, do glutamato e do ácido γ -aminobutírico (GABA) relacionados com o TEA (LOUIS et al., 2018). Assim, as variantes deletérias dos genes associados ao TEA atuam, sobretudo, nas vias biológicas referentes às funções sinápticas, à axonogênese e ao desenvolvimento neuronal, à organização do citoesqueleto, à adesão celular, à migração neuronal, ao remodelamento da cromatina, à proliferação celular e à síntese proteica (SÁNCHEZ, 2017).

Ademais, algumas substâncias foram evidenciadas como protetivas para o desenvolvimento do TEA, como o ácido fólico (AF), que é uma vitamina encontrada principalmente em frutas e verduras, possuindo variadas funções para o corpo humano, sendo uma delas a formação de células do sangue e aumento da imunidade (BARBOSA et al., 2020). A suplementação do AF é constantemente recomendada pelos profissionais de saúde para as gestantes com o propósito de auxiliar no neurodesenvolvimento do feto (LIMA et al., 2020). Para Devilbiss et al., (2017), 50% a 80% dos fatores de risco do TEA não são hereditários, relatando possíveis riscos do TEA com o uso do ácido fólico no início da gravidez e no período do pré-natal. Vertentes como a de Wang et al., (2017) sugerem que a suplementação materna do AF durante a gravidez pode reduzir significativamente o risco de TEA, uma vez que o desenvolvimento neural adequado pode, em suma, favorecer a sanidade do feto em desenvolvimento. Para o abalo da solidez clínica, Gao et al., (2016) traz não só um contraponto no efeito testado, como também um fator de risco quando o AF é utilizado em altas doses.

Além disso, a deficiência gestacional de vitamina D representa, para Santos (2015), possível fator relacionado à incidência do TEA, uma vez que, em análise de períodos delimitados, a deficiência da vitamina foi associada, por Canell (2013), ao TEA, restrição de crescimento intrauterino e diabetes, reforçando hipóteses pela observação. Associado a isso, portanto, a suplementação com vitamina D durante esse período pode ser um dos fatores protetivos ao desenvolvimento do TEA.

Para muitos pesquisadores, o zinco também representa como promissor para o estudo a diminuição da ocorrência do TEA. Kirsten et al., (2015) realizaram estudos com ratos em grupos controle e intervenção com sulfato de zinco e sua exposição gestacional às endotoxinas que se relacionam a déficits cognitivos e comportamentais, consideradas, no estudo, como biomarcadores do TEA. Ao fim da pesquisa, os autores



concluem que a suplementação gestacional com o mineral pode ser efetiva em tais casos de proteção.

Outrossim, a literatura sugere que a suplementação rica em ácidos graxos, como o ômega 3, mostra uma tendência de aumentar o efeito neural (BAUER et al., 2014), o que, conjuntamente ao raciocínio da etiologia do TEA, funcionaria como fator de proteção para tal. Além disso, uma pesquisa suplementou crianças com autismo por 4 semanas com os ácidos graxos do Ômega 3 e relatou que, quando comparados com um grupo de placebo, crianças com autismo suplementadas mostraram melhora significativa na hiperatividade e estereotipia. Relacionando o transtorno do espectro autista com um mecanismo de desmielinização neuronal por déficit de *Insulin-growth factor* (IGF) e assumindo a contribuição epigenética pós-natal, Steinman et al., (2013), sugerem que a amamentação materna será um fator protetor da PEA, por compensar este mesmo déficit de IGF. Schultz et al., (2006), descrevem uma relação positiva com este fator, afirmando que a amamentação materna é um fator protetor.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do conhecimento dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEA, torna-se clara a existência de algumas condições potencialmente evitáveis ou modificáveis, sobre as quais é possível atuar oferecendo informações e recursos às populações mais vulneráveis. Além disso, uma vez identificados fatores causais e/ou influenciadores para o desenvolvimento de autismo, torna-se mais rápido e seguro o diagnóstico desses transtornos, o que permite início rápido de intervenções terapêuticas que garantam um melhor desenvolvimento das crianças autistas, as quais dependem sobremaneira de estímulos. Portanto, fica clara a relevância do presente trabalho e de todos aqueles voltados para essa temática, pois é por meio de informação e conhecimento sobre os TEA que será possível diagnósticos e tratamentos cada vez mais precoces.



REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, C. A., *et al.* Influência do tabagismo materno durante a gravidez em fluxos de sangue da artéria cerebral uterina, umbilical e fetal. **Early Hum Dev.**, v. 80, n. 1, p. 31-42, 2004.
- ARAÚJO, A. C., *et al.* A Nova Classificação Americana para os Transtornos Mentais - o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.
- BARBOSA, D. F. R. *et al.* Uso do ácido fólico no pré-natal e sua associação com o transtorno do espectro autista. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 6, p. 17663-17667, nov./dez. 2020.
- BARON-COHEN, S., *et al.* Atividade esteroidogênica fetal elevada no autismo. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 369-376, 2015.
- BAUER I. *et al.* Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature. **Hum Psychopharmacol.** v. 29, n. 1, p. 8-18, 2014.
- CANELL, J. J. Autism, will vitamin D treat core symptoms?. **Medical Hypotheses**, 2013; (81). 195–198
- CANNELL, J.J. Vitamin D and autism, what's new? **Rev Endocr Metab Disord**, 2017.
- CASANOVA, M. F., *et al.* Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. **Journal of Child Neurology**, v. 17, n. 9, p. 692-695, 2002.
- DEVIBISS, E. A., *et al.* Suplementação nutricional pré-natal e transtornos do espectro do autismo na coorte de jovens de Estocolmo: estudo de coorte de base populacional. **The BMJ**, v. 359, n. 1, p. 1-9, 2017.
- FADDA, G. M., *et al.* **O enigma do autismo**: contribuições sobre a etiologia do transtorno. Psicologia em Estudo, vol. 21, núm. 3, pp. 411- 423. Universidade Estadual de Maringá. Maringá, 2016.
- FERRI, S. L., *et al.* Diferenças sexuais no transtorno do espectro do autismo: uma revisão. **Curr Psychiatry Rep.**, v. 20, n. 9, 2018.
- FIGUEIREDO, B. Q., *et al.* Transtorno do Espectro Autista e Síndrome de Savant: Um paradoxo real entre déficit cognitivo e genialidade. **Research, Society and Development.** v. 10, n. 9, 2021.
- FLUEGGE, K. A exposição ambiental ao gás de efeito estufa, N₂O, contribui para fatores etiológicos em distúrbios do neurodesenvolvimento? Uma mini-revisão das evidências. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 47, n. 1, p. 6-18, 2016.



- FRARE, A. B., *et al.* Aspectos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro autista (TEA). **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 38007-38022, jun. 2020.
- GAO, Y. *et al.* New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children—a systematic review. **PLoS one**, v. 11, n. 11, p. e0165626, 2016.
- GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2006.
- HAMPTON, M. M. Congenital toxoplasmosis: a review. **Neonatal Network**. v. 34, n. 5, p. 274-278, 2015.
- KIRSTEN, T. B. *et al.* Prenatal zinc prevents communication impairments and BDNF disturbance in a rat model of autism induced by prenatal lipopolysaccharide exposure. **Life Sciences**, 2015, 130:12–17
- KONG, L., *et al.* Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 2, 2020.
- LIMA, R. C. A Construção Histórica do Autismo (1943-1983). **Ciências Humanas e Sociais em Revista**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, p.109-123, 2014.
- LIMA, R. M *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 20, n. 3, p. 799-807, 2020.
- LOPES, B. A. Autismo e culpabilização das mães: uma leitura de Leo Kanner e Bruno Bettelheim. **11&13th Women's Worlds Congress (Anais Eletrônicos)**. Florianópolis, 2017.
- LOUIS, E. D., *et al.* **Merritt Tratado de Neurologia**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- MARTYNOWICZ, J., *et al.* Guanabenz reverses a key behavioral change caused by latent toxoplasmosis in mice by reducing neuroinflammation. **Host-Microbe Biology**. v. 10, n. 2, p. 1-15, 2019.
- MELTZER, A., *et al.* O papel do sistema imunológico no transtorno do espectro do autismo. **Neuropsicofarmacologia**, v. 42, n. 1, p. 284-298, 2017.
- MENGYING, L., *et al.* Associação de obesidade materna e diabetes com autismo e outras deficiências de desenvolvimento. **Official Journal of the American Academy of Pediatrics**, v. 137, n. 2, p. 1-12, 2016.
- NANDI, A., *et al.* Polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v. 43, n. 1, p. 132-147, 2014.



- NASCIMENTO, P. S., *et al.* Comportamentos de crianças do espectro do autismo com seus pares no contexto de educação musical. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 21, n. 1, p. 93-110, 2015.
- PEREIRA, A., *et al.* Autismo e epilepsia: modelos e mecanismos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 18, n. 3, p. 92-96, 2012.
- RIBEIRO, S. *et al.* Barriers to early identification of autism in Brazil **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, 352-354, 2017.
- RIVERA, H. M., *et al.* O papel da obesidade materna no risco de doenças neuropsiquiátricas. **Front. Neurosci.**, v. 9, n. 194, 2015.
- RUSSO, F. B., *et al.* Modeling the interplay between neurons and astrocytes in autism using human induced pluripotent stem cells. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 7, p. 569-579, 2017.
- SAGHAZADEH, A., *et al.* A revisão sistemática e a meta-análise ligam o autismo e os metais tóxicos e destaca o impacto do status de desenvolvimento do país: níveis mais elevados de mercúrio e chumbo no sangue e eritrócitos, e antimônio, cádmio, chumbo e mercúrio mais elevados no cabelo. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 79, n. 1, p. 340-368, 2017.
- SANCHES, C. P., *et al.* **Intercorrências perinatais em indivíduos com transtornos invasivos do desenvolvimento: uma revisão.** Universidade Presbiteriana Mackenzie. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, São Paulo, v.10, n.1, p.21-31, 2010.
- SÁNCHEZ, S. M. **Investigação dos efeitos moleculares e celulares de variantes no gene RELN identificadas em um paciente com Transtorno do Espectro Autista.** Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Evolutiva) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- SANTOS, M. A. S. **Perturbação do espectro do autismo: fatores de risco e protetores.** 2015. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto, Porto, 2015.
- SCHULTZ, S. *et al.* Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. **International Breastfeeding Journal**, v. 1, n. 16, 2006.
- SHELTON, J. F., *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. **Environ Health Perspect**, v. 122, n. 10, p. 1103-1109, 2014.



- STEINMAN, G., *et al.* Breastfeeding as a possible deterrent to autism – A clinical perspective. **Medical Hypotheses**, v. 81, n. 6, p. 999-1001, 2013.
- VENEGAS, C. H. Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista. **Revista Chilena de Pediatría**, 2019.
- VOLKMAR, F. R., *et al.* Autism. **The Lancet**, v. 362, n. 1, p. 1133-1141, 2003.
- VOLKMAR, F. R. Understanding the social brain in autism. **Developmental Psychobiology**, v. 53, n. 5, p. 428-434, 2011.
- WALKER, C. K., *et al.* Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 2, p. 154-162, 2015.
- WANG, C., *et al.* Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autismo: a meta-analysis. **Medicine**, 2017.
- WU, S., *et al.* Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scandinavica**, 2016.
- XIANG, A. H. Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in Offspring. **Journal of the American Medical Association**, 2018.
- ZERBO, O., *et al.* Infecção materna durante a gravidez e transtornos do espectro do autismo. **J Autism Dev Disord**. v. 45, n. 1, p. 4015-4025, 2015.



SÍNDROMES METABÓLICAS

ASPECTOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

ASPECTS OF CREATINE SUPPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-36

Anna Júlia Hashizume De Paiva¹
Nathalia Nascimento Consorte¹
Beatriz Tassi Coutinho¹
Mariana Reis Rodrigues dos Santos¹

¹ Graduandas do curso de Medicina. Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT).

RESUMO

O diabetes apresenta uma prevalência mundial de aproximadamente 10,5%, com estimativas crescentes para o ano de 2045, o que justifica a busca por novos instrumentos para o manejo dos pacientes de forma mais eficaz. A suplementação com creatina tem ganhado espaço devido ao extenso número de publicações quanto aos seus efeitos ergogênicos em pessoas saudáveis. Por isso, visto que uma das principais intervenções em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 é a prática de atividade física, a suplementação com creatina poderia entrar como um potencializador desses efeitos, além de, possivelmente, alterar o metabolismo da glicose nesses pacientes por meio do aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana e outros mecanismos. Recentemente, um número escasso de estudos clínicos com pacientes com DM2 têm sido publicado, o que dificulta um consenso sobre a aplicabilidade da creatina nesses pacientes. Entretanto, devido aos resultados já observados, a suplementação com creatina nesses indivíduos assume um papel promissor, que deve ser explorado por mais estudos clínicos, randomizados, duplo cego e placebo controlados nos próximos anos.

Palavras-chave: Creatina. Suplementação. Diabetes Mellitus. Tratamento.

ABSTRACT

Diabetes has a worldwide prevalence of approximately 10.5%, with increasing estimates for the year 2045, which justifies the search for new instruments to manage patients more effectively. Creatine supplementation has gained space due to the extensive number of publications regarding its ergogenic effects in healthy people. Therefore, since one of the main interventions in patients with type 2 Diabetes Mellitus is the practice of physical activity, creatine supplementation could enter as a potentiator of these effects, in addition to possibly altering glucose metabolism in these patients through the increased translocation of GLUT-4 to the membrane and other mechanisms. Recently, a scarce number of clinical studies with T2DM patients have been published, which makes it difficult to reach a consensus on the applicability of creatine in these patients. However, due to the results already observed, creatine supplementation in these individuals assumes a promising role, which should be explored by more clinical, randomized, double-blind and placebo-controlled studies in the coming years.

Keywords: Creatine. Supplementation. Diabetes Mellitus. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), em 2021 haviam 536.6 milhões de pessoas com diabetes, conferindo uma prevalência mundial de 10.5%, já em 2045 estima-se que esse número cresça para 783.2 milhões de pessoas; no Brasil, a prevalência está em torno de 7% a 8.99%. Apesar desses números serem extremamente relevantes, a subnotificação ainda é alta, o que mascara uma condição ainda mais grave, sendo que a proporção de adultos entre 20 a 79 anos não diagnosticados é de 28.8% em países com alta renda, 48.4% em países de média renda e 50.5% em países de baixa renda (IDF, 2021). O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um problema de saúde mundial, sendo que sua prevalência está mais concentrada em pessoas com estilo de vida sedentário e com sobrepeso, de acordo com o Center for Disease Control and Prevention (CDC); no Brasil, além desses parâmetros, observa-se a predominância em mulheres e naqueles com mais de 30 anos (DELPINO & FIGUEIREDO, 2021). Portanto, a DM2 é considerada uma das 10 principais causas de morte por doença não transmissível (SOLIS *et al.*, 2021).

A DM2 é responsável por mais de 90% dos casos de diabetes, tendo como principal causa a secreção de insulina pelas células B pancreáticas prejudicada progressivamente, geralmente com uma condição de resistência à insulina pré-existente, pronunciada nos músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo. Caracteriza-se, então, a DM2, pelo metabolismo desregulado de carboidratos, lipídeos e proteínas, em consequência da secreção de insulina prejudicada ou da resistência à insulina, podendo ambos estarem presentes. O tratamento farmacológico é realizado por diversas classes de fármacos e dispõe de diversos esquemas, porém a mudança dos hábitos de vida é extremamente benéfica, principalmente no período de pré-diabetes, de forma que uma redução do peso corporal de 5-7% pode representar um risco de 29 a 58% reduzido para o desenvolvimento da DM2 em pessoas que já apresentam a tolerância a glicose prejudicada, sendo que, no estágio de pré-diabetes, por meio de mudanças relevantes nos hábitos de vida, o indivíduo pode chegar a não desenvolver o DM2 (DEFRONZO *et al.*, 2015).

Nesse sentido, sabe-se que a creatina, utilizada amplamente por indivíduos saudáveis e atletas, possui diversos efeitos, como aprimoração da síntese de glicogênio,

aumento da performance durante exercícios com máxima contração muscular, melhor tolerância à condição extenuante de treinamento, aumento da massa muscular e adaptações de força durante o treinamento, recuperação muscular melhorada e outros. De acordo com a International Society of Sports Nutrition (ISSN), a suplementação de creatina monohidratada é comprovadamente segura em qualquer idade, em curto e longo prazo, sendo que a ingestão de 30g/dia, durante cinco anos, não mostrou aumento na incidência da disfunção renal em pacientes saudáveis (KREIDER *et al.*, 2017). A creatina endógena, sintetizada no fígado, rins e pâncreas, por meio dos aminoácidos glicina, metionina e arginina está majoritariamente presente no músculo esquelético (95%) e o restante concentra-se em células que exigem rápida demanda de energia (5%), como nos miócitos cardíacos, retina, neurônios e testículos (SOLIS *et al.*, 2021).

Além desses fatores, a creatina tem assumido um papel promissor em diversas situações clínicas, como em desordens neurodegenerativas, no câncer e no controle glicêmico. Já está demonstrado que o efeito da creatina é melhor alcançado com a associação da ingesta junto a carboidratos e, principalmente, com a prática de exercícios físicos regulares (KREIDER *et al.*, 2017). Evidências sugerem que a associação da creatina com exercício físico tem consequências positivas no metabolismo da glicose, tanto em indivíduos saudáveis, como naqueles com resistência à insulina, como os pacientes com DM2 (LEWGOOD *et al.*, 2021).

A introdução da creatina como terapia alternativa para a regressão do pré-diabetes e o controle da DM2 poderia ser facilmente explicada, dado a integração dos mecanismos propostos e visto que a captação muscular de glicose e de creatina são influenciadas por transportadores insulino-dependentes. Porém, um consenso sobre esses efeitos ainda não está totalmente estabelecido, visto que as evidências ainda são insuficientes, principalmente em relação a suplementação de creatina em indivíduos diabéticos, além de não convergirem quanto aos achados, o que justifica a busca e a discussão por atualizações quanto ao potencial efeito da suplementação com creatina na DM2.



2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os efeitos da suplementação com creatina em paciente com Diabetes Mellitus tipo 2?” Nela, observa-se o P: pacientes diabéticos; I: suplementação com creatina; C: grupo placebo; O: alterações nos parâmetros relacionados a DM2.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: creatine, supplementation, diabetes mellitus type 2, glycemic control, safety. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost e Google Scholar.

A busca foi realizada no meses de junho e julho de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em português ou inglês, publicados nos últimos 12 anos (2010 a 2022), que abordassem de alguma maneira parâmetros relacionados a diabetes durante a suplementação de creatina em animais ou humanos e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral, foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou 23 artigos, dos quais foram realizado a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de

inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 9 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 14 artigos para análise final e construção da revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. PAPEL METABÓLICO DA CREATINA NO INDIVÍDUO COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

O DM2 é uma condição em que a resistência à insulina e a secreção de insulina podem estar unicamente ou ambos prejudicados, alguns mecanismos celulares envolvidos nessa disfunção são importantes devido a sua relação com o efeito da creatina. A internalização da glicose sanguínea para dentro das células musculares é dependente de uma cascata que se inicia com a insulina ligando-se a receptores tirosina-quinase, seguido da fosforilação de receptores de insulina (IRSs), da sinalização por fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e culminando na translocação de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4) para a membrana. Ainda assim, outras vias, também estimuladas pela insulina, têm papel fundamental na ativação nuclear e proliferação celular no processo, como as da proteino-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) (DEFRONZO *et al.*, 2015). Alterações nesses mecanismos, como por supressão de P13K, estão associados a resistência à insulina observada na DM2.

A utilização da creatina e seus benefícios ergogênicos em pacientes saudáveis e praticantes de atividade física tem sido extremamente explorada e confirmada cientificamente, esse cenário tem trazido evidências para a utilização da creatina como alternativa terapêutica em diversas patologias (CLARKE *et al.*, 2020). Dessa forma, a ingestão da creatina tem se mostrado extremamente segura em todas as faixas etárias e em diversas condições de saúde, incluindo os pacientes com DM2 (GUALANO *et al.*, 2011b).

Postula-se que, possivelmente, o metabolismo da creatina possa estar alterado em pacientes com DM2, visto que em uma coorte prospectiva com 4735 participantes, durante 7.3 anos, Post *et al.* observaram uma relação positiva entre a maior concentração plasmática de creatina e a incidência de DM2, sobretudo em homens, o



que faz com que, além da implementação da atividade física, a associação dela com a creatina para esses pacientes poderia trazer um efeito sinérgico extremamente interessante (POST *et al.*, 2021). Ademais, mostrou-se que a maior concentração de creatina no meio extracelular, em comparação com o meio intracelular, sugere um estado de energia prejudicado, predispondo a disfunções mitocondriais, um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM2 (POST *et al.*, 2021).

De acordo com seus mecanismos de ação, a creatina poderia atuar no controle glicêmico de três maneiras: por meio da indução da secreção de insulina diretamente nas células beta; por alterações na osmorregulação, já que, pela retenção de água promovida e pela ativação de genes que regulam a osmose, a tumefação de células resultante poderia promover estímulo da síntese de glicogênio hepático e nos músculos, culminando na ativação de células satélites e em aumento de IGF-1 circulante; por aumento da translocação de GLUT-4 para a membrana e, menos pronunciado, da quantidade de GLUT4 (SOLIS *et al.*, 2021). É importante salientar que mesmo os pacientes com DM2 não perdem a capacidade de recrutar GLUT-4 para a membrana por meio do estímulo das atividades físicas, o qual parece acontecer via AMPK, fazendo com que a creatina, seja, desse modo, uma aliada na potencialização desse efeito (LEWGOOD *et al.*, 2021; SOLIS *et al.*, 2021).

Além disso, sabe-se que os indivíduos acometidos pelo DM2 compõe uma parcela da população com elevado risco cardiovascular, já que dentro das complicações da patologia destacam-se as microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética) e as macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e outros) (DEFRONZO *et al.*, 2015). Logo, a saúde vascular, em especial do paciente diabético, deve ser priorizada; é importante salientar que a introdução de atividades físicas também é benéfica para a saúde vascular, sendo que o efeito sinérgico da creatina em conjunto com a prática do exercício físico também foi descrito nesse âmbito (CLARKE *et al.*, 2021).

A integridade dos vasos, que deixa de estar preservada nas doenças cardiovasculares (DCVs), está associada a diversos fatores, como o espessamento arterial, a perda da complacência, a disfunção endotelial, o ambiente inflamado e a acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS). Diante disso, a ação da creatina tem levantado hipóteses benéficas para a saúde vascular, de forma que



sua atuação possa reduzir o estresse oxidativo, contribuir para o sistema antioxidante, reduzir os níveis de homocisteína e reduzir a inflamação crônica ou aguda (CLARKE *et al.*, 2020).

A homocisteína (HCT) é um aminoácido e um subproduto da síntese de creatina, sabe-se que níveis elevados de HCT estão diretamente relacionados com o risco aumentado de diversas DCVs. Considera-se que a suplementação de creatina pouparia processos durante a formação da creatina, especificamente a desmetilação de S-adenosilmetionina, o que reduziria a formação de HCT, diminuindo o risco cardiovascular. Em uma revisão sistemática, a diminuição dos níveis de HCT foi bem observada em ratos, porém não foi tão significativa em humanos que receberam a creatina com fase de carga e fizeram o uso durante 8 semanas (CLARKE *et al.*, 2020; CLARKE *et al.*, 2021). Além disso, o papel da creatina na inflamação, que impacta diretamente na disfunção endotelial, tem se mostrado promissor, visto que em experimento com células endoteliais do pulmão em cultura, a creatina promoveu a estabilidade da membrana suprimindo a permeabilidade induzida por serotonina e H₂O₂, reduziu a adesão de neutrófilos e inibiu a expressão de E-selectinas e da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (CLARKE *et al.*, 2020).

3.2. EVIDÊNCIAS QUANTO AO USO DA CREATINA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

No que tange a eficácia da suplementação com creatina, por mais que todos indivíduos que realizarem sua ingestão irão obter um acréscimo de cerca de 10 a 30% no conteúdo intramuscular de creatina, a presença ou não da atividade física concomitante à suplementação parece ser um fator determinante, tanto em estudos clínicos como em animais. Portanto, em um revisão, Solis *et al.* dividiram os efeitos, analisando as duas condições em animais e em humanos. Apesar de terem sido observados efeitos positivos em ratos em todas as situações, com ou sem a presença de atividade, esses efeitos apresentaram muita divergência e, assim, não foi possível confirmar um padrão (SOLIS *et al.*, 2021). Essa situação, em consonância com outros trabalhos, confirma o efeito espécie específico da ação da creatina no metabolismo animal (PINTO *et al.*, 2016; GUALANO *et al.*, 2011b).



Acerca dos efeitos em humanos, algumas análises clínicas destacam-se no cenário específico da suplementação de creatina em pacientes diabéticos, visto que as evidências clínicas para esse grupo de pacientes ainda é escassa. Primeiramente, Gualano et al. em 2011, confirmaram a segurança da suplementação de creatina, quanto a função renal em pacientes com DM2, por meio de um estudo clínico randomizado, duplo cego e com grupo placebo, com o acompanhamento durante 12 semanas com 25 pessoas, o que abriu ainda mais o leque de possibilidades para o estudo nesses pacientes (GUALANO *et al.*, 2011b). Assim, o mesmo grupo de pesquisadores, em outra análise, por meio da suplementação dos pacientes com 5g/dia, durante 12 semanas, avaliaram os possíveis efeitos da creatina concomitante à prática de atividade física em 25 pacientes com DM2, o que demonstrou uma melhora na translocação de GLUT-4 para a membrana, uma redução significativa dos níveis de HbA1c e uma melhor tolerância a glicose após as refeições (GUALANO *et al.*, 2011a).

Em 2012, Alves et al. em outro estudo clínico, duplo cego, randomizado e placebo controlado, analisaram em pacientes com DM2 não vegetarianos, também com a ingestão de 5g/dia durante 12 semanas, que os níveis de MAPK-alfa tendem a estarem elevados após a suplementação com creatina, evidenciando uma possível relação com essas mudanças em relação a translocação de GLUT-4 e com a redução de Hb1Ac observada (ALVES *et al.*, 2012). Porém, em um estudo realizado em 2019, Oliveira et al. seguindo os mesmos parâmetros de Gualano et al. e Alves et al. não encontraram efeitos positivos nos parâmetros referentes à resistência à insulina, uma das hipóteses para a divergência seria que os pacientes envolvidos no estudo de Oliveira et al. estariam com um padrão de controle glicêmico melhor do que aqueles observados no estudo de Gualano et al, caracterizando um possível efeito teto, já que foi composto por 32 adultos entre 64 e 72 anos, saudáveis e não atletas (OLIVEIRA *et al.*, 2020; SOLIS *et al.*, 2021).

Já em 2021, Delpino & Figueiredo, conduziram a primeira revisão sistemática e meta-análise acerca da suplementação de creatina especificamente nos pacientes diabéticos tipo 2, incluindo estudos que tiveram pelo menos um parâmetro referindo-se ao DM2. Nos nove trabalhos analisados, os quais incluem os acima citados, 56% relataram pelo menos um parâmetro efetivo em relação a diabetes; um dos estudos relatou melhora na tolerância à glicose quando a creatina foi ingerida junto a proteínas; outro estudo com homens saudáveis, combinando a creatina ao exercício físico,

observou uma melhora na tolerância à glicose, porém sem mudanças na sensibilidade à insulina. Contudo, devido a variação das estratégias de administração da creatina e do tempo de uso, os estudos ainda são inconclusivos, e ainda não foram observadas alterações na glicemia de jejum e na resistência à insulina (SOLIS *et al.*, 2021; DELPINO & FIGUEIREDO, 2021).

Em outro relevante estudo baseado em um estudo populacional, Post *et al.* observaram os níveis plasmáticos de creatina em pacientes com DM2, o qual incluiu 4735 participantes, com média idade de 52 anos, durante 7.3 anos, dos quais 235 desenvolveram diabetes. De tal modo, altas concentrações plasmáticas de creatina evidenciaram um risco maior para o desenvolvimento de DM2 em homens, porém não em mulheres. O mesmo estudo traz que a associação pode estar ligada à disfunção mitocondrial, um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM2, para o qual a creatina poderia exercer a função de um biomarcador; a diferença observada entre os sexos pode estar envolvida com o papel protetor dos estrógenos nas funções mitocondriais e no desenvolvimento da resistência à insulina, logo, nos pacientes mais propensos a desenvolver a DM2, os altos níveis de insulina inibindo MAPK estimulariam o transporte renal de creatina, levando a maiores concentrações plasmáticas de creatina (POST *et al.*, 2021; DELPINO & FIGUEIREDO, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benefícios ergogênicos da suplementação com creatina em pacientes saudáveis estão extensamente elucidados pela atual literatura. No que tange aos pacientes diabéticos, os quais concentram-se em idades avançadas, não ativos fisicamente e obesos, especula-se que a creatina traga vantagens sobretudo quando aplicada como um possível potencializador do papel da atividade física no controle da DM2 e na prevenção do seu desenvolvimento, principalmente em pacientes pré-diabéticos, de maneira que alterações no metabolismo da glicose poderiam favorecer um perfil metabólico mais saudável.

Contudo, já que os estudos em animais apresentam grandes discrepâncias junto ao efeito espécie específico, o desenvolvimento de mais acompanhamentos clínicos, randomizados, duplo cego e placebo controlados em pacientes com DM2 são



fundamentais, visto que os existentes apresentam-se escassos para confirmar a aplicabilidade da creatina como terapia adjuvante, além de divergirem quanto ao tempo de suplementação – pressupõe-se que deveria ser proposto mais que 8 semanas -, ao modo de introdução da creatina, ao controle glicêmico dos pacientes e à forma de aplicação das atividades físicas durante o estudo. Portanto, por mais que seja uma intervenção promissora, as evidências ainda impossibilitam conclusões sobre a eficácia da implementação da creatina como uma das alternativas terapêuticas para o DM2.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R. R. C. et al. Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for a AMPK-a?. **Amino Acids**, 43: 1803-1807, 2012.
- CLARKE, H. et al. The Evolving Applications of Creatine Supplementation: Could Creatine Improve Vascular Health ?. **Nutrients**, 12: 2834, 2020.
- CLARKE H.; HICKNER, C. R.; ORMSBEE, J. M. The Potential of Creatine in Vascular Health. **Nutrients**, 13: 857, 2021.
- DEFRONZO, A. R. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews. Disease Primers**, 1: 15019, 2015.
- DELPINO, M. F.; FIGUEIREDO, M. L. Does creatine supplementation improve glycemic control and insulin resistance in healthy and diabetic patients? A Systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition ESPEN**, 47: 128-134, 2021.
- GUALANO, B. et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 43(5): 770-778, 2011a.
- GUALANO, B. et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **European Journal of Applied Physiology**, 111(5): 749-756, 2011b.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 10, 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>
- LEWGOOD, J. et al. Efficacy of Dietary and Supplementation Interventions for Individuals with Type 2 Diabetes. **Nutrients**, 13: 2378, 2021.
- OLIVEIRA, P. L. C. et al. Creatine supplementation does not promote additional effects on inflammation and insulin resistance in older adults: A pilot randomized, double-blind, placebo-controllet trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, 38: 94-98, 2020.

PINTO, L. C. et al. Creatine supplementation and glycemic control: a systematic review. **Amino Acids**, 48(9): 2103-2129, 2016.

POST, A. *et al.* Plasma creatine and incident type 2 diabetes in a general population-based cohort: The PREVEND study. **Clinical Endocrinology**, 94(4): 563-574, 2021.

SOLIS, Y. M.; ARTIOLI, G. G.; GUALANO, B. Potential of Creatine in Glucose Management and Diabetes. **Nutrients**, 13(2): 570, 2021.

KREIDER, B. R. et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, 14:18, 2017.

COMPLICAÇÕES PÓS-CIRÚRGICAS DO BY-PASS GÁSTRICO

POST-SURGICAL COMPLICATIONS OF GASTRIC BY-PASS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-37

Cynthia Moraes Alvim¹
Bárbara Queiroz de Figueiredo²
Eduardo Batista de Carvalho¹
Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha³
Jonathan Almeida Moura⁴
Maria Jacilene de Araújo Gomes¹

¹ Graduandos em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

² Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

³ Graduando em Medicina pela Universidade Nilton Lins

⁴ Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte

RESUMO

O by-pass gástrico trata-se de um procedimento que revolucionou a história da cirurgia bariátrica, sendo o mais utilizado atualmente e considerado o padrão ouro nesse sentido, sendo apontada como um excelente tratamento para alcançar a perda de peso de forma adequada e durável, com elevada taxa de sucesso e pequena taxa de efeitos adversos e complicações. Apesar de bem documentada sua segurança, várias complicações podem ocorrer com diferentes graus de morbidade e mortalidade. Há complicações e riscos relacionados com a realização de tal procedimento, como seroma, hérnia incisional, deiscência profunda, hematoma, infecção, fístula, deficiências nutricionais e colelitíase. Há locais com possibilidade aumentada para ocorrência de vazamento, como a linha de grampeamento da bolsa gástrica, e há fatores racionados com maior incidência de problemas adversos, tais como idade avançada, presença de diversas comorbidades, permanência hospitalar por tempo prolongado, IMC elevado e sexo feminino. Assim, para que as futuras complicações sejam amenizadas, cabe ao cirurgião se alertar para os locais mais suscetíveis a complicações, avaliar os riscos e benefícios individuais de cada paciente, analisando se a cirurgia é indicada ou não, assim como analisar os fatores de riscos, utilizando ferramentas como o BASIC e a ASA.

Palavras-chave: Bypass gástrico. Cirurgia bariátrica. Complicações pós operatórias. Laparotomia

ABSTRACT

Gastric bypass is a procedure that revolutionized the history of bariatric surgery, being the most used today and considered the gold standard in this sense, being considered an excellent treatment to achieve weight loss in an adequate and durable way, with a high success rate and a low rate of adverse effects and complications. Despite its well-documented safety, several complications can occur with different degrees of morbidity and mortality. There are complications and risks related to performing such a procedure, such as seroma, incisional hernia, deep dehiscence, hematoma, infection, fistula, nutritional deficiencies and cholelithiasis. There are places with an increased possibility for leakage, such as the gastric pouch stapling line, and there are rational factors with a higher incidence of adverse problems, such as advanced age, presence of several comorbidities, prolonged hospital stay, high BMI and sex. feminine. Thus, in order for future complications to be mitigated, it is up to the surgeon to alert himself to the places most susceptible to complications, to evaluate the individual risks and benefits of each patient, analyzing whether surgery is indicated or not, as well as analyzing the risk factors, using tools such as BASIC and ASA.

Keywords: Gastric bypass. Bariatric surgery. Post operative complications. Laparotomy

1. INTRODUÇÃO

O by-pass gástrico trata-se de um procedimento que revolucionou a história da cirurgia bariátrica, sendo o mais utilizado atualmente e considerado o padrão ouro nesse sentido (RIBEIRO, 2008; ACQUAFRESCA, 2015). Ele é o tratamento mais efetivo, com indicação cirúrgica regulamentada, para pacientes obesos com desenvolvimento de diversas desordens metabólicas e patologias associadas, as quais causam uma série de repercussões negativas sob o organismo. Sendo apontada como um excelente tratamento para alcançar a perda de peso de forma adequada e durável, com elevada taxa de sucesso e pequena taxa de efeitos adversos e complicações (SANTOS, 2015).

A técnica consiste em criar uma pequena bolsa gástrica que exclui o fundo gástrico (componente restritivo), e uma anastomose gastro-jejunal em Y de Roux, de forma a fazer by-pass do estômago excluído, intestino delgado proximal e duodeno; e criar um canal alimentar de 100 cm e um canal biliopancreático de 100 cm (NORA et al, 2016). Uma alça alimentar de Roux-en-Y é criada através da divisão do jejuno 50 cm abaixo do ligamento duodeno-jejunal. Em seguida, ela é medida e uma jejunojejunostomia mecânica laterolateral é criada a 150 cm abaixo da gastrojejunoanastomose (PALERMO et al, 2015).

Sua ação sob o controle da obesidade se dá por dois mecanismos: restrição e redução da absorção. A restrição é gerada pela exérese do estômago proximal, reduzindo o seu volume, e pela criação de uma bolsa de cerca de 10 a 25 ml, excluindo o restante do estômago. A redução da absorção se dá através da divisão do intestino delgado, formando uma alça alimentar (alça de Roux) e outra biliopancreática (PALERMO et al, 2015). Dessa forma, exerce eficácia no tratamento e remissão clínica de várias patologias associadas, incluindo a SM e DMII, motivos pelos quais tornou-se o tratamento recomendado pelo National Institutes of Health nos doentes com antecedentes de falência da terapêutica convencional (MADAN et al, 2006).

Apesar de bem documentada sua segurança, várias complicações podem ocorrer com diferentes graus de morbidade e mortalidade (AHMED et al., 2007). Essas complicações, principalmente sob técnica laparotômica, incluem: fístula na linha de grampeamento, sangramento gastrointestinal (BERTUCCI et al., 2005), obstrução intestinal, estenose de anastomose, ulceração marginal e fístula gastrogástrica (BACKER



et al., 2006) e, ainda, incorreta reconstrução da alça em Roux, embora menos comum (AHMED et al., 2009). Visto isso, o objetivo deste estudo foi evidenciar as principais complicações cirúrgicas do by-pass gástrico, principalmente relacionadas à via laparotômica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou analisar as principais complicações cirúrgicas do bypass gástrico, principalmente relacionadas à via laparotômica. A seleção dos estudos foi feita no mês de abril do ano de 2022 por meio do levantamento de publicações indexadas nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed MEDLINE). Os descritores foram selecionados com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e organizados com operadores booleanos da seguinte maneira: *“complications” OR “postoperative complication” AND “gastric bypass”* e *“complications” OR “postoperative complication” AND “bariatric surgery”*.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais publicados no período de 2015 a 2022, nos idiomas inglês e português, sem restrições de localizações, disponíveis na íntegra de forma online e que abordem o conteúdo integral ou parcialmente. Como critérios de exclusão eliminaram-se artigos não relacionados à temática, complicações cirúrgicas do bypass gástrico, e que não estivessem disponíveis na íntegra de forma online nos idiomas inglês e português. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados preestabelecidas, leitura do título e do resumo de todos os artigos selecionados, exclusão dos artigos que não contemplaram os critérios de inclusão e leitura crítica e na íntegra dos artigos elegidos. Dessa forma, após leitura criteriosa, dentre os 20 artigos selecionadas, 10 não foram utilizados por não atenderem aos critérios de inclusão. Assim, totalizaram-se 10 artigos científicos para a revisão integrativa de literatura, com os descritores apresentados acima

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A cirurgia bariátrica é um procedimento de elevada eficácia na perda de peso e por conseguinte, controle da obesidade. Nesse viés, devido ao fato de a obesidade ser associada a diversas complicações orgânicas e do âmbito psicoemocional a cirurgia bariátrica evidencia uma maneira de tratamento e prevenção desses fatores, sendo considerada apenas uma parte do tratamento integral desse paciente. É um tratamento bastante utilizado e considerado de grande eficácia para a mudança da condição atual dos pacientes e consequente melhora na qualidade de vida (LEE et al., 2019).

Basicamente existem 3 critérios para indicação da cirurgia bariátrica. O primeiro deles é relacionado ao Índice de Massa Corporal (IMC) do paciente, este deve ser maior ou igual a 40 kg/m² ou maior que 35kg/m² associado a comorbidades específicas, doenças agravadas pela obesidade ou que são consequência direta desse quadro. O segundo critério diz respeito à idade do paciente, sendo a cirurgia mais indicada para pacientes com idade entre 18 e 65 anos e àqueles fora dessa faixa etária devem ser avaliados individualizando os potenciais riscos e benefícios. Por fim, para que seja indicada a CB, o paciente deve ter pelo menos 2 anos de tentativa de tratamento clínico, sendo este considerado insatisfatório (LOPES et al., 2020).

Em relação as técnicas, dentre as opções cirúrgicas para o controle da obesidade temos o Sleeve ou Gastrectomia Vertical, Derivação Biliopancreática, Banda Gástrica e Bypass em Y de Roux. Relacionado a isso, a opção cirúrgica de estudo desse presente trabalho, o by-pass gástrico, é o procedimento mais realizado no mundo e o Brasil segue esse mesmo padrão. Entretanto, mesmo com sua ampla difusão nas cirurgias e frequência elevada de pacientes adeptos, essa técnica não é isenta de riscos e complicações e meios são necessários para evitar os potenciais riscos à vida do paciente após a realização de determinado procedimento (WRZESINSKI et al., 2015).

Em uma análise do quadro geral de possíveis complicações e do risco-benefício a cirurgia bariátrica apresenta especificidades de acordo com o perfil do paciente, entretanto, no panorama geral apresenta baixa mortalidade. Os principais fatores que podem relacionar-se à um aumento das complicações e frequência maior dos pacientes em emergência são: Presença de diversas comorbidades, tipo de operação, permanência por um período extenso em hospitais, sexo feminino e idade (LIM et al.,



2018). Para que ocorra um bom prognóstico algumas ações são consideradas de suma importância para evitar futuros problemas para o paciente. Em primeiro plano está o uso da técnica cirúrgica correta, evidenciada pela abordagem de acordo com o perfil do paciente, escolha do material correto (tamanho e tipo dos grampos), reforço da linha grampeada e tomar os cuidados adequados para evitar anastomoses, testando possíveis local de vazamento (MALA et al., 2018).

Relacionado ao que foi dito anteriormente, existem locais com uma possibilidade aumentada para ocorrência desses vazamentos e que merecem uma atenção redobrada após o procedimento de By-pass Gástrico. Como principais exemplos de regiões mais suscetíveis a futuras complicações tem-se a linha de grampeamento da bolsa gástrica, o local onde foi realizada a anastomose gastrojejunal, o estômago excluído e a linha gástrica de grampos remanescentes. Devido a isso, o cirurgião responsável deve atentar-se a esses locais e realizar um acompanhamento minucioso (ACQUAFRESCA et al., 2015).

Um estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), analisou 197 pacientes submetidos às cirurgias bariátricas e as complicações mais evidenciadas no sítio cirúrgico foram: Seroma; Hérnia incisional; Deiscência profunda; Hematoma; Infecção; Fístula. Além disso, essas complicações foram associadas diretamente proporcionais à um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e idade avançada. Nesse contexto essas particularidades evidenciadas nos pacientes devem ser de maior atenção em ações pré-cirúrgicas (AGUIAR et al., 2018).

As complicações cirúrgicas são classificadas em relação ao tempo após a realização do procedimento. Nesse sentido, os efeitos negativos pós cirúrgicos precoces, ocorrem até 30 dias após a cirurgia e as complicações tardias são evidentes depois de 30 dias da realização cirúrgica. Relacionado a esse fato, a complicação precoce mais frequente relacionada ao By-pass Gástrico é a ocorrência de fístulas, que são definidas como a abertura anormal entre os órgãos internos ou entre um órgão e a superfície corporal. Ademais, a Colecistectomia posterior (remoção da vesícula biliar) é considerada como a mais evidente das complicações tardias (STOLL et al., 2016).

Relacionado especificamente a este último caso é necessário que ocorra uma preocupação e atenção maior voltada para as pacientes do sexo feminino. A CB em sua soma maioria é mais procurada por pacientes do sexo feminino e essas possuem uma



condição, ainda não muito detalhada em literatura, que relaciona o gênero feminino com a ocorrência de processos inflamatórios da via biliar. Sendo assim, a formação de cálculos biliares (colecistite) é frequente no pós-operatório dessas pacientes e resulta em uma futura Colectomia. Portanto, é uma justificativa evidente sobre a prevalência desse quadro como uma das mais evidentes complicações tardias do Bypass gástrico (DAMÁSIO et al., 2021).

Ademais, outra complicação comum é o desenvolvimento de deficiências nutricionais (DN), entretanto, essa alteração é comum também às outras técnicas de CB, não sendo exclusiva no Bypass gástrico. Devido às alterações circunstanciais na fisiologia do trato gastrointestinal (TGI) e na sua anatomia é comum a ocorrência da deficiência de ferro e consequente anemia posterior, carência de zinco, magnésio, vitamina B1, B6 e B12, folato e vitamina A. Sendo assim, além da cirurgia induzir uma má absorção do organismo devido a todas as alterações cirúrgicas, o paciente precisa passar um período crítico de dieta reduzida e intolerância a alguns alimentos como por exemplo o consumo reduzido de carnes (RODRIGUES et al., 2020).

Na tentativa de evitar possíveis futuras complicações foi desenvolvido um índice em que as complicações variam de acordo com a classe considerada após análise, o Bariatric Surgery Index for Complications (BASIC). Nesse índice os pacientes são classificados de acordo com a quantidade de fatores de risco pré-existentes em: Classe I (zero a um fator de risco); Classe II (dois fatores de risco); Classe III (três ou mais fatores de risco). Portanto, torna-se uma alternativa eficiente para prevenir e auxiliar caso ocorra alguma complicação futura (COBLIJN, et al., 2017).

Além da utilização desse índice, outros critérios são determinantes para um bom prognóstico. Atentar-se para a classificação pré-operatória da American Society of Anesthesiology (ASA), é um bom indicador sobre possíveis complicações. Estudos demonstram que pacientes classificados como ASA3 (pacientes que possuem pelo menos uma doença sistêmica grave) ou classificações ASA superiores e/ou permanência cirúrgica superior a um tempo de duas horas ou aqueles que possuem uma taxa maior de outros procedimentos anteriores, tem um quadro associado à maiores gravidades. Sendo assim, é evidente inferir que a atenção integral ao paciente, avaliando suas condições pré e pós-operatórias são preditivas de um melhor prognóstico (RODRIGUES et al., 2020).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, diante da análise dos artigos selecionados, são indubitáveis os benefícios oriundos da cirurgia bariátrica (CB), principalmente para o tratamento da SM, DMII e outras complicações relacionadas, tanto no âmbito orgânico como no psicossocial. Entre as técnicas mais utilizadas de CB, o by-pass gástrico tem sido considerado o padrão ouro. Apesar disso, há complicações e riscos relacionados com a realização de tal procedimento, como seroma, hérnia incisional, deiscência profunda, hematoma, infecção, fístula, deficiências nutricionais e colelitíase. Há locais com possibilidade aumentada para ocorrência de vazamento, como a linha de grampeamento da bolsa gástrica, e há fatores racionados com maior incidência de problemas adversos, tais como idade avançada, presença de diversas comorbidades, permanência hospitalar por tempo prolongado, IMC elevado e sexo feminino. Logo, para que as futuras complicações sejam amenizadas, cabe ao cirurgião se alertar para os locais mais suscetíveis a complicações, avaliar os riscos e benefícios individuais de cada paciente, analisando se a cirurgia é indicada ou não, assim como analisar os fatores de riscos, utilizando ferramentas como o BASIC e a ASA.

Ademais, ressalta-se que a maioria das complicações aqui citadas ocorrem na cirurgia feita através de laparotomia. No entanto, sabe-se que hoje, a cirurgia videlaparoscópica é uma técnica moderna que vem sendo amplamente utilizada devido aos seus benefícios por ser minimamente invasiva. Tal modalidade cirúrgica é uma alternativa para a tradicional laparotomia, sendo que ambas possuem suas indicações em casos específicos. Conclui-se, portanto, que as cirurgias videolaparoscópicas apresentam vantagens em relação ao menor tempo cirúrgico, redução da morbidade e mortalidade, e também um melhor resultado estético da cicatrização e menor taxa de complicações, como as que foram citadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

ACQUAFRESCA, P. A. et al. Complicações cirúrgicas precoces após bypass gástrico: Revisão Da Literatura, **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 28, n. 18, p. 74-80, 2015.



- AGUIAR, P. V., et al. Pacientes submetidos a cirurgias bariátricas: fatores associados a complicações pós-operatórias de sítio cirúrgico. **Revista Sobecc**, v. 23, n. 19, p. 28-35, 2018.
- AHMED, A. R., et al. Trends in internal hernia incidence after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obes Surg**, v. 17, n. 12, p. 1563-1566, 2007.
- AHMED, A. R., et al. Roux limb obstruction secondary to constriction at transverse mesocolon rent after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Obes Relat Dis.**, v. 5, n. 2, p. 194-198, 2009.
- BAKER, M. T., et al. Superior mesenteric artery syndrome after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Obes Relat Dis.**, v. 2, n. 6, p. 667-670, 2006.
- BERTUCCI, W., et al. Antecolic laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass is not associated with higher complication rates. **Am Surg.**, v. 71, n. 9, p. 735-747, 2005.
- COBLIJN, U. K., et al. Predicting postoperative complications after bariatric surgery: the Bariatric Surgery Index for Complications, BASIC. **Surg Endosc.**, v. 31, n. 11, p. 4438-4445, 2017.
- DAMÁSIO, J. P. F., et al. Complicações pós-operatórias da cirurgia bariátrica em mulheres em idade fértil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 6, p. 29-41, 2021.
- LEE, Y, et al. Diagnostic Value of C-Reactive Protein Levels in Postoperative Infectious Complications After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Obesity Surgery**, v. 8, n. 6, p. 1-9, 2019.
- LIM, C. H, et al. Correlation Between Symptomatic Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) and Erosive Esophagitis (EE) Post-vertical Sleeve Gastrectomy (VSG). **Obesity Surgery**, v. 34, n. 8, p. 67-71, 2018.
- LOPES, V. S., et al. Indicações atuais e técnicas cirúrgicas de cirurgia bariátrica. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 2, n. 11, p. 1-7, 2020.
- Madan, A. K. et al. Metabolic syndrome: yet another co-morbidity gastric bypass helps cure. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 2, n. 8, p. 48-51, 2006.
- MALA, T., et al. Abdominal Pain After Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. **Scandinavian Journal of Surgery**, v. 107, n. 4, p. 277-284, 2018.
- NORA, C., et al. Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica. **Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.**, v. 11, n. 8, p. 23-29, 2016.
- PALERMO, M. et al. Complicações Cirúrgicas Tardias Após Bypass Gástrico, **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 28, n. 2, p. 139-143, 2015.



RIBEIRO, R. Bypass gástrico, **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v. 2, n. 4, p. 45-51, 2008.

RODRIGUES, R. C. B., et al. Cirurgia bariátrica por bypass gástrico em Y de Roux: abordagem da técnica e de possíveis complicações tardias no pós-operatório. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 16, n. 7, p. 1-8, 2020.

SANTOS, T. D. Aspectos clínicos e nutricionais em mulheres obesas durante o primeiro ano após bypass gástrico Em Y-De-Roux. **ABCD Arq Bras Cir Dig.**, v. 28, n. 11, p. 56-60, 2015.

STOLL, A., et al. Complicações pós-operatórias precoces no by-pass gástrico em Y-de-Roux. **Revista Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 7, n. 5, p. 47-58, 2016.

WRZESINSKI, A., et al. Complicações que necessitaram de manejo hospitalar no pós-operatório de cirurgia bariátrica. **ABCD Arq Bras Cir Dig.**, v. 5, n. 7, p. 10-18, 2015.

SÍNDROME METABÓLICA: CORRELAÇÕES COM NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA E HÁBITOS ALIMENTARES NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

METABOLIC SYNDROME: CORRELATIONS WITH LEVELS OF PHYSICAL ACTIVITY AND EATING HABITS IN THE BRAZILIAN POPULATION

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-38

Ianne Karoline Menezes Rolim¹
 Bárbara Ferreira de Brito²
 Bárbara Queiroz de Figueiredo³
 Gabriel Antunes Ribeiro Mendes⁴
 Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha⁵
 Nathalia Araujo Pereira⁶

¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário Christus.

² Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Goiátuba (UNICERRADO)

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Graduando em Medicina. Universidade Federal do Piauí (UFPI)

⁵ Graduando em Medicina. Universidade Nilton Lins

⁶ Graduada em Medicina. Centro Universitário INTA

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) constitui uma importante causa veiculada ao sedentarismo no mundo moderno, sendo de intrínseca relação com inatividade física e os hábitos alimentares desregulados. O contexto clínico é representado por um conjunto de desordens metabólicas e fatores de risco cardiovasculares presentes em um indivíduo, em geral, sob associação, principalmente, com obesidade abdominal e resistência à insulina. Em vista da variabilidade clínica da SM, foram desenvolvidos critérios diagnósticos por diferentes instituições, tais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR), o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol – Painel de Tratamento de Adultos (NCEP-ATP III) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF). Esses critérios contemplam, em conjunto, a gama de fatores descritos em obesidade central, resistência à insulina, hiperlipidemia e hipertensão. Observa-se uma correlação entre a prática de atividade física a adoção de hábitos alimentares saudáveis como instrumentos de

conduta no tratamento da SM, sob um viés multidisciplinar que contempla as diversas variáveis envolvidas no desenvolvimento da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Atividade física. Hábitos alimentares.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is an important cause of physical inactivity in the modern world, being intrinsically related to physical inactivity and deregulated eating habits. The clinical context is represented by a set of metabolic disorders and cardiovascular risk factors present in an individual, in general, associated, mainly, with abdominal obesity and insulin resistance. In view of the clinical variability of MS, diagnostic criteria were developed by different institutions, such as the World Health Organization (WHO), the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), the National Cholesterol Education Program – Panel of Adult Treatment (NCEP-ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF). These criteria together cover

the range of factors described in central obesity, insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension. There is a correlation between the practice of physical activity and the adoption of healthy eating habits as instruments of conduct in the treatment of MS, under a

multidisciplinary approach that includes the various variables involved in the development of the syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome. Physical activity. Eating habits.

1. INTRODUÇÃO

O estudo dos distúrbios metabólicos na população mundial se tornou comum a partir do século 20, na medida que a incidência e a prevalência destes aumentou na sociedade. Essa correlação, de acordo com Barbalho *et al.* (2015), está vinculada ao aumento do sedentarismo, com conseqüente diminuição dos níveis de atividade física, e alterações nos hábitos alimentares, com preferência por alimentos industrializados, ricos em carboidratos e gorduras. Nesse sentido, conforme Santos *et al.* (2020), “a Síndrome Metabólica é uma condição clínica descrita como conjunto de desordens metabólicas e fatores de risco cardiovasculares presentes em um mesmo indivíduo, geralmente relacionados a deposição central de gordura e resistência à insulina”.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM (2008), em concordância com Hoyas e Leon-Sanz (2019), estratifica a Síndrome Metabólica (SM) de modo semelhante, tendo como base a resistência à ação da insulina, de forma que o termo síndrome de resistência à insulina também se torna aplicável a essa condição. A SBEM (2008), também, insere a SM como “relacionada a uma mortalidade geral duas vezes maior que na população normal e mortalidade cardiovascular três vezes maior”, de modo que a análise das condições precursoras dessa condição se torna importante para a saúde da população.

Nesse viés, segundo Oliveira *et al.* (2020), a partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, foi estabelecido um estudo apresentando prevalência da SM na população brasileira como 38,4%, de modo que é estimado que um a cada três brasileiros apresenta SM, o que reforça o caráter de importância epidemiológica vinculada à SM. Além disso, esse estudo também demonstrou que ocorre uma proporção maior entre mulheres, indivíduos de menor escolaridade e aqueles com idade > 59 anos.

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a correlação entre a síndrome metabólica, os níveis de atividade física e os hábitos alimentares na população



brasileira, associados aos fatores de risco dos critérios de diagnóstico estabelecidos pelas instituições de saúde.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, as correlações dos níveis de atividade física e dos hábitos alimentares com a Síndrome Metabólica, na população brasileira. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos meses de junho, julho e agosto de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês: "metabolic syndrome", "physical activity", "eating habits" e em português: "síndrome metabólica", "atividade física" e "hábitos alimentares".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos e livros originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período compreendido entre 1999 e 2022 para fins de definição e estudos publicados no período compreendido entre 2014 e 2020 para fins de conclusão experimental, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não abordassem critérios de inclusão, assim como os artigos que não passaram por processo de avaliação em pares. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as etapas de busca nas bases de dados selecionadas, leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto, leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 13 materiais para a revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Síndrome Metabólica (SM) é considerada uma das doenças não transmissíveis do homem moderno, com grande relação aos hábitos instituídos em seu cotidiano. Essa conexão, nesse viés, é estabelecida em razão dos baixos níveis de atividade física e dos hábitos alimentares com alta ingestão calórica presente, de forma substancial, em meio



as populações no mundo moderno. Os mecanismos que desenvolvem os sinais e sintomas dessa síndrome são estruturados, principalmente, pela relação entre a obesidade abdominal, a resistência à insulina, a hiperlipidemia e a hipertensão, sendo importante avaliar os métodos de diagnóstico desenvolvidos (SAKLAYEN, 2018; HOYAS; LEON-SANZ, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, foram desenvolvidos critérios para a análise clínica e laboratorial para o diagnóstico da SM, conforme a revisão dos critérios de diagnóstico de Freitas *et al.* (2008):

a) World Health Organization (WHO) – Organização Mundial de Saúde (OMS)

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da SM, segundo a OMS

Resistência à insulina definida por presença de DM 2, intolerância à glicose de jejum, intolerância ao teste de tolerância oral à glicose e para indivíduos com níveis normais de glicose (≥ 110 mg/dL): primeiro quartil dos níveis de glicose da população em estudo, mensurado por meio do clamp euglicêmico.

E pelo menos dois de:

Triglicérides	> 150 mg/dL e/ou
HDL-colesterol	
Homens	< 35 mg/dL
Mulheres	< 39 mg/dL
Pressão arterial	$\geq 140/90$ mmHg
Obesidade central	
Homens	RCQ > 0.9
Mulheres	RCQ > 0.85 e/ou
IMC	> 30 Kg/m ²
Microalbuminúria	≥ 20 g/min ou
Albumina/creatinina	≥ 30 mg/g

Fonte: Adaptado de OMS (1999) *apud* Freitas *et al.* (2008). RCQ – Razão cintura-quadril

Esse critério da OMS (1999), conforme Freitas *et al.* (2008) não é considerado viável de utilização na prática clínica, em razão da complexidade deste, na medida que requer a determinação da resistência à insulina por meio do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico e o teste de tolerância à glicose como critérios iniciais de diagnóstico, inviabilizando sua acessibilidade.

b) European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) – Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina



Tabela 2: Critério diagnóstico da SM, segundo o EGIR

Resistência à insulina	Definida como hiperinsulinemia – Quarto quartil dos valores da insulinemia de jejum na população de não-diabéticos
Pelo menos dois de:	
Triglicérides	≥ 150 mg/dL e/ou
Tratamento dislipidemia ou HDL-colesterol	< 40 mg/dL
Tratamento anti-hipertensivo ou Pressão arterial	≥ 140/90 mmHg
Obesidade central	
Homens	CC ≥ 94 cm
Mulheres	CC ≥ 80 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/dL

Fonte: Adaptado de EGIR (1999) *apud* Freitas *et al.* (2008). CC – Circunferência da cintura.

Esse critério da EGIR (1999), de acordo com Freitas *et al.* (2008), foi considerado mais acessível, porém, não apresentava aplicações para pacientes diabéticos e incluía a insulinemia de jejum, o que limitou a aplicabilidade clínica.

- c) National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) – Programa Nacional de Educação sobre Colesterol - Painel de Tratamento de Adultos

Tabela 3: Critério de diagnóstico da SM, segundo o NCEP – ATP III

Presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco:	
Triglicérides	≥ 150mg/dL
HDL-colesterol	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg
Obesidade central	
Homens	CC ≥ 102 cm
Mulheres	CC ≥ 88 cm
Glicose de jejum	≥ 100 mg/dL

Fonte: Adaptado de NCEP – ATP III (2005) *apud* Freitas *et al.* (2008). CC – Circunferência da cintura

Esse critério do NCEP – ATP III (2005), em concordância com Freitas *et al.* (2008), estabeleceu que a resistência à insulina não seria um pré-requisito obrigatório, o que ampliou os grupamentos de classificação para outras alterações metabólicas relacionadas a SM. Desse modo, esse método possui uma maior aplicabilidade e é recomendado na Primeira Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica (2005).

- d) International Diabetes Federation (IDF) - Federação Internacional de Diabetes



Tabela 4: Critério de diagnóstico da SM

Obesidade central (se IMC \geq 30 Kg/m ² assume-se obesidade central e CC não precisa ser medida)	Definida de acordo com CC específica por etnia ¹
Pelo menos dois de:	
Triglicérides ou Tratamento específico para essa anormalidade lipídica	> 150 mg/dL
HDL-c ou	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Tratamento específico para essa anormalidade lipídica	
Pressão arterial ou Tratamento específico ou diagnóstico prévio de hipertensão arterial	\geq 140/90 mmHg
Glicemia de jejum ou Diagnóstico prévio de DM 2	\geq 100 mg/dL

Fonte: Adaptado de IDF (2005) *apud* Freitas *et al.* (2008).

¹. Europeus: \geq 94 cm para homens e \geq 80 cm para mulheres. Americanos: \geq 102 cm para homens e \geq 88 cm para mulheres. Sul-asiáticos: \geq 90 cm para homens e \geq 80 cm para mulheres. Chineses: \geq 90 cm para homens e \geq 80 cm para mulheres. Japoneses: \geq 90 cm para homens e \geq 80 cm para mulheres. Sul-americanos e central-americanos: usar ponto de corte para sul-asiáticos. Africanos: usar ponto de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis; População mediterrânea e árabe: usar ponto de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis.

Esse critério da IDF (2005), em conformidade com Freitas *et al.* (2008), foi proposto com o intuito de reunir os critérios já existentes. Nesse sentido, o estabelecimento da obesidade central definida sob parâmetros de IMC ou CC, de acordo com a etnia respectiva, como parâmetro base para a classificação da SM corrobora com as evidências descritas na literatura, o que veicula comprovação à metodologia de diagnóstico (BARBALHO *et al.*, 2015).

Dessa forma, a coexistência dos critérios e a tentativa de elucidar quais seriam os fatores determinantes da SM corroborou para a definição na literatura atual de que existiriam seis elementos, conforme Barbalho *et al.*, 2015:

[...] obesidade, circunferência abdominal (CA) > 102 cm no sexo masculino ou > 88 cm no sexo feminino, RI (glicemia de jejum acima de 100mg/dL), elevados níveis de triglicérides (> 150 mg/dL) e baixos níveis de HDL-c (< 40 mg/dL no sexo masculino ou < 50 mg/dL no sexo feminino), presença de hipertensão arterial (> 130/85 mm Hg) e um estado pró-inflamatório e pró-trombótico [...].

Sendo predisposto, nesse viés, que a presença de três ou mais desses fatores seriam determinantes para a inclusão do indivíduo como portador da SM. Somado a

isso, as pesquisas recentes também demonstram que a obesidade é um elemento de risco importante, mas não condicionante exclusivo em todos os portadores, na medida que existem pessoas com IMC normal com presença de SM. Logo, as medidas de determinação das alterações metabólicas e fisiológicas são importantes, a fim de elucidar as práticas necessárias para impedir a inconstância do sistema imune e o estabelecimento de processos inflamatórios, os quais em concordância com Barbalho *et al.*, 2015, são promotores da “exacerbação das alterações bioquímicas/aumento da produção de mediadores inflamatórios”. Essas variações, são responsáveis não somente para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares e Diabetes mellitus do tipo 2, como também esteatose hepática, câncer, depressão, doenças respiratórias e reumáticas (BARBALHO *et al.*, 2015; SAKLAYEN, 2018; HOYAS; LEON-SANZ, 2019).

Desse modo, em conformidade com Santos *et al.* (2020), foi determinado que existe uma relação direta entre a atividade física e a síndrome metabólica, visto que esse estudo de prevalência demonstrou uma maior presença em indivíduos inativos fisicamente. Em concordância, Bonomini *et al. apud* Barbalho *et al.* (2015), estratificam que “a modificação na alimentação e a prática regular de exercício físico modifica o perfil metabólico e inflamatório, levando a um quadro de equilíbrio metabólico”, o que estrutura a importância desses hábitos na prevenção e conduta da SM.

Os estudos apresentados corroboram para a construção do conceito de que a associação entre níveis regulares de atividade física e bons hábitos alimentares são promotores de menores taxas de incidência da Síndrome Metabólica (SM), e, além disso, de promoção de diminuição na prevalência da SM, mediante a mudança nesses parâmetros.

Tabela 5: Correlação entre os níveis de atividade física, os hábitos alimentares e a síndrome metabólica

Estudo	Título	Achados principais
1. SANTOS <i>ET AL.</i> , 2020	Nível de atividade física de lazer e sua associação com a prevalência de síndrome metabólica em adultos: estudo de base populacional	↑Níveis de atividade física = ↓Prevalência da Síndrome Metabólica
2. BARBALHO <i>ET AL.</i> , 2015	Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?	<ul style="list-style-type: none"> • Presença da SM = ↑PCR-us (marcador inflamatório característico da morbidade cardiovascular)



Estudo	Título	Achados principais
3. CARVALHO <i>ET AL.</i> , 2016	Fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenção da SM = ↑Padrões alimentares saudáveis + ↑Prática de atividade física • Tratamento da SM = Tratamento da dislipidemia, da hipertensão, do DM e da obesidade, e ↓Consumo de álcool e cigarro <p>Prevalência do sedentarismo = ↓Níveis de atividade física = ↑IMC = ↑Circunferência abdominal = ↑Incidência de SM em crianças e adolescentes</p>
4. STABELINI NETO <i>ET AL.</i> , 2014	Atividade física e fatores associados à prevalência de síndrome metabólica em adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência de menor prevalência de SM nos indivíduos mais ativos • Intervenção na população: estratégias não medicamentosas + ↑Atividade física regular + ↑Dieta balanceada • Hábitos alimentares desbalanceados + ausência de atividade física + predisposição genética = Fatores que favorecem o desenvolvimento da SM
5. SOARES <i>ET AL.</i> , 2014	Hábitos Alimentares, Atividade Física e Escore de Risco Global de Framingham na Síndrome Metabólica	<ul style="list-style-type: none"> • ↑Hábitos alimentares balanceados = ↑Controle da glicemia e Pressão Arterial Sistólica • ↑Níveis de atividade física = ↑Níveis de HDL-c = Tratamento para a dislipidemia relacionada a SM • Sobrepeso e obesidade na adolescência = ↑Risco de SM = Resultado dos hábitos alimentares atuais
6. MENDES <i>ET AL.</i> , 2019	Prevalência de Síndrome Metabólica e associação com estado nutricional em adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da SM = intervenções não medicamentosas = ↑Hábitos alimentares saudáveis + ↑Prática de atividade física



Estudo	Título	Achados principais
7. SABOYA <i>ET AL.</i> , 2017	Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: um estudo controlado randomizado	<ul style="list-style-type: none"> • Interposição de caráter nutricional para a população jovem = ↑ Hábitos alimentares saudáveis e ↑ Qualidade de vida = ↓ Prevalência da SM • Intervenção multidisciplinar = intervenção nutricional + intervenção psicológica + intervenção física • Intervenção em grupo = ↑ Controle dos desequilíbrios metabólicos associados a SM + ↑ Qualidade de vida
8. COSTA; DUARTE; ANDRADE, 2020	Síndrome metabólica: inatividade física e desigualdades socioeconômicas entre idosos brasileiros não institucionalizados	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Prática de atividade física = ↑ Prevenção e tratamento da SM e das Doenças Crônicas Não Transmissíveis relacionadas • ↑ Escolaridade entre idosos = ↓ Prevalência de SM

Fonte: Dados da pesquisa, 2020

Nesse sentido, Santos *et al.* (2020) propõe que ocorre uma “associação inversa entre os níveis de atividade física e a prevalência da síndrome metabólica”, configurando também que a mudança nesse comportamento para uma inatividade certifica uma maior probabilidade para a SM.

Desse modo, em concordância com Barbalho *et al.* (2015), os elementos de presença da SM, principalmente o aumento da gordura visceral, são promotores de uma maior liberação da PCR-us, um marcador inflamatório característico da morbidade cardiovascular, que possui sua importância na detecção do desenvolvimento dessas anomalias relacionadas na maior parte a aterosclerose. Além disso, a adoção de melhores padrões alimentares e o aumento da prática de atividade física são apontados como preventivos à SM, sendo que o tratamento congrega essas mudanças e, também, o “tratamento da dislipidemia, da hipertensão, do DM e da obesidade, e a diminuição no consumo de cigarro e álcool (BARBALHO *et al.*, 2015).

Nessa sequência, Carvalho *et al.* (2016) promoveram um estudo para determinar os fatores determinantes do desenvolvimento da SM em crianças e adolescentes que atestam as condições condizentes de modo geral. Logo, foi detectada uma prevalência de sedentarismo nesse grupo, com baixos níveis de atividade física que confluíram para



um aumento no IMC e, principalmente, na circunferência abdominal, parâmetro de maior predição, conforme o estudo, para um aumento na incidência de SM em crianças e adolescentes (CARVALHO et al., 2016).

Somado a isso, os estudos de Stabelini Neto *et al.* (2014) constata que ocorre uma menor prevalência de SM em indivíduos com maior atividade física, apesar da ressalva da necessidade de determinação da intensidade e período dessa ação. Desse modo, as políticas de intervenção na população adolescente recomendadas são uma busca por níveis regulares de atividade física e bons hábitos alimentares de forma balanceada (STABELINI NETO *et al.*, 2014).

Consoante com Soares *et al.* (2014), os hábitos alimentares desbalanceados em associação com a ausência de atividade física e a predisposição genética, são fatores que contribuem diretamente para o surgimento da SM. Nesse direcionamento, a promoção de hábitos alimentares balanceados auxilia no controle da glicemia e da Pressão Arterial Sistólica, além disso, há uma correlação entre o aumento nos níveis de atividade física e um conseqüente aumento nos níveis de HDL-c, o que consolida uma diminuição no risco de eventos cardiovasculares. Portanto, é possível estabelecer que essa alteração nos hábitos de vida possuem uma importância clínica na redução do escore de risco cardiovascular (SOARES et al., 2014).

Nesse viés, segundo Mendes *et al.* (2019), o sobrepeso e a obesidade na adolescência são um reflexo dos hábitos alimentares atuais e favorecem o risco de progressão à SM. Dessa forma, é preconizado nesse estudo em concordância com Stabelini Neto *et al.* (2014) que a terapêutica da SM não deve ocorrer a partir de intervenções medicamentosas, mas sim por meio do aumento dos hábitos alimentares saudáveis e das práticas de atividades físicas. Ademais, ocorre também o indicativo de interposição de caráter nutricional para a população jovem, de forma a melhorar os padrões alimentares e a qualidade de vida, em prol de uma conseqüente diminuição da prevalência da SM (MENDES et al., 2019).

Nessa percepção, em conformidade com Saboya *et al.* (2017), a intervenção multidisciplinar constitui-se na conjunção entre as intervenções nutricional, psicológica e física. Dessa forma, é estabelecido que esse conjunto de ações possui maior eficácia no controle da SM na população, na medida que promove não só melhorias sob o ponto de vista exclusivo das relações metabólicas e endócrinas, como também inclui



intercessão direcionada aos distúrbios psicopatológicos, como a depressão e a ansiedade, influentes na qualidade de vida e, por consequência, nos níveis de prevalência da SM na população (SABOYA et al., 2017).

Dessa maneira, consoante com os estudos de Costa, Duarte e Andrade (2020), a prática de atividades físicas apresenta-se como “tratamento não farmacológico de primeira linha para controle dessa condição”, em referência à SM. Nesse sentido, existe, também, uma prevenção das Doenças Crônicas Não Transmissíveis configurada pela prática de atividade física, refletindo a importância dessa ação. Somado a isso, o estudo também correlaciona as condições socioeconômicas, em específico a escolaridade entre idosos, como fator contribuinte para a prevalência da SM, sendo que “idosos com menos anos de estudo apresentaram mais chances de ter SM” (COSTA; DUARTE; ANDRADE, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados da pesquisa sugeriram que existe uma associação direta entre os níveis de atividade física e os hábitos alimentares com a incidência e prevalência da Síndrome Metabólica (SM). Nesse sentido, tanto a inatividade física quanto os hábitos alimentares desregulados foram observados como promotores da incidência e da prevalência da Síndrome Metabólica, com associação também a diminuição na qualidade de vida. Vale ressaltar, também, que os distúrbios psicopatológicos, como a depressão e a ansiedade, possuíram parcela importante na manutenção desses fatores tanto de aumento da Síndrome Metabólica, quanto do decréscimo da qualidade de vida, o que instaura a necessidade futura de análise de como a literatura recente aborda essas condições em específico.

Portanto, há uma concordância entre as fontes utilizadas para a revisão de que a prática de exercícios físicos e uma conduta alimentar baseada em critérios dietéticos recomendados são formas de prevenir e, inclusive, o quadro de SM que esteja instituído no paciente, em prol de impedir o desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares e do Diabetes Mellitus relacionado à síndrome.



REFERÊNCIAS

- BARBALHO, S. M. et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 319-327, 1 dez. 2015.
- SANTOS, F. A. A. et al. Nível de atividade física de lazer e sua associação com a prevalência de síndrome metabólica em adultos: estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 23, p. 1-13, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Síndrome Metabólica**. 2008. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em: 21 jul. 2022.
- HOYAS, Irene; LEON-SANZ, Miguel. Nutritional Challenges in Metabolic Syndrome. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 1-11, 24 ago. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8091301>.
- OLIVEIRA, Laís Vanessa Assunção et al. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 11, p. 4269-4280, nov. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320202511.31202020>.
- SAKLAYEN, Mohammad G.. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, [S.L.], v. 20, n. 12, p. 1-8, 26 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
- FREITAS, E. D. et al. Síndrome metabólica: uma revisão dos critérios de diagnóstico. **Revista Mineira de Enfermagem**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 403-411, jul. 2008.
- CARVALHO, Rumão Batista Nunes de et al. Fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 439-445, ago. 2016.
- STABELINI NETO, Antônio et al. Atividade física e fatores associados à prevalência de síndrome metabólica em adolescentes. **Revista da Educação Física/UEM**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 619-628, 1 dez. 2014.
- SOARES, Thays Soliman et al. Hábitos Alimentares, Atividade Física e Escore de Risco Global de Framingham na Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 102, n. 4, p. 374-382, abr. 2014.
- MENDES, Myrla Gabriela et al. Prevalência de Síndrome Metabólica e associação com estado nutricional em adolescentes. **Cadernos Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 374-379, dez. 2019.

SABOYA, Patrícia Pozas et al. Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: um estudo controlado randomizado. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 108, n. 1, p. 60-69, jan. 2017.

COSTA, Ana Cristina de Oliveira; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; ANDRADE, Fabíola Bof de. Síndrome metabólica: inatividade física e desigualdades socioeconômicas entre idosos brasileiros não institucionalizados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 23, e200046, p. 1-16, 2020.

OSTEOARTRITE EM PACIENTES OBESOS E DIABÉTICOS: UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO QUE NÃO DEVE SER IGNORADA

OSTEOARTHRITIS IN OBESE AND DIABETIC PATIENTS: AN ASSOCIATION
BETWEEN RISK FACTORS THAT SHOULD NOT BE IGNORED

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-39

Vitor Ávila de Oliveira ¹
Giovanni Ferreira Santos ¹
Arthur Figueiredo Casagrande ¹
Edson Antonacci Junior ²

¹ Acadêmicos de Medicina – Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias (TCBC-MG). Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica.

RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma das principais causas de dor crônica, impactando diretamente na incapacidade física e na qualidade de vida dos pacientes, sobretudo daqueles acima de 50 anos. A OA é uma desordem osteometabólica com caráter inflamatório e dentre os principais fatores de risco observa-se a idade, a obesidade e o sexo. Devido ao aumento da prevalência da obesidade nos últimos 40 anos e ao envelhecimento da população, assim como da predominância da Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) nesse mesmo grupo de pacientes, a associação entre essas 3 condições mostrou-se relevante, sendo respaldada, também, pelas interações fisiopatológicas envolvidas no desenvolvimento e na progressão dessas condições. Por isso, dado a relação estabelecida, durante o atendimento clínico cotidiano, a presença da DM2 ou da obesidade deve ser um fator que direcione a preocupação da atenção médica em relação a OA e vice-versa, de maneira que a avaliação do paciente seja a mais completa possível, visto que o manejo dessas doenças pode impactar no prognóstico de todas as três patologias mutuamente.

Palavras-chave: Osteoartrite. Obesidade. Diabetes Mellitus tipo 2. Fisiopatologia

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one of the main causes of chronic pain, directly impacting the physical disability and quality of life of patients, especially those over 50 years of age. OA is an inflammatory osteometabolic disorder and among the main risk factors are age, obesity and sex. Due to the increase in the prevalence of obesity in the last 40 years and the aging of the population, as well as the predominance of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) in this same group of patients, the association between these 3 conditions proved to be relevant, being supported, also, by the pathophysiological interactions involved in the development and progression of these conditions. Therefore, given the relationship established during daily clinical care, the presence of DM2 or obesity should be a factor that directs the concern of medical care in relation to OA and vice versa, so that the patient's assessment is the as complete as possible, as the management of these diseases can mutually impact the prognosis of all three pathologies.

Keywords: Osteoarthritis. Obesity. Type 2 diabetes mellitus. Pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença reumática osteometabólica, caracterizada pela perda localizada de cartilagem, remodelação do osso adjacente e inflamação associada, de forma que frequentemente pode acometer as articulações da mão, do quadril, do joelho, do pé e da coluna (KULKARNI *et al.*, 2016). A articulação do joelho é responsável pela maioria dos casos de OA, sendo que os casos aumentam acentuadamente a partir dos 50 anos, principalmente no sexo feminino. No mundo, estima-se que 528 milhões de pessoas são afetadas pela OA e esse valor tende a crescer, de acordo com o envelhecimento da população e com o avanço da epidemia de obesidade, já que os são dois fatores de risco importantes (CDC, 2020). A associação entre a OA e a mortalidade está contida no acometimento do aparelho cardiovascular, já que esses pacientes geralmente realizam pouca atividade física – sendo o envolvimento dos membros inferiores uma das adversidades –, possuem diversas comorbidades, fazem uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e sofrem devido as complicações de cirurgias de substituição articular (OARSI, 2016).

A obesidade, como um fator de risco bem definido para o desenvolvimento da OA, resulta em uma degeneração mais severa da articulação do joelho e em uma proporção maior de pacientes que irão precisar passar por cirurgia de reposição articular do joelho (BLIDDAL *et al.*, 2014). Emerge, portanto, uma preocupação com essa associação devido ao fato que nos últimos 50 anos as taxas de obesidade ganharam proporções pandêmicas (BLUHER, 2019). O aumento dessa prevalência evidenciou que a obesidade, além de sobrecarregar as articulações que suportam o peso corporal, apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento da OA em outras articulações, como a da mão, já que essa condição promove um ambiente pró-inflamatório sistêmico que tem papel nos danos da cartilagem, principalmente através dos elevados níveis de IL-1, TNF- α , IL-6 e adipocinas como a leptina e a adiponectina (WANG & HE, 2018). No Brasil, um estudo recente com 141 pacientes obesos mórbidos (IMC médio de 46.6), com idade média de 40 anos, sendo 85,1% mulheres, observou a prevalência de OA de joelho em 63,1% e OA de quadril em 40,8%, evidenciando essa grave relação entre a obesidade e a prevalência da OA (PACCA *et al.*, 2018).



Sabendo que a obesidade é um importante fator a ser levado em consideração no âmbito da OA, a Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) torna-se, também, um possível vilão para o desenvolvimento dessa condição, já que a obesidade está presente na maioria dos pacientes com DM2 e que aproximadamente metade dos pacientes com DM2 apresentam alguma forma de OA (VERONESE *et al.*, 2019). O DM2 é uma condição em que a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas apresenta-se deficitária, associada a resistência a insulina em diversos tecidos, mas principalmente nos músculos esqueléticos; também promove uma desordem metabólica, culminando em danos micro e macrovasculares decorrentes do estresse oxidativo, dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e dos danos nos tecidos vasculares (DEFRONZO *et al.*, 2015); esses efeitos, de maneira sinérgica, podem prejudicar o aparelho cardiovascular dos pacientes com OA, contribuindo para as taxas de mortalidade, para a piora da qualidade de vida e para o aumento da incapacidade física desses indivíduos, o que justifica a importância do acompanhamento e da prevenção dessa situação no contexto da OA.

Por mais que a OA atue como uma causa importante de dor crônica, sobretudo em pacientes com idade avançada, essa condição pode estar presente sem o componente doloroso, o que caracteriza uma situação silenciosa e que começará a receber apenas o tratamento sintomático, já em estágios mais avançados (KULKARNI *et al.*, 2016). Dessa forma, já que a OA não apresenta cura, fatores de risco modificáveis, como a obesidade e a pré-diabetes, além do controle da diabetes, são estratégias que podem ser benéficas ao retardarem a progressão da OA e a reduzirem sua gravidade, proporcionando uma melhor qualidade de vida para o paciente. Em vista disso, estudos têm demonstrado que a diminuição do IMC em pelo menos 2kg/m² pode reduzir as chances do desenvolvimento de OA de joelho consideravelmente, assim como a atenuação dos sintomas associados (KULKARNI *et al.*, 2016); portanto, a adequação da dieta com alimentos com efeitos anti-inflamatórios, a prática de atividades físicas e a redução da adiposidade visceral são atitudes que podem trazer benefícios em todas as três condições (SARTORI-CINTRA *et al.*, 2014). Assim sendo, é fundamental a discussão da situação de vulnerabilidade ocupada pelos pacientes diabéticos e obesos em relação a OA, por estarem em uma condição de risco elevado para o desenvolvimento dessa patologia.



2. METOLOGIA

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Qual o impacto da presença da obesidade e da Diabetes Mellitus do tipo 2 na osteoartrite?” Nela, observa-se o P: pacientes com osteoartrite, diabéticos e/ou obesos; I: influência da diabetes e da obesidade na fisiopatologia da osteoartrite; C: pacientes com osteoartrite sem a presença de diabetes e/ou obesidade; O: alterações nos parâmetros relacionados a osteoartrite.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: osteoarthritis, diabetes mellitus type 2, obesity, association, fisiopathology. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scitific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost e Google Scholar.

A busca foi realizada no meses de julho e agosto de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em português ou inglês, publicados nos últimos 10 anos (2012 a 2022), que abordassem de alguma maneira parâmetros relacionados ao desenvolvimento e progressão da osteoartrite levando em consideração a presença do Diabetes Mellitus do tipo 2 ou da obesidade, e que estivessem disponíveis



eletronicamente em seu formato integral, foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou 33 artigos, dos quais foram realizado a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 12 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 21 artigos para análise final e construção da revisão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. OBESIDADE E OSTEOARTRITE

Os parâmetros pandêmicos alcançados pela obesidade nos últimos 40 anos tem colocado em pauta os diversos mecanismos do corpo atingidos por essa condição (BLUHER, 2019). A resistência à insulina e à leptina, a inflamação sistêmica de baixo grau e a sobrecarga sobre as articulações nos indivíduos obesos são condições que mostraram-se favoráveis ao desenvolvimento da OA (SARTORI-CINTRA *et al.*, 2014). Além disso, a disposição da gordura corporal também parece ser um ponto importante para a OA, visto que indivíduos com IMC normal, mas com alta adiposidade visceral parecem sofrer com a condição de inflamação proporcionada por esse tecido, uma vez que a micro-inflamação depende mais da localização do tecido adiposo do que da quantidade total de gordura. Portanto, o tecido adiposo distribuído predominantemente na região abdominal tem sido extremamente relacionado a fisiopatologia da OA, mostrando que a avaliação apenas do IMC pode ser um risco (DUCLOS, 2016).

No indivíduo obeso, a relação com a osteoartrite concentra-se na sobrecarga mecânica e na inflamação proporcionada por essa situação. Primeiramente, sabe-se que um aumento de um quilograma de peso corporal adiciona cerca de seis quilogramas de carga para cada um dos joelhos, o que culmina em degeneração da cartilagem devido ao maior estresse mecânico nas articulações de suporte, principalmente no quadril e no joelho. Contudo, a maior incidência de OA em outras articulações, como a da mão, mostrou que a fisiopatologia envolvida vai além da sobrecarga mecânica (DUCLOS,



2016). Evidências fortes tem mostrado que a inflamação sistêmica e a liberação de citocinas pelo tecido adiposo desempenham um papel crucial na degeneração progressiva dos tecidos articulares e no desenvolvimento da OA, essas adipocinas sintetizadas e reguladas por adipócitos, por condrócitos e outras células das articulações (incluindo células infiltrantes), sustentam o processo de degradação e o desequilíbrio da homeostase articular envolvidos na OA (FRANCISCO et al., 2018; SARTORI-CINTRA et al., 2014).

Devido a hipertrofia do tecido adiposo, diversas adipocinas são liberadas, as quais em alta concentração, por meio de mecanismos semelhantes, mas nem todos bem elucidados, parecem comprometer a integridade das articulações. Nesse sentido, a adiponectina, a resistina, a visfatina e sobretudo a leptina tem mostrado influência na fisiopatologia da OA, além dessas, outras adipocinas, em menor escala e com evidências menos conclusivas parecem contribuir para o processo, é o caso da lipocalina-2, da quemerina e da apelina. A resistina assume um papel pró-inflamatório importante na OA quando associada a obesidade, afetando o metabolismo dos ossos e a atividade dos condrócitos; a visfatina parece exercer efeitos inflamatórios e catabólicos a nível da cartilagem, com possível papel na OA; os efeitos da adiponectina apresentam-se divergentes na fisiopatologia da OA, porém sabe-se que ela consegue atuar nas propriedades bioquímicas e no metabolismo ósseo (FRANCISCO et al., 2018).

A leptina parece ser a adipocina com evidências mais consolidadas em relação a OA; a mesma é produzida pelos adipócitos do tecido adiposo branco, liberada no sistema sanguíneo e atinge as articulações através da rede vascular subcondral (DUCLOS, 2016). A concentração de leptina em articulações com OA apresenta-se maior do que em articulações saudáveis, evidenciando seu papel inflamatório obtido em altas concentrações e participando da gênese da OA, juntamente com o nível já elevado de componentes inflamatórios circulantes em indivíduos obesos (SARTORI-CINTRA et al., 2014). Nesse sentido, a leptina passa a assumir um papel catabólico na cartilagem, em associação com as citocinas clássicas da OA e da condição de obesidade (IL-1 e TNF- α), promovendo uma degradação da cartilagem elevada pela maior expressão de enzimas proteolíticas (MMPs 1 e 13 e agrecanases) e um ciclo inflamatório constante. Portanto, o estado de hiperleptinemia do paciente obeso e sobretudo daquele com maior concentração de tecido adiposo visceral, culmina em genes que estimulam a degradação



da cartilagem e diminuem a expressão colágeno tipo II, com consequente desequilíbrio homeostático da cartilagem, o que favorece a inflamação osteoartrítica (DUCLOS, 2016; SARTORI-CINTRA et al., 2014).

Nesse sentido, os paciente acometidos pela obesidade sarcopênica compõem uma parcela da população extremamente vulnerável, uma vez que a OA tem a idade avançada como um dos fatores de risco e a obesidade pode mascarar a densidade de tecido muscular esquelético diminuído, uma situação que potencializa a pior qualidade de vida, a morbidade enfrentada por esses indivíduos e os riscos advindos de uma possível artroplastia, evidenciando, novamente, que a análise apenas do IMC nesses pacientes pode corresponder a um possível erro na terapêutica (GODZIUK et al., 2018). Gomes-Neto et al. compararam a capacidade funcional e a qualidade de vida de idosos, entre 60 e 86 anos, com OA de joelho obesos e não obesos, o que evidenciou que a associação entre OA e obesidade aumenta a intensidade da dor (principalmente nos itens “subir escadas” e “dor noturna”) e das limitações funcionais (GOMES-NETO et al., 2016).

A associação entre o ganho de peso e a osteoartrite é crescente, de forma que pessoas que são obesas apresentam um risco três vezes maior de desenvolver OA em relação a indivíduos em sobrepeso; além disso, a cada unidade acrescentada no IMC eleva o risco do desenvolvimento de OA de joelho em cerca de 15%, assim como a necessidade da realização de artroplastia, que é cerca de 4.2 vezes maior em homens obesos e 1.96 em mulheres obesas (DUCLOS, 2016; GOMES-NETO et al., 2016). Reyes et al. em um estudo de coorte populacional com a observação de 1.764.061 indivíduos acompanhados durante 4.45 anos concluiu que o risco de OA, principalmente de joelho, cresce de acordo com o grau de obesidade, sendo que indivíduos com obesidade grau 2 (IMC > 35 kg/m²) foram diagnosticados com OA de joelho 4.7 vezes mais frequente que aqueles com o IMC menor que 25kg/m²; após a articulação do joelho (9.1 casos a cada 1.000 indivíduos), a articulação mais acometida pela OA foi a da mão (3.2 casos a cada 1.000 indivíduos) e, por último a articulação do quadril (2.9 casos a cada 1.000 indivíduos). O efeito da obesidade na articulação do joelho e da mão foi mais pronunciada em adultos na meia idade, o que pode ser utilizado para futuras estratégias de saúde pública com foco na prevenção (REYES et al., 2016).



O cuidado com o sobrepeso pode ser um aliado contra a progressão da degeneração da cartilagem e na prevenção da OA, de forma que a redução da gordura corporal, da adiposidade visceral (uma vez que nem sempre a obesidade por si só corresponde a inflamação presente na degeneração da cartilagem) e a melhora da capacidade física podem promover ganhos interessantes (DUCLOS, 2016). É importante que a perda de peso seja realizada com um acompanhamento completo da composição corporal, não apenas pelo peso ou pelo IMC, mas também pela análise da densidade do músculo esquelético, dado que a obesidade sarcopênica influencia tanto na qualidade de vida, como em possíveis procedimentos cirúrgicos (GODZIUK et al., 2018). Aliado a isso, os hábitos alimentares tem mostrado efeitos anti-inflamatórios, por meio da ingestão de ácidos graxos insaturados, como ômega 3 e 9, revertendo a adiposidade corporal e a inflamação hipotalâmica proporcionada por dieta hiperlipídica; além de menor expressão de agreganases e citocinas em condrócitos tratados com ômega 3 (SARTORI-CINTRA et al., 2014).

3.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E OSTEOARTRITE

Dentre os pacientes com DM2, a presença e o desenvolvimento da OA é significativamente maior do que naqueles sem essa condição, de forma que essa relação tem provado ser independente de outros possíveis fatores que poderiam gerar confusão, como o IMC e a obesidade; a associação entre a OA e a DM2 é importante pois a combinação dessas duas condições pode resultar em diversos efeitos clínicos, como implicações para a gestão da DM2 e alterações na progressão e na gravidade da OA quando o manejo precoce da diabetes ocorre (WILLIAMS et al., 2016).

A osteoartrite é uma condição de desordem osteometabólica, de forma que o estresse provocado na articulação é seguido pelo aumento de fatores pró-inflamatórios produzidos pelos condrócitos, entre os quais incluem IL-1B, TNF- α , espécies reativas de oxigênio, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e prostaglandinas. Assim, o efeito patogênico da DM2 na OA acontece de duas maneiras: por meio da indução do estresse oxidativo, da produção de AGEs nos tecidos articulares e da maior expressão de citocinas pró inflamatórias, todos decorrentes do estado de hiperglicemia crônica; e paralelamente, por meio da resistência à insulina, que parece exercer efeitos locais e sistêmicos, devido ao estado de inflamação de baixo grau instaurado por essa patologia.



Portanto, a cartilagem, os condrócitos, o líquido sinovial, o osso subcondral e a microvascularização da articulação serão afetados pela DM2. (VERONESE et al., 2019).

A insulina tem papel fundamental na articulação, principalmente em relação a cartilagem e aos condrócitos. Condrócitos humanos apresentam receptores de insulina que respondem a concentrações normais de insulina, porém parece que o número desses receptores está diminuído na OA, sugerindo que a secreção desregulada de insulina observada na DM2 possa gerar danos a cartilagem. A insulina atua nos condrócitos promovendo a redução da autofagia, através da redução do marcador proteico associado a autofagossomos (LC3 II), do aumento de AKT e da fosforilação da proteína ribossomal S6 (rpS6); nos pacientes com DM2 a autofagia está deficitária, um processo que é essencial para a homeostase da cartilagem articular (VERONESE et al., 2019). Aliado a isso, os condrócitos, que são células glicolíticas que apresentam transportadores de glicose, principalmente GLUT-1, GLUT-3 e GLUT-9, adaptam-se aos níveis de glicose, regulando a expressão de GLUTs, porém na OA essa capacidade também é perdida. Em decorrência disso a concentração de glicose torna-se aumentada, o que culmina em diversos efeitos, como no maior acúmulo de AGEs, na redução da capacidade de regeneração da cartilagem (que já está comprometida na OA) e em efeitos pró-inflamatórios e degradantes no metabolismo dos condrócitos (WILLIAMS et al., 2016; VERONESE et al., 2019).

O acúmulo de AGEs é prejudicial, visto que esses atuam por meio da ativação dos seus próprios receptores (RAGE) e dos receptores toll-like (TLRs) e essa ativação promove o estresse oxidativo - via espécies reativas de oxigênio nas mitocôndrias e óxido nítrico -, a liberação de citocinas pelos condrócitos, o aumento da expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) e a redução da produção de colágeno tipo II, por meio da diminuição de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ). A redução de PPAR- γ , o qual tem a função de inibir o efeito inflamatório e degradante das altas concentrações de glicose nos condrócitos, é um dos mecanismos principais pelos quais a DM2 contribui para a fisiopatologia da OA (COURTIES & SELLAM, 2016).

Quanto a influência da hiperglicemia no líquido sinovial, os efeitos ainda não estão bem compreendidos, entretanto especula-se que a diabetes induza a inflamação também nesse componente, já que estudos observacionais identificaram mais sinovites



em OA de joelho de pacientes diabéticos do que nos não diabéticos; além disso, foi observado maior acúmulo de AGEs no osso subcondral de pacientes diabéticos em vista dos não diabéticos, o que impacta no mecanismo de resistência do osso subcondral e promove efeitos inflamatórios. Esse ambiente inflamatório proporcionado pela DM2, aliado ao fato de que pacientes diabéticos já possuem uma remodelação óssea prejudicada, evidência a magnitude do impacto proporcionado às articulações dos pacientes que possuem as duas condições presentes (COURTIES & SELLAM, 2016; VERONESE et al., 2019). Por fim, a cartilagem como um compartimento não vascularizado e não inervado, recebe seus nutrientes por meio da sua conexão com o osso subcondral e com o líquido sinovial através da cavidade articular, dessa forma, os danos microvasculares decorrentes da diabetes podem interferir nas artérias que irrigam o osso subcondral e, especialmente em ossos longos, bastante vascularizados e com grande requerimento de nutrientes, os danos microvasculares correspondem a uma das formas pelas quais a DM2 também pode aumentar os riscos em relação a OA (VERONESE et al., 2019).

Devido a essa interação entre os fatores de risco e os mecanismos fisiopatológicos, a frequente combinação entre a DM2 e a OA poderia promover, também, a interação entre os efeitos das terapias medicamentosas aplicadas. A metformina é amplamente utilizada para o controle da DM2 e sua associação benéfica para o tratamento da OA tem sido cogitada; Song et al. colocaram em evidência o potencial dessa droga na OA devido a sua ação na regulação do AMPK; a ativação dessa proteína apresentou-se benéfica em diversos estudos em animais, visto que, em consequência disso, foi observada a diminuição da degradação da cartilagem devido a redução de processos inflamatórios iniciados pela sinalização elevada de citocinas como TNF- α e a diminuição da apoptose de condrócitos (SONG et al., 2021).

Todavia, em dois estudos de coorte, Bammet et al. não confirmaram a associação e Shirinsky et al. observaram efeito apenas na redução da progressão da OA de joelho (BARNETT et al., 2017; SHIRINSKY et al., 2017). Em estudo de caso-controle, a associação entre AINEs e metformina em pacientes com OA e DM2 resultou em menor grau de necessidade da realização da cirurgia de substituição articular do que naqueles pacientes que não utilizaram a metformina (LU et al., 2018). Em relação ao tratamento da OA naqueles pacientes que também possuem DM2, o uso da glucosamina e do ácido



hialurônico intra-articular mostrou-se mais seguro em relação ao uso frequente do paracetamol, de AINEs e das injeções de corticoesteroides (VERONESE et al., 2019).

Portanto, sabe-se que a DM2 atua como um fator de risco para a OA, de forma predominante na artrite generalizada em vista da artrite localizada, além de mostrar evidências negativas acerca dos resultados da artroplastia (ALENAZI et al., 2019). Dessa forma, a OA sintomática, uma condição não silenciosa - ao contrário do níveis de glicose moderadamente elevados -, pode ser uma oportunidade para a avaliação dos níveis de glicose do paciente em busca da presença da DM2 (DUCLOS, 2016). Por outro lado, a necessidade de educar os indivíduos, quando identificados com DM2, acerca do risco aumentado, da progressão e da gravidade da OA quando associada a DM2, é outra conduta valiosa que deve ser implementada, bem como é necessário considerar o encaminhamento apropriado para um reumatologista, que realizará o gerenciamento dos fatores de risco, em busca de preservar a qualidade de vida e evitar a incapacidade física proveniente da OA (WILLIAMS et al., 2016).

4. CONCLUSÃO

A relação entre a osteoartrite, a Diabetes Mellitus do tipo 2 e a obesidade é fortemente observada, não só pela convergência dos fatores de risco mas também pela associação dos mecanismos fisiopatológicos, dos quais destaca-se a condição de inflamação proporcionada por todas as condições. A presença da DM2 e/ou da obesidade concomitante a OA parece funcionar de maneira sinérgica para o seu desenvolvimento, progressão e gravidade. Por isso a presença da OA, da DM2 ou da obesidade abre precedentes para a investigação de todas essas patologias, uma vez que os efeitos clínicos podem ser influenciados pelo tratamento precoce, promovendo melhores perspectivas ao paciente.

Além disso, é fundamental que a avaliação completa desses paciente seja implementada no cotidiano clínico, por meio da avaliação da composição corporal detalhada, já que condições como a obesidade sarcopênica e o padrão da distribuição do tecido adiposo assumem uma importância que não deve ser deixada de lado nesse contexto. Quanto ao tratamento, observou-se que a intervenção farmacológica deve ser cuidadosa em busca de evitar problemas de segurança indesejáveis; intervenções



quanto a dieta e a prática de exercícios físicos mostraram ser benéficas para todas as condições.

É importante salientar que mais estudos clínicos direcionados especificamente para essa população são necessários para que um tratamento de excelência possa ser implementado, buscando a melhora da qualidade de vida desses indivíduos e a diminuição do grau de desenvolvimento de inaptidão física decorrente dessa associação.

REFERÊNCIAS

- ALENAZI, A. M. et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. **Clinical Rheumatology**. 38(12):3539-3547, 2019.
- BARNETT, L. A. Does metformin protect Against osteoarthritis? Na Electronic health record cohort study. **Primary Health Care Research & Development**. 18(6):623-628, 2017.
- BLUHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews. Endocrinology**. 15(5):228-298, 2019.
- BLIDDAL, H. et al. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. **Obesity reviews: an oficial journal of the International Association for the Study of Obesity**. 15(7):578-86, 2014.
- COURTIES, A.; SELLAM, J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are de links?. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 122:198-206, 2016.
- DEFRONZO, A. R. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews. Disease Primers**, 1: 15019, 2015.
- DUCLOS, M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**. 59(3):157-160, 2016.
- FRANCISCO, V. et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. **Journal of Orthopaedic Research**. 36(2):594-604, 2018.
- GODZIUK, K. et al. The impact of sarcopenic obesity on knee and hip osteoarthritis: a scoping review. **BMC Musculoskeletal Disorders**. 19(1):271, 2018.
- GOMES-NETO, M. et al. Estudo comparativo da capacidade funcional e qualidade de vida entre idosos com osteoartrite de joelho obesos e não obesos. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 56(2): 126-130, 2016.

- LU, C. et al. Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: A Nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. **PLOS One**. 13(1):e0191242, 2018.
- OARSI. Osteoarthritis: A Serious Disease. **Osteoarthritis Research Society International**. 2016. Disponível em: https://oarsi.org/sites/default/files/library/2018/pdf/oarsi_white_paper_osteoarthritis_disease121416_1.pdf
- PACCA, D. M. et al. Prevalência de dor articular e osteoartrite na população obesa brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. 31(01), 2018.
- REYES, C. et al. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. **Arthritis & Rheumatology**. 68(8):1869-75, 2016.
- SARTORI-CINTRA, A. R. et al. Obesidade versus osteoartrite: muito além da sobrecarga mecânica. **Revendo Ciências Básicas**. 12(3), 2014.
- SHIRINSKY, I. V. et al. Effects of medication-treated diabetes on incidence and progression of knee osteoarthritis: a longitudinal analysis of Osteoarthritis Initiative data. **Rheumatology International**. 37(6):983-991, 2017.
- SONG, P. et al. Therapeutic Applications of Type 2 Diabetes Mellitus Drug Metformin in Patients with Osteoarthritis. **Pharmaceuticals**. 14(2):152, 2021. SONG et al., 2021
- U.S Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A National Public Health Agenda for Osteoarthritis: 2020 update. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/arthritis/docs/oaagenda2020.pdf>
- VERONESE, N. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. 49(1):9-19, 2019.
- KULKARNI, K. et al. Obesity and osteoarthritis. **Maturitas**. 89:22-8, 2016.
- WANG, T.; HE, C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. **Cytokine & Growth Factors Review**. 44:38-50, 2018.
- WILLIAMS, M. F. et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Diabetes and its Complications**. 30(5):944-50, 2016. WILLIAMS et al., 2016



RELAÇÃO CLÍNICA ENTRE SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E SINDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CLINICAL RELATIONSHIP BETWEEN PCOS AND METABOLIC SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-40

Amanda de Fátima Souza ¹
 João Danúsio Andrade Filho ¹
 Vitor Hugo Oliveira ¹

¹ Acadêmicos de Medicina – Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

RESUMO

Introdução: Observa-se que a SM, transtorno representado por fatores de risco cardiovasculares e RI, está intimamente relacionado com a SOP, endocrinopatia comum em mulheres em idade reprodutiva.

Metodologia: Para realização do presente estudo foram analisados 36 artigos, buscando as correlações clínicas entre SM e SOP.

Desenvolvimento: Foi observado que há uma via de mão dupla entre essas patologias, visto que tanto características da SM podem estar relacionadas com a patogênese da SOP, quanto vice-versa, como por exemplo a hiperinsulinemia observada nesta predispõe a RI e obesidade, que, por sua vez, constituem aquela. Para o tratamento de SOP encontrou-se na literatura o uso de anticoncepcionais orais, metformina, tiazolidinedionas, antiandrogênicos e medidas não farmacológicas, como dieta e exercício físico.

Considerações finais: Portanto, diante da associação entre SM e SOP, em mulheres diagnosticadas, além do tratamento medicamentoso, é válido realizar rastreio de fatores de risco cardiovasculares, bem como estimular a prevenção e medidas não farmacológicas para SM.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Síndrome do Ovário Policístico. Associações. Relação Clínica.

ABSTRACT

Introduction: It is observed that MS, a disorder represented by cardiovascular risk factors and IR, is closely related to PCOS, a common endocrinopathy in women of reproductive age.

Methodology: To carry out the present study, 36 articles were analyzed, looking for the clinical correlations between MS and PCOS.

Development: It was observed that there is a two-way street between these pathologies, since both characteristics of MS can be related to the pathogenesis of PCOS, and vice versa, such as the hyperinsulinemia observed in this predisposition to IR and obesity, which, in turn, constitute that. For the treatment of PCOS, the use of oral contraceptives, metformin, thiazolidinediones, antiandrogens and non-pharmacological measures such as diet and physical exercise were found in the literature.

Final considerations: Therefore, in view of the association between MS and PCOS, in diagnosed women, in addition to drug treatment, it is valid to carry out screening for cardiovascular risk factors, as well as to encourage prevention and non-pharmacological measures for MS.

Keywords: Metabolic Syndrome. Polycystic Ovary Syndrome. Associations. Clinical Relationship.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a síndrome metabólica é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central da gordura e à resistência à insulina.

Nesse contexto, sabe-se que essa síndrome está envolvida em várias patologias, dentre as quais, a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Estudos mostram que mulheres com o diagnóstico de SOP apresentam risco aumentado para dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2. (SILVA, 2021) Caracteriza-se por combinações de hiperandrogenismos clínico e bioquímico, oligo, anovulação crônica na ausência de doença adrenal e/ou pituitária e ovários policísticos (ALI, 2015).

A SOP é uma endocrinologia multifatorial mais frequente em mulheres com prevalência entre 6% e 16%. (COELHO,2021) Metabolicamente, mulheres com a síndrome manifestam frequentemente hiperinsulinismo, resistência insulínica, obesidade, alterações no perfil lipídico e predisposição para Diabetes tipo 2(DM II) (GONÇALVES, 2021).

Acredita-se, portanto, haver um papel significativo da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IFG-1) na produção anômala de androgênios nessas mulheres (FEBRASGO, 2008). A produção excessiva de andrógenos pode vir a acarretar em um quadro de pressão arterial elevada, comprometendo o bom funcionamento das vias metabólicas. A junção dessas patologias resultam na síndrome metabólica (GONÇALVES, 2021).

Portanto, a abordagem da dislipidemia em pacientes com SOP inclui a avaliação dos fatores de risco do risco cardiovascular de cada paciente e a definição das metas lipídicas a serem atingidas para correção da dislipidemia. (OLINDA,2021) Sendo assim, levando em consideração a relação existente entre a Síndrome Metabólica e a SOP, o presente estudo tem por objetivo analisar as suas correlações clínicas (PENA, 2022).

2. METOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura conduzida de forma sistemática visando reunir as principais evidências acerca da relação da síndrome

do ovário policístico e síndrome metabólica. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

A pesquisa foi realizada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), google acadêmico e EBSCO em maio de 2022, analisando-se um total de 36 artigos. Os descritores utilizados foram: Síndrome Metabólica; Síndrome do Ovário Policístico; Associações; Relação Clínica. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”. Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou 36 artigos, dos quais foram realizado a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Critérios de inclusão: artigos completos publicados de 2008 a 2022 nos idiomas português e inglês, excluindo-se 15 artigos com abordagem repetidas e não primários.

Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 13 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 21 artigos para análise final e construção da revisão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO (SOP)

A síndrome do ovário policístico é um distúrbio endócrino muito comum em mulheres em idade reprodutiva. Define-se por uma endocrinopatia causada por hiperandrogenismos que influencia negativamente no processo normal de ovulação. Essa alteração endócrina, manifesta-se com hirsutismo, seborreia, acne, alopecia, obesidade, 20 ou mais cistos ovarianos e irregularidade menstrual. (PENA,2022) Essa síndrome possui numerosos diagnósticos diferenciais (diversificados), por isso, deve ser identificada, diagnosticada e tratada de maneira individual e assertiva para evitar complicações como, infertilidade, neoplasias endometriais e síndrome plurimetabólica. (MOURA,2011)



Segundo a FEBRASGO 2019, a etiologia da SOP ainda é desconhecida, pois, vários fatores podem desencadear sua gênese. Estudos apontam que essa morbidade feminina tem uma prevalência de 6 a 10%.(PENA,2022) Porém, baseando em trabalhos mais recentes e na observação da prevalência da intolerância à glicose, fator muito predominante, a preponderância chega em torno de 8,7 a 35% e vivencia a SOP têm 3 a 7 vezes mais riscos de desenvolvimento de diabetes mellitus II. (MELO, 2018)

3.2. FISIOPATOLOGIA DA SOP

Anormalidades no eixo hipotálamo-hipofisário, na esteroidogênese e a resistência insulínica são etiologias prováveis para o desenvolvimento da SOP. Muitos autores estimam que a desordem primária causadora de SOP seja a esteirodoigênese anormal. Deve-se isso à altas concentrações de testosterona e dehidroepiandrosterona (DHEA), presentes em 20 a 25 % das mulheres com essa desordem endócrina. Seguida de uma hiperinsulinemia, que alimenta conseqüentemente o aumento de produção dos andrógenos por uma possível alteração nos receptores insulínicos e enzimas de regulação produtiva adrenal. (SILVA,2006)

Além disso, a desordem na liberação das gonadotrofinas, Hormônio Luteinizante (LH) e Folículo Estimulante (FSH) pela glândula pituária, favorece uma maior secreção de LH em relação ao FSH, o que gera uma produção aumentada de andrógenos pelas células teca e promove ciclos anovulatórios. Esse processo se dá através do aumento da expressão da genética e das atividades citocromáticas de ações sinérgicas ao LH.(PONTES,2016) Estudos apontam que portadoras dessa endocrinopatia possuem uma hipersensibilidade hipotalâmica e nítidas resistência excretora neurogênica de hormônio liberador de gonodotrofinas, sendo a causa dos aumentos dos níveis de testosterona por um efeito inibitório dos receptores de progesterona nos neurônios hipotalâmicos.(COSTA,2007)

O curso do florescimento folicular acontece por um equilíbrio entre FSH, LH, insulina, hormônio antimulleriano, enzimas ligadas à esteoroidogênese e fator de crescimento insulina-smile (IGF-1) entre outros fatores de crescimento. Então, qualquer alteração que ocorre, provocam uma desordens sérias à foliculogênese ovariana. Na síndrome do ovário policístico, caracteriza-se pelo seu aspecto de múltiplos cistos



devido à baixa ação de FSH a qual impede a progressão no desenvolvimento folicular até seu final, fazendo com que paralise nas etapas intermediárias. (CATRINQUE,2019)

Para mais, toda essa desordem no crescimento folicular, provoca muitas outras alterações endócrinas, por isso, muitas mulheres que são acometidas pela SOP dispõem também de síndrome metabólica (SM) o que gera aumento nos fatores de riscos para doenças cardiovasculares e diabetes, devido à elevação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucinas-6 e proteína C-reativa.(PENALVA,2008) Assim, consiste em uma junção de fatores de risco metabólicos: dislipidemia (elevação de triglicérides, apolipoproteínas B e LDL e baixos níveis de HDL), hipertensão arterial, hiperglicemia e uma condição favorável à processos inflamatórios (lipotoxicidade e glicotoxicidade) e trombolíticos. (FRAGOZO,2022)

3.3. SÍNDROME METABÓLICA NA SOP

A obesidade é um dos motivos para o acometimento da SM por estar associada ao desenvolvimento da dislipidemia. Tanto o grau da obesidade e o índice de massa corporal (IMC >25-29 sobrepeso; IMC > 30 obesidade), quanto a distribuição da adiposidade, são fatores que agravam a SM na SOP. Assim, a avaliação da quantidade de gordura abdominal acometido na obesidade, por meio de avaliação da circunferência cintura-quadril e relação cintura-estatura é um indicador bastante importante devido elevado nexos com o aumento da dislipidemia, resistência insulínica e baixa cronicidade inflamatória. (FRAGOZO,2022) Outros meios para analisar a composição corporal da pessoa acometida por essa síndrome é o método DEXA SCAN que analisa a densidade óssea e bioimpedância que demonstra o peso total de massa magra, gordura e água, além da aferição de gordura visceral pela tomografia.

Agravado pela obesidade, a dislipidemia consiste no o aumento de AGL (ac. Palmoleico, ac. 11-eicosenoico e ac. Adrenéiro) circulante de volta ao fígado o qual provoca a elevação da síntese de TG, ApoB e secreção de lipoproteínas de baixa densidade VLDL e baixa do HDL.(SILVA,2020) Tal alteração decorre dos efeitos da secundários à comorbidade, à resistência insulina que diminui a supressão da lipólise dos adipócitos e ao hiperandrogenismos integrada aos hábitos de vida do indivíduo como, dietas e atividades físicas. (WITCHEL,2019) Consequentemente, esse aumento no armazenamento de gordura nos tecidos músculo esquelético, hepático e pancreático



devido a capacidade de depósito no tecido adiposo ser excedida, pode provocar outras comorbidades como a esteatose hepática gordurosa não-alcóolica. (MELO,2018)

A hiperglicemia, provocada pela resistência insulínica que desenvolve a incapacidade de um efetivo transporte da glicose ação lipolítica, é outro fator etiopatogênico para a SOP. Ela faz desencadear a secreção de andrógenos pelas células da teca, reatividade endotelial e vascular, desregulação lipídica periférica e hepática e também o aumento dos ácidos graxos. Segundo estudos, 30 % dos portadores de SOP, possuem diminuição da tolerância a glicose e aproximadamente 10% possui DM2. Desse modo, é um fator importante de rastrear para evitar, assim, o desenvolvimento de diabetes melitus tipo II. (OLIVEIRA,2013)

Além disso, essa alteração na resistência insulínica, ativa o sistema nervoso simpático, regula os receptores de angiotensina II e reduz oxido nítrico, tendo um efeito direto na hipertensão arterial. Essa alteração hipertensiva, não está bem delineada em relação à SOP, embora, segundos estudos, estar mais prevalente em pacientes obesos. Deve-se isso à falta de pesquisas acerca do assunto e pela abrangente variedade causal como o aumento de leptina, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, apneia do sono, etc. (ALI,2015) Outro ponto, é que pacientes com síndrome hipertensiva normalmente apresentam outros fatores de risco desencadeante de doenças cardiovasculares, mormente dislipidemias, diabetes, obesidade e resistência insulínica. Nesse viés, em razão desses fatores interagirem entre si, o risco de hipertensão nessa população aumenta, mesmo que seja de modo moderado. (WITCHEL,2019)

Há também estudos que constata uma relação da influência no desenvolvimento da doença hepática não gordurosa e à sensibilidade insulínica com a microbiota gastrointestinal. Essa microbiota composta por bactérias, arqueas, fungos e vírus, desempenham diversos papéis como: fermentação da fibra alimentar, defesa do hospedeiro, modulação do metabolismo e no metabolismo de ácidos biliares. Tais microrganismos e suas funções, segundo estes estudos, estão diminuídos em mulheres com SOP. Isso ocorre, em razão desses indivíduos possuírem disbiose alfa reduzida e disbiose beta aumentada (aumento de bacterioides pró-inflamatórios e redução de prevotellaceae), o que pode desencadear a ativação do sistema imunológico e consequentemente doenças inflamatórias. (RIGHI,2021)



Outro fator de risco desencadeado pela SOP, juntamente com todos estes citados nessa revisão literária, é o distúrbio da saúde musculo esquelética. Um estudo realizado em 2020, constatou que a osteopenia e a osteoporose podem estar precocemente presente em mulheres que manifestam com essa síndrome anovulatória em comparação com os controles. Esse processo fisiopatológico pode decorrer da diminuição da massa muscular pela ação anabólica do receptor IGF-1 pela diminuição da sensibilidade do receptor ou catabólica pelo bloqueio de secreção local de IGF-1 e da densidade mineral óssea, principalmente em regiões da coluna e do fêmur. Com isso, evidencia que o risco de quedas e fraturas nessa população e que necessitam de um acompanhamento multidimensional. (KAZEMI,2020)

Atualmente, para o diagnóstico de SOP, os seguintes critérios de Rotterdam, propostos em 2003, são mais utilizados: hiperandrogenismos, oligo/anovulação e ovário acima de 10cm ou com 12 ou mais folículos com diâmetros entre 2-9mm confirmados por ultrassonografia. Porém, se houver irregularidades menstruais e hiperandrogenismos juntos, a ultrassonografia pélvica não é necessária para diagnóstico. Somado a isso, em pacientes que apresentam amenorreia e uma clínica grave, é de suma importância dosar o hormônio estimulador da tireoide, para fazer o diagnóstico diferencial com doenças tireoidianas. (PEREIRA,2021)

Além disso, pode ser realizado alguns exames laboratoriais para ajudar no diagnóstico da SOP e discernir em diagnósticos diferenciais. A solicitação de testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-s), prolactina, 17-hidroprogesterona, relação hormônio luteinizante/hormônio folículo estimulante, são os exames que podem ser realizados para um assertivo diagnóstico. Os valores referenciais que podem sugerir essa comorbidade são: tetosteronal total <150mg/dL, DHEA-S normais ou ligeiramente elevados, prolactina 50% acima do normal (muitas das vezes transitória), 17-hidroprogesterona com estimulação do ACTH de 250 microgramas >1.000 ng/dL e LS/FSH >2. Porém, esses exames não são específicos e sensíveis a SOP, sendo assim é indicado sempre a realização de US pélvico.(SHEEHAN,2005)

Após a confirmação de SOP, é importante fazer diagnóstico de outras comorbidades que possam agravar ainda mais o quadro, principalmente de SM. Para essa síndrome, usa-se os critérios de NCEP-ATP II, juntamente com a identificação dos



fatores de risco associados. Portanto, realiza-se a história clínica e exame físico com medida da circunferência abdominal (> 88 cm), níveis de PA aferidas no mínimo duas vezes por consulta após 5 min de repouso ($> 130/85$), peso e estatura ($IMC > 24,9$), exame de pele para acantose nigra, exame cardiovascular e exames laboratoriais como glicose de jejum (> 110 mg/dL), dosagem de HDL (< 50 mg/dL), triglicérides (> 150 mg/dL) e teste de intolerância a glicose (> 140 mg/dL). (SHEEHAN,2005)

3.4. TRATAMENTO CORRELACIONANDO SOP E SÍNDROME METABÓLICA

Nesse contexto, devido a predominância dos fatores de risco, se faz necessário ações preventivas destes. O aconselhamento e educação sobre a condução é de suma importância, concomitantemente à intervenções no estilo de vida. Desse modo, tratamentos não medicamentosos que consiste em mudanças no hábitos de vida por meio de dietas para diminuir as taxas de glicemia, triglicédeos, colesterol e obesidade e atividades físicas é o primeiro passo para o tratamento da patologia. Logo, a obesidade é a principal comorbidade e a ser tratada com modificações no estilo de vida, pois a perda de peso pode ajudar a melhorar a ovulação, além de melhorar o perfil lipídico, PA e glicemia. (SILVA,2006)

Assim sendo, necessitam de táticas que modificam a alimentação da paciente dispõem de um valor calórico total conciliável com a redução ou constância do peso, focando em uma abordagem hipocalórica com o objetivo de eliminar 0,5-1,0 kg por semana. Para facilitar essa redução de peso, é necessário a pratica de atividades físicas. Algumas pesquisas relatam que exercícios de maior duração, frequência e intensidade concebe uma melhora mais efetiva, mas que exercícios moderados por cerca de 60 minutos por pelo menos três vezes na semana também são benéficos e devem ser orientados e incentivados. (WITCHEL,2019) Nesse viés, a participação de profissionais da nutrição e educadores físicos exercem papéis importantes para essas pacientes conseguirem uma vida mais saudável e conseqüentemente ajudam a minimizar incidentes mórbidos futuros proporcionadas pela SOP. (CATRINQUE,2019)

Ademais, com relação ao tratamento medicamentoso, anticoncepcionais orais e sensibilizadores da ação da insulina, são os métodos mais utilizados para o tratamento da SOP e SM. Assim, nota-se que o tratamento consiste em evitar e tratar problemas



base (manifestações androgênicas, obesidade, hiperinsulinemia ou DM2, hipertensão, dislipidemias). (SILVA,2006)

A indução ovulatória com citrato de clomifeno é o tratamento de 1º linha para a SOP. Acredita-se que esse medicamento bloqueie receptores de estrogênio no hipotálamo, diminuindo o ciclo de feedback ovariano-hipotalâmico do estrogênio e consequentemente aumentando a pulsação de GnRh e secreção hipofisária que promovem a evolução folicular ovariana. (ALCHAMI,2015)

A metformina (biguanida), segundo estudos, tornou-se um dos medicamentos mais utilizados na SOP por atenuar a produção androgênica pela células da teca pela menor concentração de insulina plasmática. Com ela, houve uma melhora da PA, da adiposidade e dos níveis de triglicérides, além de proporcionar aumento de massa magra, HDL e SHBG. (SILVA,2022) Ela tem sido usada como terapia de primeira linha ou de segunda linha, que em alguns estudos, com combinação com o citrato de clomifeno apresentou uma maior eficácia. (ALCHAMI,2015)

A classe de anti-diabetogênicos orais, tiazolidineodionas, são importantes para a manutenção dos níveis de insulina, principalmente em mulheres com SOP por impedir o desenvolvimento de DM2, visto que essa comorbidade está ligada à resistência insulínica. Eles causam redistribuição da gordura do tecido adiposo visceral para o subcutâneo. É a classe mais recente que age sensibilizando à insulina por serem seletivos do fator de transcrição nuclear, controlando a expressão genica do adipócito e a sua diferenciação, presentes no músculo esquelético e tecido adiposo, e têm efeito benéfico a condições metabólicas e endócrinas. (SILVA,2022)

As estatinas, podem reduzir o risco de evento cardiovasculares melhorando o nível de dislipidemias e controle da PA. Já os fibratos melhoram a capacidade de reduzir a aterogênese, hipertensão arterial e da hiperglicemia. (PENALVA,2008)

Entretanto, a droga de primeira escolha no tratamento de pacientes que possuem hirsutismos moderado a grave, seborreia acne e irregularidade menstrual, e que não desejam engravidar, são os anticoncepcionais orais de progesterona e estrógeno, e os antiandrogênicos. Eles fazem com que os estrogênios diminuam os androgênios por um feedback negativo, o qual suprime a liberação de LH por aumento de SHBG hepático e diminuição da produção androgênica pelos ovários. (SILVA,2020) Mas, em mulheres que possuem contraindicações para os COCP's, pílulas ou



contraceptivos intrauterinos, que dispõe de hormônios sintéticos de progesterona são os ideais por proporcionarem proteção endometrial contra lesões proliferativas. (FEBRASGO,2008) Um antiandrogênico que foi avaliado e usados para tratar o hirsutismo em mulheres é a espirolactona (antagonista da aldosterona que bloqueia AR). Seu uso deve ser feito após 6 meses de COCP's com dose inicial de 25mg/d podendo ser ajustada de 100 a 200 mg/d. Entretanto seu o monitoramento deve ser efetivo contra os efeitos colaterais como: depleção de volume e distúrbios eletrolíticos. (WITCHEL,2019)

Para a melhora da microbiota intestinal e absorção nutritiva da dieta, os lactobacillus acidophilus e o uso de probióticos que contem lactobacillus, selênio e bifidobacterium são utilizados para a melhora da MI. Os primeiros ajudam manter a sensibilidade do paciente à insulina, fazendo com que a resistência insulínica melhore e os níveis androgênicos não se elevem. Já os segundos, podem regular a resposta inflamatória e diminuir os níveis totais de testosterona para que a SOP não prejudique uma possível gravidez. (RIGHI,2021)

Na tabela 1, de acordo com vários estudos, pode-se observar os tratamentos mais realizados para os sintomas oligoovulatórios e androgênicos causados pela SOP e pela síndrome metabólica.

Ademais, nota-se a importância de mais estudos acerca dessa patologia para desenvolver um eficiente rastreamento e tratamento, diminuir os índices de mortalidade e melhorar o bem-estar das mulheres que possuem essa endocrinopatia. Dito isso, as alternativas não-medicamentosas devem ser bem orientadas e as medicamentosas escolhidas e/ou associadas de modo individual com a clínica de cada um.

Tabela 1- tratamentos mais utilizados na SOP relacionada à SM.

SINTOMAS	TRATAMENTO
Hisurtismo e irregularidade menstrual	Citrato de clomífeno, anticoncepcionais combinados, reposição de progesterona, dispositivos intrauterinos de progesterona, espirolactona
Acne e seborreia	Anticoncepcionais combinados, espirolactona
Resistencia insulínica	Biguanida (metformina), tiazolidinedionas
Pressão arterial (hipertensão)	Dieta, estatinas e fibratos
Obesidade	Dieta, atividade física, metformina
Dislipidemia	Dietas atividade física, estatinas e fibratos
Flora intestinal	Lactobacillus acidophilus, probióticos
Não medicamentoso/ geral	Aconselhamento, dietas, atividade física

Fonte: Autoria própria.

4. CONCLUSÃO

Acredita-se que há determinantes da SOP que predispõe à SM. Entre os fatores causais de SOP, cabe destaque as concentrações elevadas de androgênios, que leva a uma anormalidade na produção de esteroides, a hiperinsulinemia e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise. Essas alterações relacionam-se com maior chance de desenvolver resistência insulínica (RI) e obesidade, que são aspectos característicos da SM. Além disso, há fatores da SM que estão relacionados com a patogênese da SOP, como é o caso da hiperglicemia secundária à RI, que estimula maior secreção de andrógenos. Portanto, diante de um diagnóstico de SOP, é importante realizar o rastreio de outras comorbidades, principalmente a SM e atentar para alternativas de tratamento da SOP que podem prevenir a ocorrência de SM, como o incentivo à atividade física, alimentação saudável e perda de peso, além dos tratamentos medicamentosos.

REFERÊNCIAS

- ALCHAMI A, et al., SOP: diagnóstico e gestão de infertilidade relacionada, **Obstetrícia, Ginecologia e Medicina Reprodutiva (2015)**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2015.07.005>
- ALI, Aus Tariq. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. **Ceska gynekologie**, v. 80, n. 4, p. 279-289, 2015.
- CATRINQUE, Jeane Alves; Ronconi, Fabíola de Souza. **Abordagem multiprofissional a portadoras da Síndrome do Ovário Policístico (SOP)**. 2019.
- COELHO, R. S.; Silva, T. **Excesso de peso e variáveis antropométricas de risco cardiovascular em portadoras da síndrome do ovário policístico** v. 2021, p. 1–13, 2021.
- COSTA, Laura Olinda Bregieiro Fernandes; VIANA, Aline de Oliveira Ribeiro; OLIVEIRA, Mônica de. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, p. 10-17, 2007.
- FRAGOZZO-Ramos, María Carolina. Síndrome metabólico: revisión de la literatura. **Medicina y Laboratorio**, v. 26, n. 1, p. 47-62, 2022.
- GONÇALVES, A. et al. Perfil nutricional de mulheres portadoras da síndrome do ovário policístico: UMA REVISÃO DE LITERATURA. [s.d.].2021

- KAZEMI, Maryam et al. Osteosarcopenia in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome: a multicenter case-control study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 9, p. e3400-e3414, 2020.
- MELO, Flavia. Síndrome do ovário policístico e a associação de genes relacionados à resistência insulínica: Revisão de literatura: Revisão de literatura. **Rev rios**, Rev Científica da Faset, 2018.
- MOURA, Heloisa Helena Gonçalves de et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 111-119, 2011.
- OLINDA, L.; Fernandes, B.; SOARES, G. M. Abordagem da dislipidemia na síndrome dos ovários policísticos. v. 49, n. 4, p. 525-529, 2021.
- OLIVEIRA, Renata do Sacramento Monte de et al. Hipertensão arterial e perfil metabólico em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 21-26, 2013
- PENA, Victor et al. Uma análise sobre as características da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 4, p. e9996-e9996, 2022
- PENALVA, Daniele Q. Fucciolo (2008). Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista De Medicina**, 87(4), 245-250. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v87i4p245-250>
- PEREIRA, Ana Elise de Souza Barros; MendesA. C. R., KlausB. D., AzevedoC. S., CavalettiG. W., LopesL. V. de A., NascimentoM. A., LeitãoR. V., MirandaT. S., & GuimarãesR. M. G. C. (2021). Tratamento para mulheres inférteis com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 13(5), e6984. <https://doi.org/10.25248/reas.e6984.2021>
- PONTES, A.; Almeida Filho, B. S. Síndrome dos ovários policísticos: diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida. **FMB-UNESP 2016**, p. 978-85, 2016.
- RIGHI, GM, Oliveira TF, Baracat MC. Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal. *Femina*. 2021;49(10):631-5.
- SHEEHAN, Michael T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. **Clinical Medicine & Research**, v. 2, n. 1, p. 13-27, 2005.
- SILVA, Isabelle Salomão Teixeira et al. A associação da mudança no estilo de vida com a terapia farmacológica no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 57, p. e3909-e3909, 2021
- SILVA, Regina do Carmo; Pardini, Dolores P.; KATER, Claudio E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 281-290, 2006



WITCHEL, Selma Feldman; OBERFIELD, Sharon E.; PEÑA, Alexia S. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 8, p. 1545-1573, 2019.

IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS METABÓLICAS E GASTROINTESTINAIS

IMPORTANCE OF INTESTINAL MICROBIOTA FOR PREVENTION OF METABOLIC AND GASTROINTESTINAL DISEASES

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-41

Pedro Paulo Araújo de Oliveira ¹
Anne Karoline Araújo Rocha ¹
Camila Fernandes ²
Bruno Andrade Cardi ³

¹ Graduandos do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Professor Adjunto do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A microbiota intestinal humana corresponde a um microecossistema que desempenha funções imprescindíveis à vida, tendo sido bastante estudada na tentativa de correlacionar disbiose (desequilíbrio da microbiota intestinal) à patogênese de comorbidades com grande incidência na atualidade, tais como obesidade, diabetes mellitus e doenças inflamatórias intestinais. Essa temática tem atraído interesse de pesquisadores com o propósito especialmente de desenvolver novas estratégias terapêuticas para tais comorbidades, embora ainda careça de estudos mais profundos e comprometidos com esse fim. Esta revisão tem o objetivo de relacionar disbiose intestinal e predisposição a doenças metabólicas e gastrintestinais, bem como de analisar a viabilidade do transplante de microbiota fecal como opção terapêutica, na tentativa de correlacionar conservação de microbioma intestinal como medida profilática contra esses acometimentos orgânicos.

Palavras-chave: Microbioma Gastrointestinal. Doenças Metabólicas. Gastroenteropatias. Disbiose. Transplante de Microbiota Fecal.

ABSTRACT

The human intestinal microbiota is a microecosystems that correspond to an essential function, having a very current life in the attempt to correlate dysbiosis (imbalance of the intestinal microbiota) to the pathogenesis of comorbidities with high incidence today, such as obesity, diabetes mellitus and inflammatory bowel diseases. This subject has attracted interested researchers, with the purpose of developing new therapeutic strategies, even more interested in caring for such comorbidities and committed to this end. This review aims to relate intestinal dysbiosis and predisposition to metabolic and gastrointestinal diseases, as well as to analyze the feasibility of fecal microbiota transplantation, in an attempt to correlate the conservation of the intestinal microbiome as a prophylactic measure against these organic disorders.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome. Metabolic Diseases. Gastrointestinal Diseases. Dysbiosis. Fecal Microbiota Transplantation.

1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal (MI) de humanos adultos corresponde a um amplo ecossistema, diversificado, dinâmico e estimado em trilhões de células microbianas – quase 10 vezes o número de células humanas em nossos corpos (Sender *et al.*, 2016), dado que inclusive inspirou a titulação da obra “10% humano”, de Allana Collen (2016), que assim descreveu essa proporção:

“Para cada célula humana em nosso organismo, há outras nove impostoras, pegando carona. Você não é formado apenas de carne e osso, sangue e músculo, mas também de bactérias e fungos. Não é um indivíduo, mas uma colônia – um ecossistema. Somos apenas 10% humanos”.

Análises de metagenoma intestinal revelaram que as mudanças nesse ecossistema estão associadas ao metabolismo do hospedeiro e que a composição microbiana pode mudar rapidamente em resposta a mudanças na dieta do hospedeiro ou à administração de drogas comuns (Maier *et al.*, 2018; Sonnenburg e Backhed, 2016; Sun *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2017). Sendo assim, desequilíbrios na microflora do Trato Gastrointestinal (TGI) – induzidos por dieta ou por administração de alguns fármacos –, podem predispor o aparecimento de patologias comuns na sociedade atual, como Obesidade, Diabetes Mellitus (DM), Doença Inflamatória Intestinal (DII), enterocolites (Cox, West e Cripps, 2015; Kelly e Ananthkrishnan, 2019; Khan *et al.*, 2011), e inclusive, em menor proporção, doenças neuropsiquiátricas (Quigley, 2017).

Diante da pandemia de doenças crônicas vivida na contemporaneidade, ainda há muito o que se descobrir acerca da patogênese delas. Nesse contexto, os estudos de metagenoma trouxeram perspectivas novas no que diz respeito a predisposição de muitas dessas doenças, colocando em evidência a necessidade de conservação da microflora intestinal para profilaxia de acometimentos metabólicos, gastrointestinais, neuropsiquiátricos, entre outros.

Nesse contexto, vê-se a relevância dessa temática, com surgimento de estudos promissores, no que tange à reconstituição microbiana em indivíduos doentes, como, por exemplo, o transplante de microbiota fecal, na tentativa de recuperar o equilíbrio do ecossistema intestinal necessário à redução de danos físicos e funcionais em curto e longo prazo.

No entanto, apesar do conhecimento acerca da variedade e da dinâmica da microbiota intestinal humana, bem como de sua função no ser humano e dos muitos estudos correlacionando predisposição a doenças a partir de disbiose intestinais, ainda há necessidade de aprofundamento em humanos acerca dessa correlação entre desequilíbrio do ecossistema do TGI com doenças crônicas contemporâneas, no sentido de ampliar o conhecimento de medidas profiláticas e mesmo terapêuticas para diversas patologias metabólicas e gastrointestinais resultantes desse desequilíbrio. Neste sentido, justifica-se a análise dos mecanismos de disbiose e suas implicações fisiológicas, a fim de se conhecer o que a literatura recente tem a relatar sobre o progresso relativo da associação entre disbiose (muitas vezes provocadas por dieta e consumo de fármacos comuns) e desenvolvimento de obesidade, DM, colites e outras doenças gastrointestinais, mostrando ainda a possibilidade de tratamento dessas doenças a partir de transplantes de microbiotas fecais oriundas de indivíduos saudáveis.

Desse modo, essa revisão tem como objetivo analisar, com base na literatura vigente, a relação entre disbiose intestinal e predisposição a doenças metabólicas e gastrointestinais, e a viabilidade do transplante de microbiota fecal como opção terapêutica para tais patologias, na tentativa de correlacionar conservação de microbioma intestinal como medida profilática contra esses acometimentos orgânicos.

2. METODOLOGIA

Esta produção de cunho acadêmico estrutura-se como uma revisão de literatura com abordagem narrativa e natureza qualitativa, que, segundo Taquette, Minayo e Rodrigues (2015), se ocupa do nível subjetivo e relacional da realidade social e é tratado por meio da história, dos significados, dos valores, das crenças e atitudes dos atores sociais. Este tipo de pesquisa possibilita a análise do material, pela organização e interpretação no atendimento ao objetivo da investigação.

As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados PUBMED, SCIELO, Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde e a biblioteca eletrônica Google Acadêmico, fazendo uso dos descritores ou palavras-chave: “Microbioma Gastrointestinal”, “Doenças Metabólicas”, “Gastroenteropatias”, “Disbiose”, “Transplante de Microbiota Fecal” e suas combinações.



Os critérios de inclusão para a seleção de artigos científicos foram: artigos originais publicados idealmente nos últimos cinco anos nos idiomas português, inglês e espanhol, referentes ao assunto, englobando seres humanos. Estudos que não atenderam os critérios de seleção foram excluídos.

Seguindo tais critérios, a partir da busca através dos descritores e após aplicação dos filtros de inclusão, foram selecionadas 33 produções científicas para compor esta revisão.

No conjunto das técnicas de análise, utilizou-se a análise por tópicos, que funciona a partir do desmembramento do texto em unidades, onde a análise torna-se eficaz na condição de se aplicar interpretações diretas e simples.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerado um ecossistema multifacetado, dinâmico e heterogêneo, a microbiota intestinal humana é composta por uma infinidade de microrganismos que interagem entre si e com seu hospedeiro humano, fazendo parte bactérias, fungos, archae e vírus. Para se ter uma noção mais ampla, o conjunto dos genes de todos os microrganismos intestinais é de uma ordem de magnitude maior quando comparado ao genoma humano. Sendo considerado o maior microecossistema do corpo humano, a microbiota intestinal tem uma relação de simbiose com seu hospedeiro, mantendo assim os processos fisiológicos dentro dos limites da normalidade em condições de equilíbrio dinâmico (Fan e Pedersen, 2021).

O microbioma entérico é formado principalmente por quatro categorias, incluindo Firmicutes, Bacteroides, Actinomicetos e Proteus (Lynch *et al.*, 2016). A proporção entre Firmicutes e Bacteroidetes vem demonstrando ser um indicador importante a ser considerado nos distúrbios da microbiota intestinal e, além disso, a abundância, diversidade e uniformidade de MI também são indicadores importantes relacionados à implicação da composição da flora intestinal no desenvolvimento de diversas patologias humanas, desde agudas a crônicas (Demirci *et al.*, 2020).

Para alguns autores, a microbiota intestinal é considerada um “órgão essencial” do corpo humano (Ding *et al.*, 2019), pois ela desempenha um papel crucial na manutenção da saúde, como por exemplo permitindo o metabolismo de componentes

não-digeríveis ingeridos na dieta, promovendo a síntese de algumas vitaminas essenciais ao organismo humano, prevenindo a colonização do TGI por microrganismos patogênicos e inclusive contribuindo para a maturação e desenvolvimento do sistema imunológico (Jandhyala *et al.*, 2015).

Desse modo, nos últimos anos, o estudo do microbioma humano, em especial o gastrointestinal, tem ganhado importância e interesse de pesquisadores justamente por ser um ecossistema vital à saúde humana. Esse estudo vem sendo imprescindível a um melhor conhecimento da complexa, dinâmica e multifacetada relação entre esses micro-organismos benéficos e o processo de saúde e adoecimento humano, permitindo o desenvolvimento de novas formas de diagnóstico e mesmo de tratamento para patologias tão vigentes na sociedade atual. Muitos estudos, portanto, têm sido direcionados a orientações sobre a conservação do microbioma intestinal como forma de prevenir patologias crônicas, em especial as metabólicas (como diabetes e obesidade) e gastrointestinais (como doença do intestino irritável).

3.1. DISBIOSE E OBESIDADE

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2020), a quantidade de pessoas obesas no mundo já é quase o triplo do da década de setenta, com mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais acima do peso e, dentre esses, mais de 650 milhões com obesidade.

Atualmente, muitos estudos têm demonstrado que a MI exerce uma função importante no desenvolvimento da obesidade e que os microrganismos que a constituem e sua diversidade estão associados ao estilo de vida, doenças metabólicas e cardiometabólicas, sendo destacado que algumas vias metabólicas podem explicar associações entre microbiota e saúde do hospedeiro (De La Cuesta-Zuluaga *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal difere em composição entre indivíduos obesos e magros, sendo observada uma diferença na razão de Bacteroidetes e Firmicutes, os dois filos bacterianos intestinais dominantes, sendo a razão Firmicutes / Bacteroidetes maior nos obesos e se manifesta como uma redução na diversidade e riqueza do microbioma intestinal (Ley *et al.*, 2006).

Em um estudo de coorte de associação metagenômico realizado na China com adolescentes magros e obesos, foi observado que a abundância de *Bacteroides*



thetaiotaomicron é significativamente menor em pessoas obesas e correlacionou-se negativamente com a concentração sérica de glutamato (Liu *et al.*, 2017). No mesmo estudo, foi observado que a cirurgia bariátrica induz alterações no microbioma intestinal que podem durar por uma década e que a mesma induziu uma redução de *B. thetaiotaomicron* (Liu *et al.*, 2017), sugerindo que a intervenção cirúrgica na obesidade visando a MI pode ser possível.

Metabólitos microbianos intestinais, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e succinato, que são derivados da fermentação da fibra alimentar pela MI, exercem importantes funções metabólicas, pois podem prevenir a obesidade, aumentando o gasto energético e a produção de hormônios inibidores de apetite, dentre eles o hormônio peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e o hormônio peptídeo YY (PYY), os quais estão relacionados com o aumento da sensação de saciedade e redução da ingestão alimentar (Larraufiel *et al.*, 2018).

O Succinato, produzido por bactérias intestinais do filo Bacteroidetes, pode aumentar a gliconeogênese intestinal, ligando-se ao receptor GPR91 e, posteriormente, ativando a sinalização de glicose do intestino-cérebro que afeta a adiposidade e o peso corporal final (De Vadder *et al.*, 2016).

Como relatado por todos os estudos acima, a disbiose intestinal humana, que é o resultado da diminuição da diversidade e da riqueza da flora intestinal, é bem comum em pessoas obesas. Alguns dos metabólitos, que são produtos da fermentação de carboidratos não digeríveis pela MI, previnem a obesidade, inibindo o apetite e aumentando o consumo de energia, enquanto outros previnem a obesidade, aumentando o consumo de energia e a oxidação de lípidios. Tais estudos deixam mais claro o papel e o mecanismo da MI e de seus metabólitos na prevalência e desenvolvimento da obesidade, demonstrando assim a grande importância de se manter uma flora intestinal saudável para a prevenção e tratamento da obesidade.

3.2. DISBIOSE E DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Muitas evidências sugerem que a disbiose da MI pode causar doenças no sistema digestivo, incluindo doenças inflamatórias intestinais (DII) e alguns tipos de câncer do trato gastrointestinal, como por exemplo o câncer de colorretal (CCR) (Chu *et al.*, 2018)



Colite ulcerativa e doença de Crohn são exemplos de Doenças Inflamatórias Intestinais que são resultantes da desregulação do sistema imunológico, levando à inflamação intestinal e disbiose microbiana (Caruso *et al.*, 2020). Nos pacientes com DII, é comum observarmos uma diminuição da diversidade microbiana intestinal, sendo esse fator um componente importante da disbiose, e quando esses pacientes são comparados com indivíduos saudáveis, o que se observa nessa redução da diversidade microbiana intestinal é uma diminuição significativa de Firmicutes enquanto ocorre um aumento significativo de Enterobacter e Proteobacteria (Imhann *et al.*, 2018)

Estudos experimentais em animais deram mais força à ideia da participação da MI na fisiopatologia da DII, pois após micróbios intestinais de camundongos com DII serem transplantados para camundongos livres de germes, os camundongos livres de germes mostraram sintomas clínicos característicos de doença inflamatória intestinal (Schaubeck *et al.*, 2016)

Vários metabólitos da flora intestinal desempenham papéis na patogênese da DII, como por exemplo os AGCCs, que medeiam múltiplos efeitos na imunidade da mucosa, promovendo o desenvolvimento de células B e a manutenção da integridade da mucosa através da ativação do inflamassoma e produção de IL-18 (Macia *et al.*, 2015). Outros metabólitos produzidos são os indóis, que são resultantes da degradação do triptofano pela MI, os quais exercem importante função na regulação da imunidade da mucosa, ativando receptores de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Yano *et al.*, 2015).

Estudos recentes mostraram que os microrganismos intestinais também podem regular as funções das células do hospedeiro por meio da epigenética, como é o caso do trifosfato de inositol, um metabólito da MI, que pode antagonizar o efeito inibitório do ácido butírico na histona deacetilase 3 e induzir a ativação da proteína deacetilase 3, promovendo dessa forma a proliferação de células epiteliais intestinais e reparando lesões intestinais com subsequente melhora da doença inflamatória intestinal. (Wu *et al.*, 2020).

As pesquisas citadas nesse tópico expuseram que a disbiose da MI é um fator precipitante na ocorrência e desenvolvimento da DII, porém os mecanismos específicos pelos quais isso acontece ainda precisam ser melhor estudados. Dessa forma é



necessário esclarecer ainda mais a relação entre MI e DII, de modo a fornecer um novo direcionamento para o tratamento da DII.

3.2.1. TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS METABÓLICAS E INTESTINAIS

Vários grupos de patologias estão relacionadas à disbiose da microbiota intestinal, incluindo doenças infecciosas (gastroenterites, infecções por *Clostridium difficile*), doenças autoimunes (alergias, diabetes, doenças inflamatórias intestinais), doenças metabólicas (obesidade) e até mesmo doenças comportamentais (Quigley, 2017).

Já existem várias estratégias terapêuticas na medicina que são utilizadas para reparar problemas intestinais causados pela disbiose da MI, no entanto a grande maioria não apresenta efeitos clínicos eficazes na prática, exceto o transplante de microbiota fecal (TMF) (A. Gupta e S. Khanna, 2017).

O TMF é um procedimento em que as fezes de um doador saudável são liquefeitas e filtradas e por um procedimento de colonoscopia essas fezes são colocadas em pequenas quantidades no cólon do receptor, visando dessa maneira à normalização da MI do doente (C Surawicz *et al.*, 2013).

Em pacientes que tem infecções recorrentes causadas por *Clostridium difficile*, como por exemplo pacientes imunodeprimidos, e em que outras terapias não resolvem a infecção, o transplante de microbiota fecal tem sido realizado e tem-se obtido resposta satisfatória (MJ Hamilton *et al.*, 2012).

Alguns estudos têm demonstrado que doenças como obesidade e diabetes têm-se beneficiado com o TMF, pois nos mesmos foram observados que, por exemplo, o aumento da resistência à insulina depende de alterações na microbiota intestinal (Kootte *et al.*, 2017). Em outro estudo foi observado, que quando indivíduos do sexo masculino obesos e resistentes à insulina foram transplantados usando fezes derivadas de doadores com síndrome metabólica, mostraram uma diminuição da sensibilidade à insulina em comparação com indivíduos transplantados com fezes derivadas de doadores normais, mostrando assim uma ligação causal entre sensibilidade à insulina e microbiota na síndrome metabólica (De Groot *et al.*, 2020).

Algumas doenças gastrointestinais ocorrem no intestino delgado, que é geralmente colonizado em condições fisiológicas por um número menor de bactérias em comparação ao cólon. No entanto, um crescimento bacteriano excessivo incomum dá origem ao chamado supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SCBID), um distúrbio caracterizado por náuseas, vômitos, inchaço, diarreia, desnutrição (em crianças), perda de peso, fadiga, fraqueza e esteatorréia (Pimentel *et al.*, 2020).

O SCBID é comum em pessoas com Síndrome do Intestino irritável (SII) e dados os efeitos positivos da TMF nas principais doenças gastrointestinais em geral e na SII em particular (Ding *et al.*, 2017), foi realizado um estudo (Xu *et al.*, 2021) que explorou pela primeira vez a eficácia clínica da TMF no tratamento SCBID e, como resultado, além de nenhum efeito colateral ter sido observado, o TMF resultou em uma melhora de uma gama de sintomas gastrointestinais (dor abdominal, refluxo, indigestão, diarreia e constipação) e um aumento de Bacteroides, observados pela análise do RNA ribossômico das fezes da MI dos pacientes.

Dessa forma podemos observar que o TMF vêm sendo utilizado para o tratamento de uma gama de patologias, no entanto para a maioria delas ainda de maneira experimental em condições limitadas a ambientes de pesquisa, pois ainda existe muito o que se analisar em relação aos seus riscos e benefícios, como também o processo de triagem de seus doadores e receptores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, estudos recentes corroboram que a microbiota intestinal está intimamente relacionada à saúde e às doenças humanas, pois os mesmos relatam um forte indício entre a associação causal da conservação da microbiota intestinal com a prevenção de doenças metabólicas e gastrintestinais.

Além disso, estudos têm sido desenvolvidos na perspectiva de melhorar a eficácia dos transplantes de microbiota fecal, isolando e encapsulando determinadas cepas bacterianas de fezes de indivíduos saudáveis para serem usadas por indivíduos com disbiose intestinal, com o objetivo de termos mais uma opção de tratamento eficaz para doenças de difícil controle, como as infecções recorrentes causadas por *Clostridium difficile*, comum em pacientes imunodeprimidos; e as Doenças Inflamatórias Intestinais.



Importante lembrar ainda a necessidade de maior promoção de educação em saúde no que tange ao uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, visto que os mesmos podem causar alterações no microbioma intestinal, predispondo ao desenvolvimento de patologias crônicas, tais como obesidade e diabetes mellitus.

Baseado no que foi descrito nesse capítulo, a contribuição da disbiose para as doenças é indiscutível, mas os mecanismos envolvidos nesse processo ainda necessitam serem mais explorados para a atribuição de agentes verdadeiramente patogênicos ser elucidada e não apenas especulativa. Desse modo, um conhecimento mais abrangente da ecologia intestinal permitirá uma melhor visão do microecossistema gastrointestinal e, assim, alcançarmos uma melhoria significativa para saúde de pacientes portadores de doenças metabólicas e gastrointestinais, condições cada vez mais comuns em nossa sociedade moderna.

REFERÊNCIAS

- CHU, Huikuan; WILLIAMS, Brandon; SCHNABL, Bernd. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. **Liver research**, v. 2, n. 1, p. 43-51, 2018.
- COLLEN, Alanna. 10% humano: Como os micro-organismos são a chave para a saúde do corpo e da mente. Sextante, 2016.
- COX, Amanda J.; WEST, Nicholas P.; CRIPPS, Allan W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The lancet Diabetes & endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 207-215, 2015.
- DE GROOT, Pieter et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. **Gut**, v. 69, n. 3, p. 502-512, 2020.
- DE LA CUESTA-ZULUAGA, Jacobo et al. Gut microbiota is associated with obesity and cardiometabolic disease in a population in the midst of Westernization. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2018.
- DE VADDER, Filipe et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. **Cell metabolism**, v. 24, n. 1, p. 151-157, 2016.
- DEMIRCI, Mehmet et al. Bacteroidetes and Firmicutes levels in gut microbiota and effects of hosts TLR2/TLR4 gene expression levels in adult type 1 diabetes patients in Istanbul, Turkey. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 34, n. 2, p. 107449, 2020.



- DING, Rui-xue et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. **Journal of food and drug analysis**, v. 27, n. 3, p. 623-631, 2019.
- DING, X. W. et al. The relationship between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 21, n. 22, p. 5191-5196, 2017.
- FAN, Yong; PEDERSEN, Oluf. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021.
- GUPTA, Arjun; KHANNA, Sahil. Fecal microbiota transplantation. **Jama**, v. 318, n. 1, p. 102-102, 2017.
- HAMILTON, Matthew J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for Recurrent clostridium difficile infection. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 107, n. 5, p. 761-767, 2012.
- IMHANN, Floris et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 67, n. 1, p. 108-119, 2018.
- JANDHYALA, Sai Manasa et al. Role of the normal gut microbiota. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 29, p. 8787, 2015.
- KELLY, Colleen R.; ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. Manipulating the microbiome with fecal transplantation to treat ulcerative colitis. **JAMA**, v. 321, n. 2, p. 151-152, 2019.
- KHAN, Khurram J. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 106, n. 4, p. 661-673, 2011.
- KOOTTE, Ruud S. et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. **Cell metabolism**, v. 26, n. 4, p. 611-619. e6, 2017.
- LARRAUFIE, Pierre et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2018
- LYNCH, Susan V.; PEDERSEN, Oluf. The human intestinal microbiome in health and disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2369-2379, 2016.
- KOH, Ara; BÄCKHED, Fredrik. From Association to Causality: the Role of the Gut Microbiota and Its Functional Products on Host Metabolism. **Molecular Cell**, v. 78, n. 4, p. 584-596, 2020.
- LEY, Ruth E. et al. Human gut microbes associated with obesity. **nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022-1023, 2006.



- LIU, Ruixin et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. **Nature medicine**, v. 23, n. 7, p. 859-868, 2017.
- MACIA, Laurence et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. **Nature communications**, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2015.
- MAIER, Lisa et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, v. 555, n. 7698, p. 623-628, 2018.
- PIMENTEL, Mark et al. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 115, n. 2, p. 165-178, 2020.
- QUIGLEY, Eamonn MM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Current neurology and neuroscience reports*, v. 17, n. 12, p. 1-9, 2017.
- SENDER, Ron; FUCHS, Shai; MILO, Ron. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, v. 164, n. 3, p. 337-340, 2016.
- SCHAUBECK, Monika et al. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. **Gut**, v. 65, n. 2, p. 225-237, 2016.
- SURAWICZ, Christina M. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 108, n. 4, p. 478-498, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION . (2020). *Obesity and overweight*. World Obesity Federation.
- WU, Shu-en et al. Microbiota-derived metabolite promotes HDAC3 activity in the gut. **Nature**, v. 586, n. 7827, p. 108-112, 2020.
- XU, Hao-Ming et al. Fecal microbiota transplantation: a new therapeutic attempt from the gut to the brain. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2021, 2021.
- YANO, Jessica M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v. 161, n. 2, p. 264-276, 2015.



TRATAMIENTO DE FERIDAS

O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS

THE USE OF MEDICINAL PLANTS AS A THERAPEUTIC ALTERNATIVE FOR WOUND TREATMENT

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-42

Tatiane Maria da Silva ¹
Allan Batista Silva ²

¹ Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

² Doutorando em Modelos de Decisão e Saúde pela Universidade Federal da Paraíba e Professor do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Maurício de Nassau, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A ferida pode ser denominada como qualquer lesão que impeça a continuidade natural da pele, podendo atingir estruturas superficiais e/ou profundas. A realização do tratamento varia de acordo com a apresentação da ferida. A fitoterapia age na promoção, proteção e recuperação da saúde através do uso de plantas medicinais. **OBJETIVO:** Revisar com base na literatura científica as formas de uso das plantas medicinais como alternativa terapêutica para o tratamento de feridas. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo exploratório de coleta de dados realizado a partir de fontes secundárias na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram executadas no mês de agosto do ano de 2022 aplicando o cruzamento dos Descritores de Saúde (DECS) e suas combinações: plantas medicinais; ferida; tratamento. Esses descritores foram ligados através do operador booleano AND. **RESULTADOS:** No cruzamento realizado na base de dados BVS foram aplicados os descritores “feridas”, “plantas medicinais” e “tratamento”, onde resultou no total de 253 estudos, que ao aplicar os critérios de inclusão obteve-se o quantitativo de 134 estudos, subsequentemente, ao aplicar os critérios de exclusão, foram selecionados 19 artigos para compor a amostra final do presente estudo. **CONCLUSÃO:** Foi possível concluir que de fato é possível utilizar plantas medicinais para o tratamento de feridas, pois ficou evidenciado os seus poderes cicatríciais e adstringentes. Entretanto, ainda se faz necessário que essa área terapêutica seja cada vez mais estudada, pois se mostra carente de pesquisa científica e de padronização para sua produção e aplicação farmacológica.

Palavras-chave: Plantas Medicinais, Tratamento, Ferida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The wound can be called any lesion that impedes the natural continuity of the skin, reaching superficial and/or deep structures. Treatment varies according to the presentation of the wound. Phytotherapy acts in the promotion, protection and recovery of health through the use of medicinal plants. **OBJECTIVE:** To review, based on the scientific literature, the ways of using medicinal plants as a therapeutic alternative for the treatment of wounds. **METHODOLOGY:** This is an exploratory study of data collection carried out from secondary sources in the Virtual Health Library (VHL). and their combinations: medicinal plants; wound; treatment. These descriptors were linked through the Boolean operator AND. **RESULTS:** In the crossing carried out in the VHL database, the descriptors “wounds”, “medicinal plants” and “treatment” were applied, resulting in a total of 253 studies, which when applying the inclusion criteria resulted in a quantitative of 134 studies. , subsequently, when applying the exclusion criteria, 19 articles were selected to compose the final sample of the present study. **CONCLUSION:** It was possible to conclude that it is indeed possible to use medicinal plants for the treatment of wounds, as their healing powers and astringents. However, it is still necessary for this therapeutic area to be increasingly studied, as it lacks scientific research and standardization for its production and pharmacological application.

Keywords: Medicinal Plants, Treatment, Wound.

1. INTRODUÇÃO

A ferida pode ser denominada como qualquer lesão que impeça a continuidade natural da pele, podendo atingir estruturas superficiais e/ou profundas. As lesões podem ser classificadas em cirúrgicas (quando ocasionadas por instrumentos cirúrgicos), traumáticas (quando causadas por agentes físicos, químicos, mecânicos ou biológicos) ou ulcerativas (lesões profundas classificadas de acordo com a profundidade atingida em Estágio I, II, III ou IV). Sobre o seu tempo de cicatrização, a ferida pode ser dividida em Aguda, quando o processo cicatricial se completa em até 2 semanas, ou Crônica, quando a cicatrização se prolonga por mais de 3 semanas após ferimento (SILVA; MOREIRA, 2020).

A realização do tratamento varia de acordo com a apresentação da ferida. Inicialmente a lesão é avaliada, onde é determinada sua localização, tamanho, estágio, tipo de tecido no seu leito e qual foi o agente causador. Logo após, o ferimento passa pelo processo de limpeza, normalmente utilizando jatos de soro fisiológico e gazes. O último passo se dá com o curativo. Nessa etapa, podem ser utilizados diversos tipos de curativos, de acordo com as características da lesão, tais como: hidrogel, hidrofibras, espumas com ou sem silicone, alginatos, creme barreira, entre outros (SILVA; MOREIRA, 2020).

Ainda sobre as formas de tratamento, encontra-se o uso de plantas medicinais, os fitoterápicos. A Fitoterapia tem seu foco na promoção, proteção e recuperação da saúde através do uso de plantas medicinais de espécies vegetais (BRASIL, 2012).

Segundo Ramalingam et al (2021), o uso de plantas para o tratamento de feridas, principalmente queimaduras, acontece desde épocas mais antigas. No Brasil, de acordo com Menezes et al (2020), o conhecimento sobre esse tipo de terapêutica foi difundido principalmente pelos povos indígenas que viviam nas florestas e detinham grande sabedoria sobre o uso do bioma local. Datado em cerca de 500 anos de história nacional, estudos afirmam o uso de plantas como o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - Fabaceae) e oleoresina de Copaíba (*Copaifera spp.* - Fabaceae) como adstringente e cicatrizante, respectivamente (RICARDO et al, 2018).



A fitoterapia foi regulamentada no Brasil pelo Ministério da Saúde, através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde por meio da Portaria no. 971, de 03 de maio de 2006, além da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas (PNPMF) pelo Decreto 5813, 26 de junho de 2006 e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas por meio da Portaria Interministerial no 2.960/2008 (BRASIL, 2012).

Diante desta realidade, o Ministério da Saúde divulgou, no ano de 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Renuis). Divulgada pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas do Ministério da Saúde, a lista contém um total de 71 plantas de interesse do Sistema Único de Saúde. Dentre algumas espécies se encontram a *Achillea millefolium*, *Lippia sidoides*, *Allium sativum*, *Malva sylvestris*, *Aloe (A. vera ou A. barbadensis)*, *Maytenus spp*, *Alpinia*, *Mentha pulegium*, entre outros. Os fitoterápicos encontrados na lista são devidamente liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), portanto, assegurados para o uso (BRASIL, 2021).

O incentivo ao uso de plantas medicinais no Brasil pode ser notado com a inclusão de fitoterápicos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde o ano de 2017, pelo Ministério da Saúde. A lista conta com a presença de 12 plantas selecionadas para as enfermidades mais comuns na Atenção Básica. Os fitoterápicos utilizados são: Alcachofra (*Cynara scolymus L.*), Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*), Babosa (*Aloe vera (L.) Burm.f*), Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana D.C.*), Espinheira-santa (*Maytenus officinalis Mabb.*), Guaco (*Mikania glomerata Spreng.*), Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*), Hortelã (*Mentha x piperita L.*), Isoflavona de soja (*Glycine max (L.) Merr.*) Plantago (*Plantago ovata Forssk.*), Salgueiro (*Salix alba L.*) e Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa (Willd. ex Roem. & Schult.)*) (BRASIL, 2022).

Similarmente a outras medicações, as suas formas farmacêuticas podem ser encontradas em forma de cápsula, comprimido, solução oral, tintura, gel vaginal, creme, cápsula, xarope, pó para dispersão oral, elixir e gel. Os medicamentos fitoterápicos podem ser adquiridos através de licitação proferida pelas secretarias de saúde estaduais e municipais e oferecidas nas farmácias básicas. Da mesma forma, o seu uso deve ser



prescrito por profissionais de nível superior, de acordo com seus respectivos conselhos regulamentadores (BRASIL, 2022).

Mediante o exposto, surgiu a seguinte questão: Será que é possível tratar feridas usando plantas medicinais?

Em vista disso, o presente trabalho teve como objetivo principal revisar com base na literatura científica as formas de uso das plantas medicinais como alternativa terapêutica para o tratamento de feridas.

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo exploratório de coleta de dados realizado a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais como alternativa terapêutica para o tratamento de feridas.

As pesquisas do tipo exploratória são realizadas de modo bastante versátil, pois a sua coleta de dados pode ser realizada através de levantamento bibliográfico, que tem como base o estudo de materiais que já foram publicados, podendo ser incluídos materiais impressos ou de meio eletrônico, como o caso de livros, revistas, artigos científicos, teses, dissertações, jornais e anais de eventos. Diante disso, essa forma de pesquisa viabiliza que o pesquisador colete os dados de variadas fontes confiáveis (GIL, 2017).

Para a elaboração desta revisão foram realizados os seguintes passos: identificação do tema e elaboração das questões norteadoras; busca na literatura; estabelecimentos de critérios de inclusão e exclusão; catalogação dos estudos; aferição dos estudos incluídos e síntese dos resultados obtidos (GIL, 2017).

A coleta de dados foi realizada utilizando a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os artigos para o levantamento foram selecionados em ambiente virtual nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados em Enfermagem (BDENF), Modelos de Saúde e Medicamentos Tradicionais, Complementares e Integrativos nas Américas (MOSAICO).



As buscas foram executadas no mês de agosto do ano de 2022 aplicando o cruzamento dos Descritores de Saúde (DECS) e suas combinações: plantas medicinais; ferida; tratamento. Esses descritores foram ligados através do operador booleano AND.

Os critérios de inclusão definidos para o estudo foram: textos completos, gratuitos, disponíveis na íntegra em idioma português e inglês, respeitando o recorte temporal de cinco anos, 2017 a 2022, estando em consenso com a temática determinada e que respondam a pergunta norteadora. Foram excluídos aqueles artigos incompletos, duplicados e que não se relacionam com o tema proposto. Após o levantamento do material foi apresentada a elaboração e discussão textual da pesquisa.

No cruzamento realizado na base de dados BVS foram aplicados os descritores “feridas”, “plantas medicinais” e “tratamento”, onde resultou o total de 253 estudos, que ao aplicar os critérios de inclusão obteve-se o quantitativo de 134 estudos, subsequentemente, ao aplicar os critérios de exclusão, foram selecionados 19 artigos para compor a amostra final do presente estudo.

3. RESULTADOS

Conforme apresentado no Quadro 1, a presente pesquisa analisou nos estudos selecionados as seguintes variáveis: ano, autor, título, objetivo e periódico. Ressalta-se que os artigos aqui analisados foram codificados com a letra A (Artigo) e enumerados em ordem decrescente.

Quadro 1: Caracterização dos artigos selecionados para compor a pesquisa.

N	AUTOR (ANO)	TÍTULO	OBJETIVO	PERIÓDICO
A1	RAZIA <i>et al.</i> (2022)	Efeito sinérgico da flor de <i>Aloe vera</i> e gel de <i>Aloe</i> na cicatrização de feridas cutâneas visando MFAP4 e sua via de sinalização associada: estudo <i>in vitro</i> .	Relatar o efeito sinérgico da flor de <i>A. vera</i> (AVF) e do gel de <i>Aloe</i> (PAG) na cicatrização de feridas cutâneas, além de revelar seu efeito molecular mecanismo direcionado à glicoproteína 4 associada à microfibrila (MFAP4) e sua via de sinalização associada.	Journal of Ethnopharmacology

N	AUTOR (ANO)	TÍTULO	OBJETIVO	PERIÓDICO
A2	MHLONGO <i>et al.</i> (2022)	Avaliação das propriedades cicatrizantes de plantas medicinais sul-africanas usando zebrafish e bioensaios in vitro.	Triagem de plantas sul-africanas usadas etnomedicinalmente para cicatrização de feridas com base em sua atividade pró-angiogênica e cicatrizante, usando larvas de peixe-zebra transgênicas e ensaios de cultura de células.	Journal of Ethnopharmacology
A3	ALBUQUERQUE, <i>et al.</i> (2022)	Aplicação de polissacarídeos de plantas medicinais no cuidado da pele - Uma revisão.	Discutir sobre os polissacarídeos obtidos de plantas e seu potencial inovador para aplicações na pele.	Carbohydrate Polymers
A4	TRIPATHI, <i>et al.</i> (2021)	Efeito de um suplemento dietético na redução da progressão do linfedema em modelo de corte de cauda de camundongo.	Avaliar in vivo, em um modelo de linfedema de cauda de camundongo, os efeitos de um suplemento alimentar, Garlive®, à base de hidroxitirosol de folhas de oliveira, espermidina de sementes de arroz, hesperidina de frutas cítricas e vitamina A.	European review for medical and pharmacological sciences
A5	TAJBAKSH, <i>et al.</i> (2021)	Os efeitos de ervas medicinais e produtos naturais marinhos na cicatrização de feridas de leishmaniose cutânea: uma revisão sistemática.	Investigar os efeitos de ervas medicinais e produtos naturais marinhos na cicatrização de feridas de leishmaniose cutânea.	Microbial Pathogenesis
A6	FIALOVÁ, <i>et al.</i> (2021)	Atividade Antibacteriana de Plantas Medicinais e seus Constituintes no Contexto de Infecções de Pele e Feridas,	Investigar as plantas medicinais e seus constituintes ativos recomendados pela EMA para doenças da pele e seu efeito antibacteriano.	International Journal of Molecular Sciences



N	AUTOR (ANO)	TÍTULO	OBJETIVO	PERIÓDICO
		Considerando a Legislação Européia e a Medicina Popular- Uma Revisão.		
A7	ZAGO <i>et al.</i> (2021)	O uso da babosa (<i>Aloe vera</i>) no tratamento de queimaduras: uma revisão de literatura.	Avaliar e reunir evidências da eficácia e segurança do uso de aloe vera no tratamento de queimaduras.	Brazilian journal of biology
A8	AHMADIAN <i>et al.</i> , (2021)	Plantas Medicinais como Agentes Eficazes para Úlceras do Pé Diabético: Uma Revisão Sistemática de Estudos Clínicos.	Revisar estudos clínicos sobre os efeitos de plantas medicinais em pacientes com DFUs com base na melhora de parâmetros locais e sistêmicos relacionados à cicatrização de feridas.	Wounds
A9	YAZARLU <i>et al.</i> (2021)	Perspectiva sobre a aplicação de plantas medicinais e produtos naturais na cicatrização de feridas: uma revisão mecanicista.	Destacar e revisar a perspectiva mecanicista da cicatrização de feridas mediada por produtos naturais à base de plantas.	Pharmacological Research
A10	RAMALINGAM <i>et al.</i> (2021)	Curativos Estruturados de Nanofibra Antimicrobiana Core-Shell contendo Extrato de Ervas e Combinação de Antibióticos para a Prevenção de Biofilmes e Promoção da Cicatrização de Feridas Cutâneas.	Relatar a utilidade de nanofibras eletrofiadas contendo extratos vegetais e combinação de antibióticos como um andaime multifuncional para o tratamento de queimaduras de segundo grau.	ACS applied materials & interfaces
A11	NIGUSSIE <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática de plantas medicinais etíopes usadas por suas atividades	Avaliar plantas medicinais etíopes com atividades anti-inflamatórias ou cicatrizantes, na	Journal of ethnopharmacology



N	AUTOR (ANO)	TÍTULO	OBJETIVO	PERIÓDICO
		anti-inflamatórias e cicatrizantes.	tentativa de compilar as informações necessárias para uma investigação mais aprofundada de seu potencial papel no manejo do linfedema.	
A12	RÊGO, <i>et al.</i> (2021)	Avaliação da reparação tecidual do gel fitoterápico de <i>Plectranthus neochilus</i> , <i>Schlechter</i> (Boldo-gambá) e <i>Cnidocolus quercifolius</i> Pohl (Favela) em ratos Wistar.	O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de uma formulação em gel da associação de <i>Plectranthus neochilus</i> e <i>Cnidocolus quercifolius</i> no reparo tecidual em feridas cutâneas em ratos.	Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia
A13	SOLATI <i>et al.</i> (2021)	Fitoterapia para cicatrização de feridas: as plantas herbáceas mais importantes na cicatrização de feridas com base em documentos etnobotânicos iranianos.	Revisar e apresentar plantas medicinais iranianas eficazes e compostos fitoterápicos usados para cicatrização de feridas.	Mini-reviews in medicinal chemistry
A14	MENEZES <i>et al.</i> (2020)	Popularidade e uso medicinal do pinhão-roxo (<i>Jatropha gossipifolia</i> L.) em comunidades ribeirinhas do pantanal do Mato Grosso do Sul, com ênfase em envenenamentos causados por arraias fluviais.	Compreender a popularidade do pinhão-roxo (<i>Jatropha gossipifolia</i> L.) e seu uso como planta medicinal em duas comunidades ribeirinhas do município de Corumbá (MS), Brasil, com ênfase nos envenenamentos causados por arraias de água doce, frequentes na área.	Diagnóstico e tratamento
A15	RIBEIRO NETO <i>et al.</i> (2020)	Usando as plantas do Cerrado brasileiro para cicatrização de feridas: do uso tradicional à	Revisar o uso tradicional de plantas medicinais do Cerrado brasileiro no tratamento de feridas e as características	Journal of ethnopharmacology



N	AUTOR (ANO)	TÍTULO	OBJETIVO	PERIÓDICO
		abordagem científica.	farmacológicas das espécies vegetais relacionadas.	
A16	VIEIRA <i>et al.</i> (2019).	Efeito do creme de Inga subnuda sobre a cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas	Avaliar o efeito cicatrizante de uma formulação terapêutica do extrato hidroalcoólico de Inga subnuda em feridas cutâneas de segunda intenção induzidas cirurgicamente em coelhos.	Revista cubana de plantas medicinales
A17	RICARDO <i>et al.</i> (2018)	Evidências da tradicionalidade das plantas medicinais brasileiras: Os estudos de caso das cascas de <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville (barbatimão) e de <i>Copaifera spp.</i> (copaíba) oleorresina na cicatrização de feridas.	Evidenciar a tradicionalidade das plantas brasileiras utilizando dados sobre cascas de barbatimão (<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville - Fabaceae) e oleoresina de Copaíba (<i>Copaifera spp.</i> - Fabaceae) na cicatrização de feridas.	Journal of ethnopharmacology
A18	SALOMÉ; BUENO; FERREIRA. (2017)	Aplicativo multimídia em plataforma móvel para tratamento de feridas utilizando fitoterápicos e plantas medicinais	Desenvolver um aplicativo multimídia em plataforma móvel para tratamento de feridas utilizando fitoterápicos e plantas medicinais.	Revista de enfermagem UFPE on line
A19	CHINI <i>et al.</i> (2017)	O uso do Aloe sp (<i>aloe vera</i>) em feridas agudas e crônicas: revisão integrativa.	Buscar evidências disponíveis na literatura sobre o uso de Aloe vera na cicatrização de feridas agudas e crônicas.	Aquichan

Fonte: Autoria própria, 2022.



4. DISCUSSÃO

Diante do encontrado nos estudos, observou-se que as plantas medicinais possuem propriedades terapêuticas importantes e suficientes para tratar determinadas feridas. Estudiosos como Fialová et al (2021), apontam que as plantas medicinais podem atuar como agente antibacteriano, anti-inflamatório, regenerador de tecido e cicatrizante. Os produtos naturais têm potencial de diminuir a virulência de um microorganismo invasor bacteriano ou deixá-lo suscetível ao antibiótico oferecido, podem salvaguardar tecidos e células do estresse oxidativo, além de atuarem na cicatrização do tecido.

Além dos benefícios de cicatrização de feridas, as ervas medicinais também oferecem a beneficiação de evitar os temidos efeitos colaterais que os remédios convencionais apresentam (TAJBAKSHI et al, 2021). Ademais, de acordo com Yazarlu et al (2021), os fitoterápicos fornecem maior eficácia devido a sua atividade antibacteriana e segurança nos curativos.

De acordo com Ahmadian et al (2021), os fitoterápicos podem ser utilizados como terapias auxiliares no aceleração de tratamento de feridas, como é o caso de medicamentos feitos à base de extrato de Bromelaína (*bromelina*) empregues para desbridamento enzimático em úlceras do pé diabético. Envolvidas no processo de cicatrização, algumas plantas medicinais podem aumentar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento transformador- β (TGF- β) que são importantes nas fases do processo cicatricial como para a crescimento de novos vasos sanguíneos, desenvolvimento do epitélio, formação de tecido granuloso e das fibras de colágeno (YAZARLU et al, 2021) .

Uma das plantas mais usadas e conhecidas como poder cicatrizante é o *Aloe Vera*, popularmente conhecido como Babosa (RAZIA et al, 2022) . Segundo Yazarlu (2021), a planta é constituída por enzimas (bradicinase), vitaminas (A, C, E e B12), açúcares, minerais e antraquinonas (aloína e emodina). Tais componentes permitem que a suculenta possa ser usada em enfermidades dermatológicas, queimaduras e lesões diabéticas. Ainda sobre o uso em queimadura, Zago et al (2021) e Chini et al (2017) afirmam que a *Aloe Vera* quando comparada com o tratamento convencional

demonstrou maior velocidade na cicatrização, menor tempo de internação, diminuição da dor em pacientes com queimadura de segundo grau.

Na África Austral, existem dezenas espécies de plantas utilizadas popularmente para o tratamento de feridas. A estrutura usada na sua maioria são as folhas e quando manuseadas demonstram atividade anti-inflamatórias, produção de colágeno e proliferação celular. Na pesquisa foram estudados os extratos de *Lobostemon fruticosus*, *Scabiosa columbaria* e *Cotyledon orbiculata* (MHLONGO et al, 2022).

A fim de investigar o efeito do suplemento alimentar, Garlive®, à base de hidroxitirosol de folhas de oliveira (*Olea europaea*), espermidina de sementes de arroz, hesperidina de frutas cítricas e vitamina A, Tripathi et al (2021), avaliou como reagiria o linfedema em uma cauda de camundongo quando submetido a terapêutica. Foi constatado que o suplemento favoreceu a cicatrização, prevenção e diminuição do edema na lesão.

Considerando a Legislação Europeia e a Medicina Popular, Fialová et al (2021) revisou alguns estudos sobre a atividade antibacteriana de alguns fitoterápicos quando usados para alguns fins terapêuticos. Descobriu-se que as folhas de Nogueira (*Juglans regia*) aliviam queimaduras solares e podem tratar acnes e verrugas. Taninos (substâncias orgânicas encontradas nas plantas) encontrados em nozes, castanhas de caju, avelãs e frutas como uvas, amoras, morangos, mangas e em bebidas conhecidas como chá, café e vinho e que, por meio de sua qualidade adstringente, inibem exterminam bactérias. Além disso, a Agrimónia (*Agrimonia Eupatoria L. (Rosaceae)*) é aproveitada em forma de chá para fazer gargarejos ou como infusão distúrbios de pele e processo cicatricial. Fialová et al (2021) ainda afirma que os Óleos Essenciais (OE) detêm efeitos antimicrobianos, sedativos, espasmolíticos, anestésicos, analgésicos, cicatriciais, entre outros.

Na Etiópia existem diversas espécies de plantas medicinais, como a *Vernonia amygdalina*, que conta com ação anti-inflamatória no seu extrato. Além dela, *Lawsonia inermis*, *Azadirachta indica*, *Achyranthes aspera* e *Cuminum cyminum* também são utilizadas por seu potencial para auxiliar na cicatrização de feridas e na reação inflamatória (NIGUSSIE et al, 2021). Já no Irã, podem ser encontradas plantas como *Salvia officinalis*, *Echium amoenum*, *Verbascum spp.*, *Glycyrrhiza glabra*, *Medicago sativa*, *Mentha pulegium*, *Datura stramonium L.*, *Alhagi spp.*, *Aloe vera*, *Hypericum*



perforatum, *Pistacia atlantica* e *Prosopis cineraria*. Elas são usadas de forma medicinal para a cicatrização de feridas no país (SOLATI et al, 2021)

No Brasil, há o uso de cascas de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - Fabaceae) e oleoresina de Copaíba (*Copaifera spp.* - Fabaceae) na terapia de lesões. Seu uso remota a mais de 500 anos na história nacional e atuam como adstringente e cicatrizante, respectivamente (RICARDO et al, 2018).

Com relação ao uso em queimadura, Zago et al (2021) concluiu, através de revisão de artigos, que extratos de plantas, principalmente *Aloe Vera*, detém capacidades cicatrizantes e anti-inflamatórias que proporcionam tempo de cicatrização inferior e alta mais rápida em comparação com os pacientes tratados de modo tradicional. Outros estudos usando produtos à base de *Aloe Vera* constataram que, em comparação com placebo, sulfadiazina de prata e gaze, se evidencia a decréscimo de dias de internação e redução de algia em fissuras anais crônicas e queimaduras.

Ainda com relação à intervenção em lesões por queimadura, um outro estudo realizado por Ramalingam et al (2021) comprovou que usando tapetes de nanofibra core-shell com componentes de extratos vegetais de *Gymnema sylvestre* por melhorar a reepitelização e organização do colágeno em queimaduras de segundo grau em modelos suínos. Albuquerque et al (2022), através de buscas em uma revisão integrativa, sustenta a afirmação de que os polissacarídeos encontrados nas plantas permitem, além da cicatrização de feridas, proteger a pele da radiação UV e prevenir o câncer, inclusive proporcionam efeitos hidratantes na pele.

Empregado nos cuidados em lesões por queimadura e feridas, o Boldo-gambá (*Plectranthus neochilus Schlechter*) todavia pode ser usado para o tratamento de dermatoses, picadas de insetos e escorpiões e dores de cabeça (RÊGO et al, 2021). Já o extrato de Pinhão-Roxo (*Jatropha gossypifolia L.*) é capaz de ser empregado como tratamento para gota, cicatrizante, deter sangramento, furúnculos, como laxante e abortivo (MENEZES et al, 2020). Usado principalmente no Brasil, a tintura da casca do Inga Subnuda (*Inga Vera*) é usado pela medicina popular como laxante, hipoglicemiante, cicatrizante e descongestionante nasal (VIEIRA et al, 2019).

Com a intenção de levar a ideia de usar plantas medicinais para o tratamento de lesões, Salomé, Bueno e Ferreira (2017), desenvolveram um aplicativo denominado *Herbal Healing* (fitoterapia) que oferece medidas para limpeza, conduta terapêutica e



suplemento alimentar de acordo com a lesão apresentada por cada paciente. O aplicativo foi desenvolvido utilizando o aplicativo Android Studio® disponibilizado pela Google® e é passível de acesso mesmo estando off-line. Os autores propõem o uso de plantas como Babosa (*Aloe Vera*), Própolis (*Apis mellifera L*) e Papaína (*Carica papaya*) 6% ou 10% em tecido desvitalizado e papaína 2% ou 4%, barbatimão e própolis em tecido granulado. Como dito anteriormente, além de cuidar especificamente somente da área lesionada, também se faz o uso de suplemento alimentar para ajudar no processo curativo.

Infelizmente, da mesma forma que pode fazer bem para a saúde, o uso de plantas sem os devidos testes e estudos podem vir a causar respostas inesperadas para o usuário. Como exemplo desse problema, Menezes et al (2020) alerta que o uso indevido da seiva do Pinhão-Roxo (*Jatropha gossypifolia L.*) pode causar dermatites e sua ingestão podem acarretar sinais e sintomas de envenenamento, além de dispnéia, arritmias e até mesmo óbito. Por isso se faz necessário conhecimento científico sobre a área.

Por fim, se faz necessário um maior interesse científico e governamental nos estudos sobre fitoterápicos, pois é fundamental a comprovação do potencial farmacológico dos fitoterápicos de conhecimento popular através de experimentos em laboratório (RIBEIRO NETO et al, 2020). Ademais, é primordial que se estabeleça uma padronização dos seus componentes, do processo de fabricação e de aplicação (CHINI et al, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, se torna notável o fato de que é possível utilizar plantas medicinais para o tratamento de feridas, pois ficou evidenciado os seus poderes cicatriziais e adstringentes. Entretanto, ainda se faz necessário que essa área terapêutica seja cada vez mais estudada, pois se mostra carente de pesquisa científica e de padronização para sua produção e aplicação farmacológica. Por esse motivo sugere-se a elaboração de políticas e programas que busquem incentivar profissionais e pesquisadores a estudarem as propriedades terapêuticas das plantas, assim como os seus efeitos nos mais diversos tipos de feridas.



REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, P. B. S.; et al. Skincare application of medicinal plant polysaccharides - A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 277, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014486172101211X?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- AHMADIAN, R.; et al. Medicinal Plants as Efficacious Agents for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Clinical Studies. **Wounds**, v.33, n. 8, p. 207-218, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357879/>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; n.31). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf>. Acesso em: 24 ago 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sec. de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF. **Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Renisus**. Brasília, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnpmf/ppnpmf/plantas-medicinais-de-interesse-ao-sus-2013-renisus>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Renome 2022**. Brasília, 2022. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf>. Acesso em: 24 ago 2022.
- CHINI, L.C.; et al. O uso do Aloe sp (aloe vera) em feridas agudas e crônicas: revisão integrativa. **Aquichan**, v.17, n.1, p.7-17, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-887265>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- FIALOVÁ, S. B.; et al. Antibacterial Activity of Medicinal Plants and Their Constituents in the Context of Skin and Wound Infections, Considering European Legislation and Folk Medicine-A Review. **International journal of molecular sciences (Online)**, v.22, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509446/>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo: Atlas, 2017. 129 p.



- MENEZES, G.I.; et al. Popularidade e uso medicinal do pinhão-roxo (*Jatropha gossipifolia* L.) em comunidades ribeirinhas do pantanal do Mato Grosso do Sul, com ênfase em envenenamentos causados por araias fluviais. **Diagnóstico e tratamento**, v. 23, p. 100-103, 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1129411>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- MHLONGO, F.; et al. Evaluation of the wound healing properties of South African medicinal plants using zebrafish and in vitro bioassays. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 35, 2022. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874121010977?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- NIGUSSIE, D.; et al. Systematic review of Ethiopian medicinal plants used for their anti-inflammatory and wound healing activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 276, 2021. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874121004062?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- RAZIA, S.; et al. Synergistic effect of Aloe vera flower and Aloe gel on cutaneous wound healing targeting MFAP4 and its associated signaling pathway: In-vitro study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 40, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122001349?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- RAMALINGAM, R.; et al. Core-Shell Structured Antimicrobial Nanofiber Dressings Containing Herbal Extract and Antibiotics Combination for the Prevention of Biofilms and Promotion of Cutaneous Wound Healing. **ACS applied materials & interfaces (Online)**, v. 13, n. 21, 2021. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.0c20642>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- RÊGO, M.S.A.; et al. Evaluation of tissue repair using phytotherapeutic gel from *Plectranthus neochilus*, Schlechter (boldo-gambá) and *Cnidocolus quercifolius* Pohl (favela) in Wistar rats. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v. 73, n.2, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/wc54vshxvCBPrTNqkcR93Wb/?lang=en>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- RIBEIRO NETO, J. A.; et al. Using the plants of Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 260, 2020. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037887411834306X?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.
- RICARDO, L.M.; et al. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 219, p. 319-336,



2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117310954?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.

SALOMÉ, G.M.; BUENO, J.C.; FERREIRA, L.M. Aplicativo multimídia em plataforma móvel para tratamento de feridas utilizando fitoterápicos e plantas medicinais. **Revista de enfermagem UFPE on line**, v.11, n. 11, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/231197/25191>>. Acesso em: 24 ago 2022.

SILVA, D.R.V.P.; MOREIRA, K.F.G. Intervenção de enfermagem na avaliação e tratamento de feridas em uma estratégia de saúde da família. **UNA-SUS**, 2020. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/14637>>. Acesso em: 24 ago 2022.

SOLATI, K.; et al. Phytotherapy for Wound Healing: The Most Important Herbal Plants in Wound Healing Based on Iranian Ethnobotanical Documents. **Mini-reviews in medicinal chemistry**, v.21, ed. 4, 2021. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/111653>>. Acesso em: 24 ago 2022.

TRIPATHI, Y. B.; et al. Effect of a dietary supplement on the reduction of lymphedema-progression in mouse tail-cut model. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 25, p. 56-66, 2021. Disponível em: <<https://www.europeanreview.org/article/27334>>. Acesso em: 24 ago 2022.

TAJBAKHSI, E.; et al. The effects of medicinal herbs and marine natural products on wound healing of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Microbial Pathogenesis**, v. 161, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088240102100509X?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.

VIEIRA, G.T.; et al. Efeito do creme de Inga subnuda sobre a cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas / Effect of Inga subnuda cream on second-attempt skin wound healing. **Revista cubana de plantas medicinales**, v. 24, n. 4, p. 1-16, 2019. Disponível em: <<http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/740/422>>. Acesso em: 24 ago 2022.

YAZARLU, O.; et al. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: A mechanistic review. **Pharmacological Research**, v. 174, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821004254?via%3Dihub>>. Acesso em: 24 ago 2022.

ZAGO, L. R.; et al. The use of babosa (Aloe vera) in treating burns: a literature review. **Brazilian journal of biology**, v.83, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjb/a/fMqDV4vcTcMH5GpzKCWW58M/?lang=en>>. Acesso em: 24 ago 2022.

OS BENEFÍCIOS DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

THE BENEFITS OF TILAPIA SKIN IN THE TREATMENT OF SKIN LESIONS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-43

Yuri Borges Morais¹Jéssica Sousa Cavalcante²Iane Timbó Rodrigues Freire²Felipe Ortiz Rocha Vasconcelos³Maria Clara Moreira de Almeida²¹ Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus² Discente de Biomedicina. Centro Universitário Christus – Unichristus³ Discente de Nutrição. Universidade de Fortaleza – Unifor

RESUMO

As queimaduras são lesões nos tecidos da pele ocasionado por algum agente externo que pode acarretar a morte celular. Elas comprometem a funcionalidade da pele, alterando o controle da temperatura interna, flexibilidade e lubrificação da superfície do corpo. Essas lesões podem ser subdivididas em três graus: o primeiro, atinge somente a epiderme, a camada mais superficial da pele, o segundo, lesiona a epiderme e a derme e o terceiro, atinge todas as camadas da pele. O tratamento das queimaduras pode ser realizado de forma convencional por meio de curativos em gel ou fitoterápicos, um processo mais invasivo e apresenta uma cicatrização mais lenta e custosa, ou com pele de tilápia, aplicado em pessoas desde 2016, um procedimento menos doloroso de cicatrização rápida e melhor custo benefício, pois necessitam poucas trocas de curativos. O principal objetivo desses tratamentos é evitar complicações sépticas, metabólicas e funcionais para não agravar o estado do paciente.

Palavras-chave: Pele de Tilápia. Tratamento. Queimadura. Pele.

ABSTRACT

Burns are injuries to the skin tissues caused by some external agent that can lead to cell death. They compromise the functionality of the skin, altering the internal temperature control, flexibility and lubrication of the surface of the body. These injuries can be subdivided into three degrees: the first, affects only the epidermis, the most superficial layer of the skin, the second, damages the epidermis and dermis and the third, affects all layers of the skin. The treatment of burns can be carried out in a conventional way with gel dressings or herbal medicines, a more invasive process that has a slower and more expensive healing process, or with tilapia skin, applied to people since 2016, a less painful healing procedure. fast and cost-effective, as they require few dressing changes. The main objective of these treatments is to avoid septic, metabolic and functional complications so as not to worsen the patient's condition.

Keywords: Tilapia Skin. Treatment. Burn. Skin.



1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e sua estrutura é complexa. Como primeira linha de defesa da imunidade humana, a pele atua principalmente como barreira ao ambiente externo (MORGANTI *et al.*, 2019). Embora o transplante de pele autólogo tenha o melhor efeito de reparo, ele traz o risco de infecção, lesão secundária e dor ao local doado (GOVERMAN *et al.*, 2017).

As feridas na pele são causadas principalmente por forças externas, como acidentes, queimaduras, traumas e doenças genéticas, resultando na destruição do tecido da pele e do arranjo celular, ruptura de vasos sanguíneos e perda de sangue (LIN *et al.*, 2021).

Devido à ruptura dos mecanismos de defesa inatos, as feridas cutâneas são um sério fator de risco para infecções oportunistas, bacteremia e sepse. Nos Estados Unidos, estimativas recentes indicam que pelo menos US\$ 25 bilhões são gastos anualmente no tratamento de 6,5 milhões de pacientes com feridas crônicas (ALVES *et al.*, 2020).

O tratamento de feridas cutâneas é uma tarefa desafiadora, especialmente considerando que os tratamentos disponíveis têm espectro de ação limitado sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no reparo tecidual (ALVES *et al.*, 2020).

A ferida é uma entidade clínica cirúrgica que requer atenção médica. A cicatrização de feridas é um processo múltiplo que inclui 4 estágios definidos de forma interdependente; hemostasia, resposta inflamatória, proliferação tecidual e remodelação (ELBIALY *et al.*, 2020).

Os materiais biomédicos possuem excelentes características como boa biocompatibilidade e baixa imunogenicidade, que podem substituir temporariamente os materiais existentes para reparar tecidos ou órgãos, preencher tecidos ou órgãos danificados e induzir a infiltração, proliferação e função celular (BANERJEE *et al.*, 2014).

O uso do colágeno tipo I obtido da tilápia do Nilo foi proposto para o tratamento de queimaduras de segundo e terceiro grau e úlceras diabéticas devido às suas propriedades oclusivas e cicatrizantes (MANFREDI *et al.*, 2021). Os colágenos da pele da tilápia têm biocompatibilidade significativa e podem ser absorvidos e degradados pelos tecidos (CHEN *et al.*, 2019).

A tilápia do Nilo, *Oreochromis niloticus*, é considerada uma das espécies mais cultivadas, com uma produção global de 6,5 milhões de toneladas em 2018. A pele da tilápia pode ser usada como um excelente substrato para a produção de peptídeos de colágeno (ELBIALY *et al.*, 2020).

Estudos sugeriram que o uso da pele de tilápia poderia fornecer mais de 40% de produção de colágeno (ELBIALY *et al.*, 2020). Em relatórios anteriores, o colágeno de peixes marinhos regulou o crescimento de fibroblastos e queratinócitos, proliferação e potencial de cicatrização de feridas em um modelo de camundongo (CHEN *et al.*, 2019).

Devido às suas excelentes características biológicas, como boa biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa imunogenicidade, foi selecionado como uma das importantes fontes de materiais que podem ser amplamente utilizados na engenharia de tecidos biomédicos (ZHANG *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, materiais biomédicos preparados a partir de colágeno heterólogo extraído de animais como terrestres e marinhos têm sido amplamente utilizados, principalmente de mamíferos terrestres como humanos, suínos e bovinos (ZHANG *et al.*, 2016).

No entanto, devido ao risco de doenças zoonóticas, como a febre aftosa, a doença da vaca louca e as restrições religiosas como o islamismo, bem como os altos custos de produção, é difícil atender à demanda real (ZHANG *et al.*, 2016).

Como resultado, novas fontes de materiais de colágeno marinho, como peixes, que possuem maior variedade de fontes, melhor segurança e menor custo, tornaram-se uma das alternativas (ZHANG *et al.*, 2016).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. TECIDO EPITELIAL

A pele é o maior órgão do corpo humano. Representa 16% do peso corporal, envolve todo o corpo e determina seu limite com o meio externo (MARKS, 2016).

Este órgão possui várias funções como: regulação térmica, defesa orgânica, controle do fluxo sanguíneo, proteção contra diversos agentes do meio ambiente e funções sensoriais (MARKS, 2016). A ação de cicatrização de feridas e proteção contra



patógenos potenciais ou condições ambientais, destacam um papel crucial da homeostase da pele (BOXBERGER *et al.*, 2021).

A pele é fixada por três camadas, da mais externa para uma mais profunda: epiderme, derme e hipoderme. Acima de 44°C, são produzidas diferentes lesões, que estão relacionadas diretamente à temperatura e ao tempo de exposição, podendo provocar não só destruição parcial ou total da pele e seus anexos, como também atingir camadas mais profundas como, por exemplo: tecido celular subcutâneo, músculos, tendões e ossos (MARKS, 2016).

O tecido epitelial pavimentoso estratificado, mais conhecido como pele, é uma interface crítica entre o corpo humano e seu ambiente externo, impedindo a perda de umidade e impedindo a entrada de organismos patogênicos, além de ser um ecossistema, abrigando comunidades microbianas que vivem em uma variedade de nichos fisiologicamente e topograficamente distintos (GRICE *et al.*, 2009).

Uma das principais funções da pele é a proteção do organismo, por apresentar-se como uma barreira funcional, limitando a penetração de substâncias exógenas presentes no ambiente, como a invasão bacteriana e fúngica. Inclui também a proteção contra estímulos danosos, como a luz ultravioleta e estímulos físicos (ALVES *et al.*, 2020).

2.1.1. EPIDERME

A epiderme possui origem embrionária ectodérmica e é caracterizada por tecido epitelial de revestimento pavimentoso estratificado queratinizado. A espessura da camada de queratina é variável conforme o atrito mecânico nas diversas regiões anatômicas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). A própria epiderme é desprovida de suprimento sanguíneo e deriva sua nutrição da derme subjacente (KIM JY *et al.*, 2022).

Essa camada se regenera a partir de células-tronco localizadas na camada basal que crescem em direção ao córneo (KIM JY *et al.*, 2022). Sua principal função é produzir queratina, proteína fibrosa maleável responsável pela impermeabilidade cutânea (MENDONÇA; RODRIGUES *et al.*, 2011). É constituída por: sistema ceratinócito, responsável pelo corpo da epiderme e de seus anexos (pêlos, unhas e glândulas) (MENDONÇA; RODRIGUES *et al.*, 2011).

As camadas da epiderme incluem o estrato basal (a porção mais profunda da epiderme), o estrato espinhoso, o estrato granuloso, o estrato lúcido e o estrato córneo (a porção mais superficial da epiderme) (YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2022).

2.1.2. DERME

A derme se divide em derme papilar e derme reticular. A porção papilar é representada por uma camada superficial de tecido conjuntivo frouxo, apoiando diretamente a epiderme. Possui intensa vascularização e fibras colágenas dispersas em abundante meio extracelular protéico. A derme reticular, mais profunda, é formada por tecido conjuntivo denso não modelado, menos vascularizado, porém mais resistente à absorção de impactos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

O papel da derme é apoiar e proteger a pele e as camadas mais profundas, auxiliar na termorregulação e auxiliar na sensação (BROWN; KRISHNAMURTHY, 2022).

É um tecido forte, maleável, com propriedades viscoelásticas, e que consiste em um tecido conjuntivo frouxo composto de proteínas fibrosas (colágeno e elastina) embebidas e substância basal amorfa. Constituída de tecido conjuntivo frouxo, é formada por feixes delicados de fibras colágenas, reticulares e elásticas, dispostas em uma rede frouxa (MENDONÇA; RODRIGUES *et al.*, 2011).

2.1.3. HIPODERME

Depois da derme, segue-se a hipoderme, rica em tecido adiposo unilocular e fibras musculares lisas, com a mesma origem da derme. Apesar desta camada não fazer parte constituinte da pele, é funcionalmente relevante visto que fornece suporte e proporciona coesão e modelamento anatômico às camadas mais superficiais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; GUIRRO *et al.*, 2002; YOUNG *et al.*, 2001).

O tecido subcutâneo está localizado abaixo da camada reticular da derme e é formado por um tecido conjuntivo mais frouxo. Geralmente, ele se transforma em tecido adiposo subcutâneo (ARDA *et al.*, 2014).

As células adiposas formam uma camada de espessura variável, que depende de sua localização no corpo, sexo, e o estado de nutrição. O tecido adiposo contribui para o isolamento térmico e armazenamento de energia e atua como amortecedor. Isto conecta frouxamente a fáscia profunda subjacente, a aponeurose ou o periósteo, e permite que a pele deslize sobre eles facilmente (ARDA *et al.*, 2014).



Não há tecido adiposo na porção subcutânea das pálpebras, clitóris ou pênis. Existe uma extensa rede capilar do sistema vascular na hipoderme. Permite a rápida absorção da injeção hipodérmica de drogas, especificamente insulina (ARDA *et al.*, 2014).

2.2. QUEIMADURAS

As queimaduras são lesões nos tecidos orgânicos que podem ser causadas por calor térmico, radiações, substâncias químicas e, até mesmo, frias (RAMOS *et al.*, 2021).

Esses ferimentos são decorrentes de agentes (tais como a energia térmica, química ou elétrica) capazes de produzir calor excessivo que danifica os tecidos corporais e acarreta a morte celular. Tais agravos podem ser classificados como queimaduras de primeiro grau, de segundo grau ou de terceiro grau. Esta classificação é feita tendo-se em vista a profundidade do local atingido. Por sua vez, o cálculo da extensão do agravo é classificado de acordo com a idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

As queimaduras comprometem a integridade funcional da pele, quebrando a homeostase hidroeletrolítica e alterando o controle da temperatura interna, flexibilidade e lubrificação da superfície corporal. O comprometimento da pele ocorre em virtude da extensão e profundidade das lesões (SHERIDAN, 2003).

O principal objetivo do tratamento de queimados é, além de eliminar o tecido desvitalizado, cobrir imediatamente a ferida, evitando, assim, complicações sépticas, metabólicas e funcionais que uma lesão colonizada e aberta pode acarretar (MARKS, 2016).

Após os cuidados gerais no atendimento inicial ao paciente queimado, a atenção deve ser voltada ao tratamento tópico da ferida por meio da limpeza da superfície queimada, desbridamento, se for o caso, e aplicação de curativos, cujo componente primário deve oferecer condições ideais para a reepitelização (MARKS, 2016).

O uso de curativos contendo substâncias cicatrizantes e anti-infecciosas são opções para a terapia local. Tendo como função converter uma ferida aberta e potencialmente contaminada em uma ferida limpa, protegendo do risco de infecção sem destruir os tecidos viáveis adjacentes. Também permitem a drenagem e controle da exsudação, oferecem à superfície lesada repouso, mantém discreta pressão para ativar as drenagens venosa e linfática (MARKS, 2016).



2.2.1. CLASSIFICAÇÃO DAS QUEIMADURAS

As lesões são categorizadas em queimaduras de primeiro, segundo ou terceiro graus (MÉLEGA, 2002).

Primeiro grau: atinge camada mais externa da pele, a epiderme. Este tipo de queimadura não provoca alterações hemodinâmicas ou clínicas significativas, visto a ausência de vascularização epitelial (MÉLEGA, 2002).

Esse tipo de lesão é caracterizado pela dor e pelo eritema local. Todas as estruturas responsáveis pela reepitelização, como os queratinócitos e demais células da epiderme, bem como terminações nervosas livres, são preservadas, havendo reepitelização total, sem cicatriz, de três a seis dias (MÉLEGA, 2002).

Segundo grau: atinge tanto a epiderme quanto a derme, atingindo parte dos anexos cutâneos. Clinicamente, somam-se aos sinais e sintomas anteriores, a presença de vesículas ou bolhas, superficiais ou profundas. A superficial é reconhecida por superfície rósea abaixo do epitélio descolado, ocorrendo cicatrização, sem sequelas, em 10 a 14 dias (MÉLEGA, 2002).

As queimaduras profundas de segundo grau são clinicamente esbranquiçadas, menos dolorosas do que a superficiais, demorando de 25 a 35 dias para reepitelizar com escassez ou ausência dos anexos epidérmicos preexistentes. Permanece cicatriz com resultado estético não satisfatório (MÉLEGA, 2002).

Terceiro Grau: são profundas atingindo todas as camadas da pele. Fibras musculares e tecidos ósseos subjacentes podem ser acometidos. Não apresentam sintomatologia dolorosa e não reepitelizam, havendo perda dos anexos epidérmicos e das terminações nervosas epidérmicas e dérmicas (MÉLEGA, 2002).

Clinicamente, o aspecto da lesão de terceiro grau é céreo, com superfície endurecida, podendo apresentar por transparência vasos sanguíneos esclerosados. (MÉLEGA, 2002).

2.3. CICATRIZAÇÃO

A cicatrização é o processo pelo qual um tecido lesionado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado, sendo uma lesão traumática ou necrótica (PANOBIANCO *et al.*, 2012).

Assim sendo, o processo de cicatrização tem como finalidade restabelecer a homeostasia tecidual (CAVALCANTE *et al.*, 2012). Por isso, se faz necessário o conhecimento a respeito de tal processo, para que se possa intervir no mesmo para auxiliar e acelerar a cicatrização, além de promover homeostasia do organismo e o bem-estar do paciente (PAGANELA *et al.*, 2009).

Após uma lesão, um conjunto de eventos bioquímicos se estabelece para reparar o dano (PAGANELA *et al.*, 2009) e promover a cicatrização. Os eventos que desencadeiam a cicatrização são intercedidos e sustentados por mediadores bioquímicos, descritos em diferentes fases, que correspondem aos principais episódios observados em determinado período de tempo (LIMA *et al.*, 2012).

2.3.1. FASES DA CICATRIZAÇÃO

A primeira fase, conhecida como hemostasia, depende da atividade plaquetária e da cascata de coagulação, tendo início após o surgimento da ferida. Após um dano tecidual, as alterações nas células endoteliais, a ruptura de vasos sanguíneos e o extravasamento de seus constituintes incitam compostos vasoativos a promoverem uma vasoconstrição imediata, visando diminuir a perda sanguínea para o espaço extravascular (KUMAR *et al.*, 2005).

Uma cobertura primária composta por fibrina (coágulo) restabelece a hemostase e fornece um ambiente para que as plaquetas secretem fatores de crescimento, citocinas e elementos da matriz extracelular (DÁRIO, 2008).

O coágulo formado atua na coaptação das bordas da ferida, minimizando a perda de sangue e fluidos, protegendo o organismo contra penetração de agentes exógenos e disponibilizando uma matriz provisória para o início da organização da ferida (BARBUL, 2006). Os mediadores do processo inflamatório recrutam macrófagos e neutrófilos, que secretam diversos fatores específicos, que regem as fases seguintes do processo de reparação tecidual (IRION, 2005; SANTORO *et al.*, 2005).

A segunda fase, conhecida como fase inflamatória da cicatrização, é caracterizada basicamente pela presença de células inflamatórias no tecido cicatricial (NETO, 2003). Intimamente ligada à fase anterior, a inflamação depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

O processo inflamatório caracteriza-se por migração celular intensificada através das vênulas e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas pelos capilares. Estes eventos são controlados pelo aumento do suprimento sanguíneo e da permeabilidade capilar, além de vasodilatação (CARVALHO, 2002).

Os principais componentes celulares de uma ferida são os leucócitos polimorfonucleares (PMN) e os macrófagos derivados de monócitos, os quais aparecem proporcionalmente à sua quantidade presente na circulação. Inicialmente, o tipo de célula predominante, o PMN, tem vida breve e atua principalmente com função fagocítica (NETO, 2003).

Os macrófagos apresentam capacidade fagocítica, além de atuarem como células apresentadoras de antígenos e fonte de fatores de crescimento e mediadores bioquímicos que ditam e sustentam o processo de cicatrização (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

O macrófago é predominante do terceiro ao quinto dia após a lesão, fagocita bactérias, debrida corpos estranhos e ativa o desenvolvimento de tecido de granulação. Também atua como removedor fagocítico (NETO, 2003).

O papel dos linfócitos na cicatrização não está bem definido e permanece controverso. Porém, sabe-se que, com suas linfocinas, tem importante influência sobre os macrófagos (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

Aproximadamente, entre seis a sete dias após a injúria, a quantidade de linfócitos que aparecem na ferida é menor que na circulação. Eles secretam linfocinas importantes. Entretanto, sugere-se que os linfócitos T podem regular a atividade fibroblástica exuberante a qual poderia, caso esta regulação não existisse, ocorrer tardiamente na reparação cicatricial (NETO, 2003).

Já na terceira fase, ocorre a formação do tecido de granulação com deposição de matriz extracelular, ocorre a reparação do tecido conjuntivo e do epitélio. Na reparação do tecido conjuntivo ocorre a formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e de fibroblastos (SARANDY, 2007). O processo de proliferação de fibroblastos e a atividade sintética de colágeno, é denominado de fibroplasia (NETO, 2003).

Na penúltima fase, chamada de deposição da matriz extracelular, os fibroblastos iniciam a síntese e secreção de componentes da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos e fibras colágenas tipo I e III, associadas à proliferação e ao



crescimento interno dos capilares (angiogênese) (KUMAR *et al.*, 2005). Como consequência da angiogênese, o tecido conjuntivo é formado, recebendo a denominação de tecido de granulação, devido a sua aparência granular, pela presença de inúmeros capilares (WERNER *et al.*, 2003).

O tecido de granulação consiste primariamente em vasos sanguíneos invasores, fibroblastos e seus produtos, como colágeno fibrilar, elastina, fibronectina, glicosaminoglicanas sulfatadas e não sulfatadas e proteases. Esse tecido é produzido de três a quatro dias após a indução da lesão, como um processo intermediário entre o desenvolvimento da malha formada por fibrina e fibronectina e a reestruturação de colágeno (BERRY *et al.*, 2003).

Uma vez restabelecidos o fluxo sanguíneo e a oxigenação, o principal fator desencadeador da angiogênese é reduzido e os vasos neoformados começam a diminuir (NETO, 2003). A partir deste evento, inicia-se a fase de contração das paredes marginais da lesão. Esta ação é realizada pelos fibroblastos ativados, os quais se diferenciam em miofibroblastos (PAGANELA *et al.*, 2009).

Ele contém fibras intracelulares de actina e miosina e forma conexões especializadas, ou fibronexus, com a matriz extracelular e outras células dentro da cavidade da lesão. Os miofibroblastos aproximam as margens da ferida, forçando as fibras de colágeno a se sobreporem e se entrelaçarem (PAGANELA *et al.*, 2009), sua atividade contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões (RAMALHO *et al.*, 2003).

Ao final dessa fase ocorre a epitelização, etapa que levará ao fechamento das superfícies da lesão e que é iniciada pela migração de células epiteliais (queratinócitos) desde as margens da ferida (CARVALHO, 2002). Esta epitelização faz-se pelo aumento de tamanho, divisão e migração das células da camada basal da epiderme sobre a área de reparação do tecido conjuntivo subjacente (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

Os diferentes fatores de crescimento são responsáveis pelo aumento de mitoses e consequente hiperplasia do epitélio (MANDELBAUM *et al.*, 2003). Concomitantemente à migração, as células sofrem alterações fenotípicas específicas, como retração dos tonofilamentos intracelulares, dissolução dos desmossomos intercelulares e formação de actina citoplasmática na periferia (CARVALHO, 2002; EHRLICH *et al.*, 2003).



Tais alterações liberam as células da membrana basal subjacente e das células epiteliais adjacentes, dando-lhes a capacidade de movimentar-se lateralmente. Tão logo a reepitelização tenha completado toda superfície da ferida, as células epiteliais reverterem-se ao seu fenótipo normal, a membrana basal é reconstituída pelo novo epitélio e hemidesmossomos e desmossomos são rearranjados (CARVALHO, 2002).

Na última fase da cicatrização, conhecida como fase da remodelação, ocorre no colágeno e na matriz; dura meses e é responsável pelo aumento da força de tensão e pela diminuição do tamanho da cicatriz e do eritema. É o período no qual os elementos reparativos da cicatrização são transformados para tecido maduro de características bem diferenciadas (NETO, 2003).

Durante a remodelagem ocorre diminuição da atividade celular e do número de vasos sanguíneos, além de perda do núcleo dos fibroblastos, levando à maturação da cicatriz (VIEIRA *et al.*, 2002). O número de células diminui, mas aumenta a síntese e a produção de colágeno do tipo I (NETO, 2003).

As fibras de colágeno, dispostas paralelamente às linhas de tensão, formam feixes de várias unidades, preferencialmente inter cruzadas, enquanto as fibras orientadas aleatoriamente são digeridas pela colagenase. O conteúdo aquoso da matriz diminui, aumentando a agregação das fibras de colágeno (NETO, 2003). Gradativamente os feixes de fibras colágenas tornam-se mais espessos, resultando em uma configuração mais regular, que está diretamente relacionada às forças mecânicas às quais o tecido está sujeito durante a atividade normal (OLIVEIRA; DIAS, 2012).

Assim, a lesão torna-se mais resistente após o colágeno ter sofrido maturação (OLIVEIRA; DIAS, 2012). Com a evolução do processo, acentua-se a deposição de colágeno e a maioria das células desaparece, observando-se a apoptose de fibroblastos e células endoteliais, formando finalmente o tecido cicatricial (BALBINO *et al.*, 2005).

2.3.2. FATORES QUE INTERFEREM NA CICATRIZAÇÃO

Embora não se possa acelerar o processo de cicatrização, existem vários fatores, locais e sistêmicos, que afetam adversamente a cicatrização das feridas (NETO, 2003). Além disso, há situações onde a cura ocorre, mas de forma desorganizada (HALLORAN *et al.*, 2002).

Os fatores locais estão relacionados principalmente ao movimento e à presença de resíduos dentro da ferida, por exemplo: tecido necrosado, corpos estranhos, contaminação bacteriana e hipóxia tecidual (HALLORAN *et al.*, 2002).

Estes fatores podem atuar como barreira física para o desenvolvimento ordenado de tecido de granulação e deposição de colágeno, ou podem exagerar a inflamação, afetando a resposta inflamatória (HALLORAN *et al.*, 2002).

Uma ferida em área com mobilidade alta, é propensa à inflamação crônica devido à perturbação repetitiva dos novos capilares, depósitos de colágeno e fragilidade do novo epitélio. Inversamente, a completa imobilização da área ferida pode levar a um arranjo desorganizado do novo colágeno dentro da ferida, que diminui a força de tensão resultante (KNOTTENBELT, 2003).

O fluxo de sangue deficiente para a ferida aumenta o risco de infecção, retardando a taxa de cura (HENDRICKSON *et al.*, 2005). Além disso, reduz a perfusão tecidual, aumentando a hipóxia, interferindo no metabolismo e no crescimento celular, prejudicando a cicatrização (SARANDY, 2007).

Já os fatores sistêmicos, que dificultam a cicatrização, incluem estado nutricional, hipovolemia, hipotensão, hipóxia, hipotermia, infecção, trauma e uso de medicamentos antiinflamatórios (NETO, 2003).

Estudos têm demonstrado que a falta de proteínas, antes da ocorrência do ferimento, propicia a formação de reações teciduais menos exuberantes do que quando a depleção ocorre após o ferimento (NETO, 2003).

A vitamina C (ácido ascórbico) é essencial para a síntese de colágeno e também é necessária para a produção de N-acetil galactosamina, um componente de matriz e tecido de granulação. Deficiências de vitamina C diminuem a resistência da ferida à tensão e atrasam a cicatrização da lesão (HALLORAN *et al.*, 2002).

Alguns medicamentos podem interferir na cicatrização de feridas, produzindo efeitos negativos sobre a pele, tornando-a mais suscetível ao surgimento de lesões e outras patologias cutâneas (FREITAS *et al.*, 2011).

Os anti-inflamatórios esteroidais restringem a fase inflamatória da cicatrização causando efeito inibitório na taxa e qualidade da cicatrização. Como consequência, ocorrem atrasos na formação de tecido de granulação, proliferação de fibroblastos e

neovascularização. Entretanto, o efeito de uma única dose de esteróides pode não afetar as fases de cicatrização (NETO, 2003).

2.4. TRATAMENTO CONVENCIONAL COM CURATIVOS EM GEL

O tratamento das queimaduras envolve cuidados locais e sistêmicos, variando de acordo com a profundidade, localização corporal e extensão. O uso de curativos contendo substâncias cicatrizantes e anti-infecciosas é a opção para a terapia local (TAVARES *et al.*, 2005).

Devido às suas propriedades peculiares, os hidrogéis são substâncias potenciais, eficazes e seguros para o tratamento das queimaduras de espessura parcial podendo ser utilizados no tratamento melhorando o leito tecidual e auxiliando na aceleração do processo cicatricial, além de promover a redução da dor, a facilidade de aplicação e remoção, aumento da cicatrização, pela manutenção do meio úmido, controle de carga bacteriana, conforto do paciente e relação custo-eficácia (MARKS, 2016).

O curativo de polihexanida contendo biocelulose, é um curativo de celulose biossintética com o polímero polihexanido, que possui propriedades hidrófilas que estimulam a cicatrização da queimadura. Sendo assim, uma de suas vantagens é não gerar as frequentes e dolorosas trocas de curativos diários (MARKS, 2016).

O uso desses curativos é essencial para a cicatrização das queimaduras. Ao longo dos anos, várias substâncias foram usadas no tratamento dessas lesões, as quais ajudam substancialmente na restauração da pele queimada (TAVARES *et al.*, 2005).

Os curativos apresentados na forma de lâminas revestidas de prata iônica têm sido mais recentemente estudados no mundo e também no nosso meio para que se avalie a sua capacidade real de proteção contra os micro-organismos patogênicos da pele parcialmente queimada, sem a necessidade de troca diária (LIMA-JÚNIOR, 2017).

2.5. TRATAMENTO CONVENCIONAL COM FITOTERÁPICOS

A fitoterapia é a utilização de plantas medicinais ou bioativas, ocidentais e/ou orientais, in natura ou secas, plantadas de forma tradicional, orgânica e/ou biodinâmica, apresentadas como drogas vegetais ou drogas derivadas vegetais, nas suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas (PASSOS *et al.*, 2020).

O uso de plantas medicinais é uma das mais antigas formas de intervenção terapêutica, tendo sido identificado o seu uso pelos Sumérios em uma placa de argila de 5000 anos, contendo instruções de preparo para diversos medicamentos a partir de plantas e produtos naturais. Ao longo de toda a história da humanidade há diversos documentos que tratam de práticas terapêuticas, demonstrando que o uso de plantas medicinais acompanha o desenvolvimento das práticas médicas e farmacêuticas até os dias atuais (PETROVSKA, 2012).

Em 2012, oito medicamentos fitoterápicos foram incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), tornando assim uma alternativa no tratamento de queimados, entre eles se encontram a aroeira e *Aloe vera* (babosa), que possuem ação cicatrizante (PASSOS *et al.*, 2020).

A *Aloe vera* é classificada como um Anti-Inflamatório Não-Esteroidal (AINE), que inibe a via da enzima ciclo-oxigenase, reduzindo a produção de prostaglandinas (PE2), por meio do ácido araquidônico, as quais provavelmente estão envolvidas no processo de vasodilatação, edema e dor. Dentre as substâncias presentes na *Aloe vera*, várias são responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios (FERREIRA; PAULA, 2013).

A inflamação é a resposta fisiológica mais precoce diante de lesões tissulares e infecções, sendo também a primeira fase do processo de cicatrização e regeneração tecidual. O favorecimento do aumento da resistência à ruptura é um importante alvo de estudos, uma vez que, após o processo completo de cicatrização, a pele lesionada apresenta um comprometimento de até 30% de sua resistência quando comparado à pele normal, não lesionada (FERREIRA; PAULA, 2013).

Por fim, o medicamento fitoterápico à base de *Aloe vera* disponibilizado pelo SUS à população, em 2012, é na forma farmacêutica de creme, sendo indicado para o tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º graus e como coadjuvante nos casos de psoríase vulgar (FERREIRA; PAULA, 2013).

2.6. TRATAMENTO COM PELE DE TILÁPIA

Uma das alternativas que vem sendo apresentadas visando o tratamento de queimados é o uso da pele da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*), que é um resíduo obtido após o processamento da tilápia e que na maioria das vezes não possui um destino adequado que não seja o descarte (LIMA-JÚNIOR, 2017; PASSOS *et al.*, 2020).



O uso da pele da tilápia como curativo biológico em queimaduras de segundo grau superficial e profundo, tem demonstrado ser nova opção terapêutica. Essa alternativa terapêutica diminui as trocas de curativos, pois não é necessária a remoção da pele, permanece na ferida até a sua completa cicatrização, além de melhorar o custo/benefício (PASSOS *et al.*, 2020).

A pele desse peixe apresenta características microscópicas e morfológicas semelhantes à da pele humana, tendo boa aderência às lesões, retendo a umidade e propiciando um meio adequado para a regeneração do tecido lesionado, apresentando resultados promissores em todos os testes realizados (PASSOS *et al.*, 2020). A pele também demonstrou elevada resistência e extensão à tração em quebra (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017).

Peptídeos existentes na estrutura da pele do peixe, supostamente com atividades antimicrobianas e anti-inflamatórias, podem justificar a evolução favorável tanto sobre o tempo de cicatrização, bem como do alívio da dor, pois ela adere à derme da pele humana, ocluindo suas terminações nervosas (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Esse órgão apresenta uma epiderme revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, seguido de extensas camadas de colágeno. O colágeno configura um dos principais componentes dos biomateriais, devido à sua característica de orientar e de definir a maioria dos tecidos, além de possibilitar biodegradabilidade e biocompatibilidade, que favorecem a sua aplicação (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

A caracterização da pele de tilápia do Nilo, a partir de suas propriedades histomorfológicas, tipificação do colágeno e características físicas (resistência à tração) foi realizada por pesquisadores do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017).

2.7. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS: TRATAMENTO CONVENCIONAL X COM PELE DE TILÁPIA

TRATAMENTO CONVENCIONAL	TRATAMENTO COM PELE DE TILÁPIA
<ul style="list-style-type: none"> ● Procedimento mais invasivo (debridamento) ● Cicatrização lenta ● Mais custoso 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diminui as trocas de curativos ● Menos doloroso ● Cicatrização mais rápida ● Melhor custo/benefício.

AUTORES	TÍTULO	RESULTADOS
Rocha, Sakai, Simão, Campos, Pinto, Mattar, <i>et al.</i> , 2012	Avaliação comparativa do uso de hidroalginato com prata e o curativo convencional em queimaduras de segundo grau	As trocas de curativos convencionais (com sulfadiazina de prata) foram mais dolorosas que com o curativo de hidroalginato com prata. Este curativo mostrou-se fácil e prático, especialmente pela reepitelização mais rápida e menor número de trocas.
Ferreira, Paula, 2013	Sulfadiazina de prata versus medicamentos fitoterápicos: estudo comparativo dos efeitos no tratamento de queimaduras	A sulfadiazina de prata tem ação antimicrobiana, mas não favorece o tempo de cicatrização; enquanto a Aloe vera possui efeitos positivos na cicatrização de feridas de segunda intenção, reduzindo seu tempo final.
Moser, Pereima, Pereima, 2013	Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial	Os curativos ao manter um efeito bactericida prolongado, permitem que as feridas se mantenham estéreis, úmidas e, principalmente, sem necessidade de trocas frequentes, que, sabidamente, retardam o processo de cicatrização.
Shahzad, Ahmed, 2013	Effectiveness of Aloe Vera Gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns	<i>Aloe vera</i> : cicatrização e alívio da dor ocorreram notavelmente mais cedo do que nos pacientes tratados com sulfadiazina de prata 1%.
Madaghiele, Demitri, Sannino, Ambrosio, 2014	Polymeric hydrogels for burn wound care: Advanced skin wound dressings and regenerative templates	Curativos à base de hidrogel são ideais para facilitar e acelerar a cicatrização de feridas. Além da capacidade de possuir potencial para induzir a regeneração da pele.
Lima-Júnior, 2017	Tratamento inovador de queimaduras usando pele de tilápia como xenoenxerto: um estudo controlado randomizado de fase II	Nos participantes tratados com pele de tilápia, a reepitelização completa ocorreu em um número significativamente menor de dias; a intensidade da dor relatada foi menor, a quantidade de anestésicos/analgésicos necessária foi menor e a necessidade de troca de curativos foi significativamente reduzida



		em comparação com voluntários tratados com sulfadiazina de prata. O xenoenxerto de pele de tilápia apresentou boa eficácia como curativo biológico oclusivo para tratamento de queimaduras em humanos.
--	--	--

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando-se em conta que as queimaduras constituem um grave problema de saúde pública no Brasil e que os ferimentos em decorrência delas são extremamente dolorosos, inúmeros estudos têm sido realizados procurando encontrar curativos que reduzam os efeitos da contaminação nas lesões, favoreçam o processo cicatricial e ofereçam melhores resultados estéticos (ROTONDANO-FILHO *et al.*, 2021).

A pele da tilápia deve ser utilizada no tratamento de queimaduras, diminuindo o sofrimento do paciente, uma vez que não necessita de trocas, auxiliando na recuperação, por possuir propriedades que estimulam a regeneração celular e impedem a contaminação externa, ajudando a minimizar custos com tratamento de queimados no sistema de saúde (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Outro aspecto é o seu baixo custo benéfico, uma vez que o tratamento comum de lesões deixadas por queimadura, tem um alto orçamento de investimento financeiramente por parte do sistema de saúde, seja ele de caráter público ou privado, o que vem de encontro com a pele de tilápia, uma vez que esse xenoenxerto é um bioproduto de baixo custo e alta qualidade (PASSOS *et al.*, 2020).

Portanto, a utilização da pele de tilápia é fundamental para o tratamento de queimaduras, pois mostra mais eficácia do que os outros métodos convencionais, além de melhor custo-benefício. Ademais, é necessário ainda a realização de mais pesquisas e aplicabilidade dessa técnica no país, além de uma maior atuação dos órgãos de saúde pública afim de promoverem maior fundo monetário voltado para tratamento de queimaduras.

REFERÊNCIAS

ALVES, R. S.; ALVES, L. B.; ALTOÉ, L. S.; SARANDY, M. M.; FREITAS, M. B.; SILVEIRA, N. J. F.; NOVAES, R. D.; GONÇALVES, R. V. Peptides from animal origin: a systematic

review on biological sources and effects on skin wounds. **Rev. Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, oct. 2020.

BROWN, T. M.; KRISHNAMURTHY, K. Histology, dermis. **StatPearls Publishing**, jan. 2022.

CHEN, J.; GAO, K.; LIU, S.; WANG, S.; ELANGO, J.; BAO, B.; DONG, J.; LIU, N.; WU, W. Fish collagen surgical compress repairing characteristics on wound healing process in vivo. **Rev. Marine Drugs**, v.17, n.1, p.33, jan. 2019.

ELBIALY, Z. I.; ATIBA, A.; ABDELNABY, A.; AL-HAWARY, I. I.; ELSHESHTAWY, A.; EL-SEREHY, H. A.; ABDEL-DAIM, M. M.; FADL, S. E.; ASSAR, D. H. Collagen extract obtained from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) skin accelerates wound healing in rat model via up regulating VEGF, bFGF, and α -SMA genes expression. **BMC Veterinary Research**, v.16, n.1, p.352, sep. 2020.

FERREIRA, F. V., PAULA, L. B. Sulfadiazina de prata versus medicamentos fitoterápicos: estudo comparativo dos efeitos no tratamento de queimaduras. **Rev. Brasileira de Queimaduras**, v.12, n.3, p.132-9, jul./set. 2013.

GRICE, E. A.; KONG, H. H.; CONLAN, S.; DEMING, C. B.; DAVIS, J.; YOUNG, A. C.; BOUFFARD, G. G.; BLAKESLEY, R. W.; MURRAY, P. R.; GREEN, E. D.; TURNER, M. L.; SEGRE, J. A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. **Science**, v.324, n.5931, p.1190-2, may. 2009.

LIMA-JÚNIOR, E. M., *et al.* Curativo a base de pele de peixe tilápia do nilo melhora a dor e os custos relacionados ao tratamento de queimaduras superficiais de espessura parcial: um estudo controlado de fase III. **Rev. Plastic and reconstructive surgery**, 2017.

LIN, H.; ZHENG, Z.; YUAN, J.; ZHANG, C.; CAO, W.; QIN, X. Collagen peptides derived from *Sipunculus nudus* accelerate wound healing. **Rev. Molecules**, v.26, n.5, p.1385, mar. 2021.

MANFREDI, G. G. P.; CARDOSO, M. V.; STUANI, V. T.; FERREIRA, R.; ZANGRANDO, M. S. R.; DAMANTE, C. A.; MORAES FILHO, M. O.; ALVES, A. P. N. N.; LIMA JÚNIOR, E. M.; SANT'ANA, A. C. P. The use of Nile tilapia skin as an occlusive biological dressing for palatal wound healing: a case series. **Research Society and Development**, [S. l.], v. 10, n.8, 2021.

MARKS, G. Tratamento da lesão de queimadura parcial: revisão integrativa. **Ciências da Saúde**, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/174311>>. Acessado em: 13 de Julho de 2022.

NASCIMENTO, A. B.; MORAIS, F. S.; BEZERRA, J. S.; SILVA, M. L.; OLIVEIRA, G. S.; BEZERRA, Y. C. P. O uso da pele de tilápia no tratamento de queimaduras. **Rev. Temas em Saúde**, p.128-43, 2020.

OLIVEIRA, I. V. P.; DIAS, R. V. C. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.6, n.4, p.267-271, 2012.

PASSOS, O. A. A.; VESPÚCIO, O. P.; BORGES, A. A.; LEMOS, K. C.; MIRANDA, M. S. Pele de tilápia do nilo no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa da literatura. **Rev. Atenas Higeia**, 2020.

ROTONDANO-FILHO, A. F.; CARDOSO, T. C. A.; COSTA, N. S.; VITÓRIA, G. U.; MELLO, D. A. C. P. G. Uso da pele de tilápia para tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. **Saúde**, Santa Maria, v.47, n.1, 2021.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. Anatomy, skin (integument), epidermis. **StatPearls Publishing**, jan. 2022.

QUEIMADURAS, MEDICINA LEGAL E SINAL DE MONTALTI

BURNS, FORENSIC MEDICINE AND MONTALTI SIGN

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA2378-44

Rui Lopes Filho ¹
Lucas Carvalho Lopes ²
Luísa Amarante Rabelo ³
Lucas Morais Rodrigues de Oliveira ⁴

¹Doutor e Mestre em Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Médico Legista Especial, Polícia Civil Minas Gerais (PCMG). Cirurgião Plástico Membro Titular, Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP).

²Aluno da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

³Aluna da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁴Aluno da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

RESUMO

O estudo das queimaduras é de grande importância em Medicina Legal. Os objetivos são apresentar o significado e a importância do sinal de Montalti, que pode ser encontrado em vítimas de óbito por queimaduras. Estudou-se o significado e a importância do sinal de Montalti, considerando as queimaduras e o universo científico da Medicina Legal, por meio da avaliação da literatura incluindo artigos em base de dados Pubmed, BVS, Scielo e Lilacs e livros consagrados na literatura. O sinal de Montalti significa a presença de fuligem na traqueia durante a autópsia. A importância do sinal de Montalti é indicar a ocorrência de queimadura em vida, caracterizada pela aspiração de fumaça, comprovada pela presença de fuligem na traqueia. Portanto, pode-se inferir que o sinal de Montalti é de grande importância em medicina legal, permitindo esclarecer as evidências de mortes relacionadas as queimaduras.

Palavras-chave: Queimaduras. Traqueia. Fuligem. Autópsia. Medicina Legal.

ABSTRACT

The study of burns is of great importance in forensic medicine. The objectives are to present the meaning and importance of the Montalti sign, which can be found in burn death victims. The meaning and importance of the Montalti sign was studied, considering the burns and the scientific universe of forensic medicine, through the evaluation of the literature including articles in the Database Pubmed, VHL, Scielo and Lilacs and books consecrated in the literature. Montalti's sign means the presence of soot in the trachea during autopsy. The importance of the Montalti sign is to indicate the occurrence of burn in life, that was characterized by smoke aspiration, whose proof was obtained by the presence of soot in the trachea. Therefore, it can be inferred that the Montalti sign is of great importance in legal medicine, allowing to clarify the evidence of burns-related deaths.

Keywords: Burns. Trachea. Soot. Autopsy. Forensic Medicine.



1. INTRODUÇÃO

As queimaduras são definidas como lesões provocada por agentes físicos e químicos, que, atuando sobre os tecidos, provocam lesões nos locais e, dependendo da extensão, determinam alterações sistêmicas (BASTOS et al., 2002; FERREIRA et al., 2004; FONTANA; HERSON, 1995).

O calor provocado pelos líquidos quentes é o agente causador encontrado com maior incidência, principalmente nos acidentes domésticos envolvendo as crianças. As explosões e queimaduras em ambientes fechados estão relacionadas com o acidente de trabalho (FRANCO; FRANCO, 1999; FRANÇA, 2017; HERCULES, 2005; FRANCISCONI et al., 2016).

A gravidade e prognóstico de vítima de queimaduras dependerá da extensão de áreas atingidas, assim como da profundidade e da localização das lesões (FREITAS et al., 2002; GOMES; CABRAL, 1995; GOMES et al., 2000).

Determinados sinais que são encontrados durante o exame pericial externo ou interno, são de grande importância em medicina legal, visto que definem a maneira como ocorre determinado fato (FRANÇA, 2017; HERCULES, 2005).

Os propósitos que motivaram o desenvolvimento do estudo são apresentar o que significa o sinal de Montalti e qual a importância do sinal de Montalti na medicina legal e na perícia criminal.

2. METODOLOGIA

Estudou-se o significado e a importância do sinal de Montalti, considerando como tema central as queimaduras e o universo científico da Medicina Legal, por meio da avaliação da literatura incluindo artigos em base de dados Pubmed, BVS, Scielo e Lilacs, assim como de livros consagrados na literatura.

Os descritores ou palavras-chave utilizados durante a análise da literatura foram: Queimaduras (Burns), Traqueia (Trachea), Fuligem (Soot), Autopsia (Autopsy) e Medicina Legal (Forensic Medicine).

3. RESULTADOS

O significado do sinal de Montalti foi a constatação de fuligem, após a abertura da traqueia durante autopsia, em vítima de queimaduras (Figura 1).

Figura 1 – Fuligem na traqueia.



Fonte: Arquivamento pessoal do autor¹.

A importância do sinal de Montalti em medicina legal consistiu na confirmação de queimadura em vida, com aspiração de fuligem proveniente da fumaça, que ocorre principalmente em ambientes fechados.

4. DISCUSSÃO

A possibilidade de queimaduras de vias aéreas deve ser investigada, durante a autópsia, nas vítimas de queimaduras, particularmente nas vítimas que foram encontradas em ambientes fechados.

A queimadura é uma lesão produzida pelos agentes físicos, tais como o líquido quente e o fogo, ou agentes químicos que, atuando sobre os tecidos, induzem alterações locais e gerais (GONÇALVES; FRANCO 2002; GRAGNANI; FERREIRA, 2007; HODGE, 1985).

O líquido quente é o agente físico que provoca a maioria das lesões. A história é muito importante na avaliação inicial do fato. Quando existe a história de queimadura em ambiente fechado, poderá ocorrer a queimadura das vias aéreas (KASDEN, 1991; KOLLER; ORSAG, 1998; MC SWAIN JR et al., 2004).

As queimaduras são classificadas de acordo com a profundidade em queimaduras de primeiro grau, segundo grau e terceiro grau (FREITAS et al., 2002; GOMES; CABRAL, 1995; GOMES et al., 2000; LOPES FILHO; NUNES, 2010).

Em medicina legal, encontra-se descrita a queimadura de quarto grau, que é denominada de calcinação ou de carbonização, visto que determina uma queimadura que acomete o plano ósseo (FRANÇA, 2017; HERCULES, 2005).

O aspecto das lesões possibilitará determinar a profundidade da queimadura. A queimadura de primeiro grau apresenta a destruição da epiderme com áreas de vermelhidão e hiperemia (FREITAS et al., 2002; GOMES; CABRAL, 1995).

Na queimadura de segundo grau ocorre destruição da epiderme e derme, com o aparecimento de bolhas, enquanto na queimadura de terceiro grau existe a destruição de todas as camadas da pele com necrose tecidual (GOMES et al., 2000; LOPES FILHO; NUNES, 2010).

Na avaliação inicial da vítima de queimadura é de fundamental importância estabelecer a extensão da área queimada, que se relaciona com a gravidade do caso e com o prognóstico (FREITAS et al., 2002; GOMES; CABRAL, 1995; GOMES et al., 2000; LOPES FILHO; NUNES, 2010).

A ocorrência de queimadura em ambientes fechados determina o comprometimento das vias aéreas, pela aspiração da fumaça aquecida e consequente queimadura de cavidade bucal, da orofaringe e do trato respiratório (GONÇALVES; FRANCO, 2002; GRAGNANI; FERREIRA, 2007; HODGE, 1985).

A queimadura das vias aéreas poderá evoluir para insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório, em virtude de espasmo brônquico progressivo nas primeiras 24 horas. O exame de broncoscopia é importante para avaliar a extensão do dano à via respiratória (KASDEN, 1991; KOLLER; ORSAG, 1998; MC SWAIN JR et al., 2004).

A pesquisa de lesões traumáticas associadas às queimaduras, tais como as lesões neurológicas, torácicas ou abdominais, principalmente diante do relato de queda ou explosões associadas, são de grande interesse médico legal (MELO et al., 2009; MOFANO, 1992; PEREIRA et al., 2004).

A presença de feridas e contusões em cabeça, tórax e abdome determinam a realização de exames de imagem, tais como radiografia e tomografia, com intuito de



diagnosticar fratura de crânio, hematoma intracraniano, fraturas ou lesões de vísceras torácicas e abdominais (PRESTES, 2004; ROSS et al.,1993).

O encontro de fuligem na traqueia denominou-se de sinal de Montalti. A importância do referido sinal, em medicina legal e na perícia criminal, consistiu na comprovação de que as queimaduras ocorram enquanto a vítima, encontrada em ambiente fechado, estava viva.

O sinal de Montalti deverá ser adequadamente diferenciado do sinal de Morestan. O sinal de Morestan é constatado, quando ocorre um sufocamento indireto, sendo caracterizado pela compressão do tórax com impedimento à respiração, quando se observa ingurgitamento venoso das veias da face, devido à compressão torácica (FRANÇA, 2017; HERCULES, 2005).

Portanto, pode-se afirmar que o sinal de Montalti é de grande importância na ciência médico legal, visto que possibilita estabelecer a ocorrência de queimaduras em vida, pela presença de fuligem na traqueia, auxiliando a justiça no esclarecimento das mortes ocasionadas por queimaduras.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado permitiu responder aos dois questionamentos, que foram propostos inicialmente, que se seguem:

1. O que significa o sinal de Montalti?

- O sinal de Montalti significa a presença de fuligem na traqueia durante a autópsia.

2. Qual a importância do sinal de Montalti em medicina legal?

- A importância do sinal de Montalti em medicina legal é indicar que a queimadura ocorreu quando a vítima estava viva e respirou a fuligem, encontrada na traqueia durante a autópsia.

REFERÊNCIAS

BASTOS, JAV et al. Atendimento Primário ao Paciente Queimado. In: MÉLEGA JM. **Cirurgia Plástica Fundamentos e Arte. Princípios Gerais**. 1ª edição. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, p.399-408, 2002.

- FERREIRA, AA et al. Análise de 1,594 Casos de Crianças Queimadas no Período de 1999 a 2004. In: **41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica**, 2004, Florianópolis. Anais do 41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica. Editora Atheneu, p.318, 2004.
- FONTANA, C; HERSON, MR. Tratamento das Queimaduras. In: FERREIRA MC. **Clínica Brasileira de Cirurgia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Conduas de Cirurgia Plástica para o Cirurgião Geral. Ano I. Volume 3. São Paulo: Robe Editorial, p.37-54, 1995.
- FRANCO, T; FRANCO, D. Tratamento Ambulatorial de Queimaduras. In: SOUZA, JAG; SILVA, AO. **Clínica Brasileira de Cirurgia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Cirurgia Ambulatorial**. Ano V. Volume 1. São Paulo: Editora Atheneu, p.187-197, 1999.
- FRANÇA GV. **Medicina Legal**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017.
- HERCULES, HC. **Medicina Legal. Texto e Atlas**. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
- FRANCISCONI, MHG; et al. Perfil Epidemiológico das Crianças com Queimaduras Hospitalizadas em um Centro de Tratamento de Queimados. **Revista Brasileira de Queimaduras**, 15(3), p.137-141, 2016.
- FREITAS, BE et al. Modelo de Tratamento do Grande Queimado em Hospital Geral. **Revista Médica de Minas Gerais**. Volume 12, número 1, janeiro a março, p.48-51, 2002.
- GOMES, DR; CABRAL, MD. Avaliação Pré-Hospitalar. In: GOMES DR, et al. **Queimaduras**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, p.9-14, 1995.
- GOMES, DR et al. Caso Extremo de Sobrevida em Paciente Grande Queimado: Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, volume 15, número 1, janeiro a abril, 2000, p.73-78.
- LOPES FILHO, R; NUNES, TA. Queimaduras. In: NUNES TA, et al. **Urgência e Emergência Pré-hospitalar**. 2ª edição. Belo Horizonte: Editora Folium, p.297-302, 2010.
- GONÇALVES, LF; FRANCO, D. Queimaduras. In: FRANCO, T. **Princípios de Cirurgia Plástica**. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, p.217-233, 2002.
- GRAGNANI, A; FERREIRA, LM. Fase Aguda - Tratamento do Grande Queimado. In: FERREIRA LM. **Cirurgia Plástica. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP - Escola Paulista de Medicina**. 1ª edição. São Paulo: Editora Manole, p.195-203, 2007.
- HODGE, D. Intraosseous Infusions: A Review. **Med Emerg**. 4, p.215-218, 1985.



- KASDEN, SE. Acute Care Burn Management. In: GRECO RJ. **Emergency Plastic Surgery**. First edition. Boston: Little, Brown and Company, p.39-52, 1991.
- KOLLER, J; ORSAG, M. Our Experience with the Use of Cerium Sulphadiazine in the Treatment of Extensive Burns. **Acta Chir Plast**, 40, 3, p.73-75, 1998.
- MC SWAIN JR, NE et al. Trauma Térmico: Lesões Provocadas pelo Calor e Frio. In: PHTLS: **Atendimento Pré-Hospitalar ao Traumatizado Básico e Avançado**. 5ª edição. São Paulo: Elsevier Editora Ltda, p. 296-318, 2004.
- MELO, MCB et al. Choque. In: MELO MCB, et al. **Urgência e Emergência Pré-Hospitalar**. 1ª edição. Belo Horizonte: Folium Editorial, p.113-124, 2009.
- MOFANO, WW. Then and Now: 50 Years of Burn treatment. **Burns**, p.510-557, 1992.
- PEREIRA, MA et al. Perfil de Queimaduras no Estado do Rio de Janeiro: Análise de 9.337 casos. In: 41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica, 2004, Florianópolis. **Anais do 41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica**. Editora Atheneu, p.332, 2004.
- PRESTES, MA. Epidemiologia dos Pacientes Queimados Atendidos em um Serviço de Emergência no Período de Janeiro a dezembro de 2003. In: 41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica, 2004, Florianópolis. **Anais do 41º Congresso Brasileiro de Cirurgia Plástica**. Editora Atheneu, p.330, 2004.
- ROSS DA et al. The Use of Cerium Nitrate Silver Sulphadiazine as a Topical Burns Dressing. **Brit J Plast Surg**, 46, p.582-584,1993.



RETALHO SURAL EM ILHA: ANATOMIA, ULTRASSONOGRRAFIA E RECONSTRUÇÃO DE FERIDA COMPLEXA EM MEMBRO INFERIOR

SURAL ISLAND FLAP: ANATOMY, ULTRASONOGRAPHY AND RECONSTRUCTIONS OF COMPLEX WOUND IN THE LOWER LIMB

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA2378-45

Rui Lopes Filho ¹

Lucas Carvalho Lopes ²

Ana Beatriz Vianna Pedrosa ³

Beatriz Heringer Chamon Junqueira Morais ⁴

Caio Vaz de Melo ⁵

¹Doutor e Mestre em Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Cirurgião Plástico Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP).

²Aluno da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

³Aluna da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁴Aluna da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁵Aluno da Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

RESUMO

O retalho sural em ilha possibilita as reconstruções de feridas complexas com fratura exposta e exposições de tendões nos terços inferiores das pernas e pés. O ultrassom tem sido empregado com sucesso no trauma e na medicina intensiva, possibilitando os diagnósticos de pneumotórax, tamponamento cardíaco e choque cardiogênico. Os propósitos foram estabelecer a importância dos conhecimentos da anatomia, aplicação da ultrassonografia e determinar os fundamentos técnicos durante a confecção do retalho sural em ilha, para a reconstrução de ferida complexa em membro inferior. O conhecimento da anatomia da veia safena parva e do nervo sural e a utilização da ultrassonografia foram importantes na confecção do retalho sural, pois a ilha de pele do retalho deverá localizar-se sobre a veia safena parva e o nervo sural, possibilitando a reconstrução de ferida complexa no terço inferior da perna.

Palavras-chave: Retalhos Cirúrgicos. Nervo Sural. Veia Safena Parva. Ultrassonografia. Anatomia.

ABSTRACT

The sural island flap allows the reconstruction of complex wounds with open fracture and tendon exposures in the lower thirds of the legs and feet. Ultrasonography has been successfully used in trauma and intensive care, enabling the diagnosis of pneumothorax, cardiac tamponade and cardiogenic shock. The purposes were to establish the importance of knowledge of anatomy, application of ultrasonography and to stabilize the technical foundations during the preparation of the sural island flap for the reconstruction of complex wound in the lower limb. The knowledge of the anatomy and application of ultrasonography were important in the planning of the sural island flap, because the central point of the island flap should be located above saphenous vein and sural nerve, enabling reconstruction of complex wound in the lower third of the leg.

Keywords: Surgical Flaps. Sural Nerve. Parva Saphenous Vein. Ultrasonography. Anatomy

1. INTRODUÇÃO

O retalho sural em ilha possibilita as reconstruções de feridas complexas, tais como as feridas acompanhadas de fratura exposta e exposições de tendões, localizadas nos terços inferiores das pernas e pés, que são consideradas áreas de difícil reconstrução (AKHTAR; HAMEED, 2006; ALMEIDA; COSTA; OKAWA 2002; BELÉM *et al.*, 2007).

A ultrassonografia tem sido utilizada com sucesso nos pacientes com politrauma e em medicina intensiva, possibilitando a realização dos diagnósticos de pneumotórax, tamponamento cardíaco e choque cardiogênico, permitindo tratamentos precoces e efetivos (ABDOLRAZAGHNEJAD; BANAIIE; SAFDARI, 2018)

Os propósitos foram estabelecer a importância dos conhecimentos da anatomia, aplicação da ultrassonografia e determinar os fundamentos técnicos durante a confecção do retalho sural em ilha, para a reconstrução de ferida complexa em membro inferior.

2. METODOLOGIA

O estudo consistiu em texto que foi elaborado a partir da análise da literatura, que possibilitou subsidiar a concepção das informações referentes aos aspectos importantes na anatomia, aplicação da ultrassonografia e determinar fundamentos durante a confecção do retalho sural em ilha.

Realizou-se a avaliação criteriosa da literatura incluindo artigos científicos em bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, assim como capítulos de livros consagrados na literatura, relacionados ao tema central do estudo.

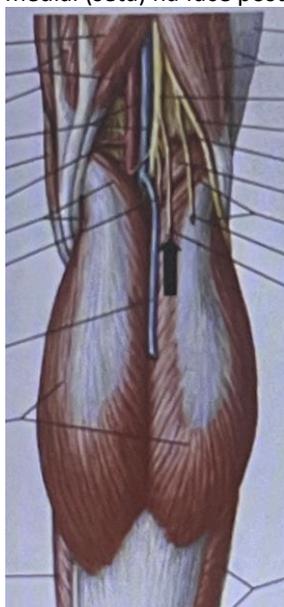
Utilizou-se de acordo com os descritores de ciências em saúde (Decs) as palavras-chave (keywords): Retalhos Cirúrgicos (Surgical Flaps); Nervo Sural (Sural Nerve); Veia Safena Parva (Saphenous Parva Vein); Ultrassonografia (Ultrasonography); Anatomia (Anatomy).

3. RESULTADOS

3.1. ANATOMIA DO NERVO SURAL

O nervo sural é um nervo sensitivo, formado a partir dos ramos cutâneos dos nervos tibial e fibular comum, que se estende desde a fossa poplíteia (Figura 1) pelas regiões posterior e lateral da perna até a superfície lateral do pé e calcanhar, ultrapassando a região retro maleolar lateral. O nervo cutâneo sural medial localiza-se adjacente e lateralmente à veia safena parva, sendo importante no planejamento do retalho sural em ilha.

Figura 1 – Nervo cutâneo sural medial (seta) na face posterior e terço superior da perna.



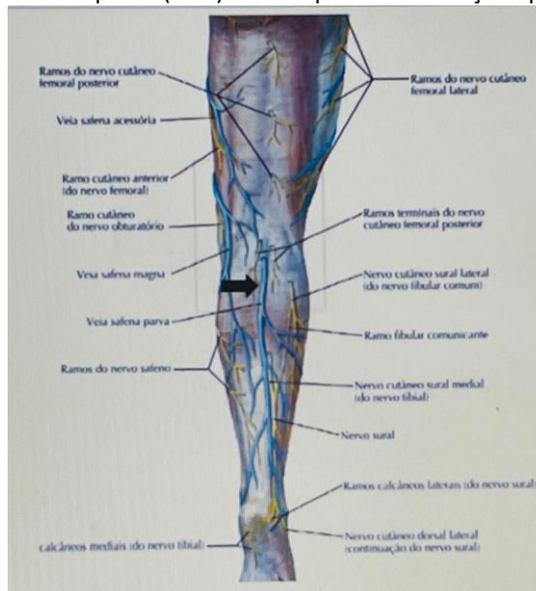
Fonte: NETTER, FH. **Atlas de anatomia humana**. 7ªed. Elsevier 2018.

3.2. ANATOMIA DA VEIA SAFENA PARVA

A veia safena parva apresenta variações anatômicas sendo classificadas em três tipos (ROSSI; BELKZAK; ROSSI, 2013):

- Tipo I: comunica com poplíteia por cima da prega em 52,8% dos casos (Figura 2).
- Tipo II: comunica nas veias profundas da coxa, sem conectar-se à veia poplíteia em 44,4% dos casos.
- Tipo III: comunica na veia safena magna ou nas veias gastrocnêmicas, abaixo da prega poplíteia, em 2,8% dos casos.

Figura 2 – Veia safena parva (seta) na face posterior e terço superior da perna.



Fonte: NETTER, FH. **Atlas de anatomia humana**. 7ªed. Elsevier 2018.

3.3. ULTRASSONOGRAFIA

Baseou-se na visualização ultrassonográfica da veia safena parva, em imagem hipocóica circular maior e do nervo sural, em imagem hiperecólica menor e adjacente à veia safena parva. A partir das visualizações ultrassonográficas da veia safena parva e do nervo sural foi delimitada a ilha de pele do retalho, tendo sob sua parte central a veia safena parva e o ramo cutâneo medial do nervo sural.

3.4. FUNDAMENTOS DO RETALHO SURAL EM ILHA

Durante a confecção do retalho sural em ilha, devem ser observados pormenores, com intuito de preservar a vascularização arterial e a drenagem venosa do retalho. A incisão deverá ser iniciada no contorno superior do retalho com a identificação e dissecação da veia safena parva e do nervo sural, cujas localizações foram definidas, após a realização do ultrassom *point of care*.

Sobre o pedículo vascular do retalho poderá ser mantida fina faixa de pele, medindo 2 cm, em toda a extensão do referido pedículo vascular. O descolamento do pedículo vascular do retalho deverá ser realizado até uma distância de 5 cm do maléolo lateral, com intuito de preservar os vasos sanguíneos perfurantes, que se encontram nessa região.

Na figura 3, observa-se o retalho sural em ilha confeccionado, com a ilha de pele sendo nutrida pelo pedículo vascular.

Figura 3 – Retalho sural em ilha confeccionado.



Fonte: Arquivamento pessoal do autor¹.

Na figura 4, o retalho sural em ilha permitiu a reconstrução de ferida complexa com exposição óssea, decorrente de trauma, no terço inferior da perna.

Figura 4 – Retalho sural em ilha reconstruindo ferida com exposição óssea no terço inferior da perna direita.



Fonte: Arquivamento pessoal do autor¹.

4. DISCUSSÃO

O retalho sural em ilha de fluxo reverso (VENDRAMIN, 2012; CHEEMA; SALEH; CARVALHO, 2007; EI-SHAZLY; YASSIN, 2006) é utilizado em lesões localizadas na região distal da perna e proximal do pé com exposição óssea, por vezes, em locais de fraturas expostas.

O nervo sural medial encontra-se no mesmo plano da veia safena parva, estando lateral à referida veia cerca de 1 a 2,5 cm (NETTER, 2018). A dissecação da borda superior do retalho ocorre no terço proximal da perna, local em que a veia safena pode estar suprafascial e o nervo subfascial (CHEEMA; SALEH; CARVALHO, 2007; EI-SHAZLY; YASSIN, 2006; TOUAM *et al.*, 2001).

O conhecimento da anatomia topográfica da veia safena parva e do nervo sural medial mostrou-se de grande importância na confecção do retalho sural em ilha. O nervo sural relacionado ao retalho em ilha estudado deverá procurado entre as duas porções do músculo gastrocnêmio (MASQUELET; GILBERT, 1997; VENDRAMIN; SILVA, 2004).

A identificação anatômica do nervo sural é obtida por meio da dissecação de um tecido areolar e gorduroso subfascial onde está localizado o nervo, até chegar ao músculo solear, logo abaixo dos músculos gastrocnêmio (AYYAPPAN; CHADHA, 2002; GARCIA, 2009; MAFFI *et al.*, 2005).

A anatomia topográfica da veia safena parva e do nervo sural é importante na confecção do retalho sural em ilha, pois a ilha de pele do retalho deverá localizar-se exatamente sobre a veia safena parva e nervo sural (NETTER, 2018; BAUMEISTER *et al.*, 2003).

A veia safena parva é responsável pela drenagem venosa do retalho, enquanto o nervo sural, por meio de vasos neurais determinou o suprimento vascular para o segmento da ilha de pele do retalho (NETTER 2018; NAKAJIMA *et al.*, 1999; IMANISH *et al.*, 1999).

O ultrassom *point of care* (LOPES; LOPES, 2022) possibilitou a visualização ultrassonográfica do nervo sural e da veia safena parva na face posterior da perna, auxiliando na delimitação da ilha de pele do retalho sural, que deverá localizar-se sobre

o nervo sural e a veia safena parva, com intuito de melhorar a vascularização e drenagem venosa do retalho.

Recomenda-se o descolamento do pedículo vascular do retalho até o nível de 5 cm do maléolo lateral, com o intuito de preservar os vasos sanguíneos perfurantes responsáveis pela nutrição do retalho.

O estudo realizado permitiu inferir que os conhecimentos de anatomia referentes à veia safena parva e ao nervo sural foram de suma importância na confecção do retalho sural, cuja ilha de pele do retalho deverá estar localizada sobre a veia safena parva e o nervo sural.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reflexão apoiada na literatura de referência permite inferir que o conhecimento da anatomia da veia safena parva e do nervo sural e a utilização do ultrassom *point of care* foram importantes na confecção do retalho sural em ilha, pois a ilha de pele do retalho deverá localizar-se sobre a veia safena parva e nervo sural, possibilitando a reconstrução de ferida complexa no terço inferior da perna.

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, S; HAMEED, A. Versatility of the sural fasciocutaneous flap in the coverage of lower third leg and hind foot defects. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.** 2006;59(8):839-45.
- ALMEIDA, MF; COSTA, PR; OKAWA, RY. Reverseflow island sural flap. **Plast Reconstr Surg.** 2002;109(2):583-91.
- BELÉM, LFMM; LIMA, JCS; FERREIRA, FPM; FERREIRA, FMP; FERREIRA, EM; PENA, FV, *et al.* Retalho sural de fluxo reverso em ilha. **Rev Soc Bras Cir Plást.** 2007;22(4):195-201.
- ABDOLRAZAGHNEJAD, A; BANAIE, M; SAFDARI, M. Ultrasonography in emergency Department; a diagnostic tool for better examination and decision-making. **Advanced Journal of Emergency Medicine** 2018; 2(1):e7:1-13.
- NETTER, FH. **Atlas de anatomia humana.** 7ªed. Elsevier 2018.
- ROSSI, GG; BELCZAK, CEQ; ROSSI, C. Small saphenous vein: where does reflux go? **J Vasc Bras.** 2013 Jun; 12(2):123-28.



- VENDRAMIN, FS. Retalho sural de fluxo reverso: 10 anos de experiências clínicas e modificações. **Rev Bras Cir Plást** 2012; 27 (2):309-15.
- CHEEMA, TA; SALEH, ES; CARVALHO, AF. The distally based sural artery flap for ankle and foot coverage. **J Foot Ankle Surg.** 2007;46(1):40-7.
- EI-SHAZLY, M; YASSIN, O. Increasing the success rate of the reversedflow fasciocutaneous island sural flap: a clinical experience in 26 cases. **Ann Plast Surg.** 2006;57(6):653-7.
- TOUAM, C; ROSTOUCHER, P; BHATIA, A; OBERLIN, C. Comparative study of two series of distally based fasciocutaneous flaps for coverage of the lower onefourth of the leg, the ankle, and the foot. **Plast Reconstr Surg.** 2001;107(2):383-92.
- MASQUELET, AC; GILBERT, A. **Atlas colorido de retalhos na reconstrução dos membros.** Rio de Janeiro: Revinter; 1997. p. 1606.
- VENDRAMIN, FS; SILVA, C. Retalho sural estendido de pedículo distal. **Rev Col Bras Cir.** 2004;31(4):248-52.
- AYYAPPAN, T; CHADHA, A. Super sural neurofasciocutaneous flaps in acute traumatic heel reconstructions. **Plast Reconstr Surg.** 2002;109(7):2307-13.
- GARCIA, AMC. Retalho sural reverso para reconstrução distal da perna, tornozelo, calcanhar e do pé. **Rev Bras Cir Plást.** 2009;24(1):96-103.
- MAFFI, TR; KNOETGEN, J 3rd; TURNER, NS; MORAN SL. Enhanced survival using the distally based sural artery interpolation flap. **Ann Plast Surg.** 2005;54(3):302-5.
- BAUMEISTER, SP; SPIERER, R; ERDMANN, D; SWEIS, R; LEVIN, LS; GERMANN, GK. A realistic complication analysis of 70 sural artery flaps in a multimorbid patient group. **Plast Reconstr Surg.** 2003;112(1):129-40.
- NAKAJIMA, H; IMANISHI, N; FUKUZUMI, S; MINABE, T; FUKUI, Y; MIYASAKA, T, *et al.* Accompanying arteries of lesser saphenous vein and sural nerve: anatomic study and its clinical applications. **Plast Reconstr Surg.** 1999;103(1):104-20.
- IMANISH, N; NAKAJIMA, H; FUKUZUMI, S; AISO, S. Venous drainage of distally based lesser saphenoussural venoneuradipofascial pedicled fasciocutaneous flap: a radiographic perfusion study. **Plast Reconstr Surg.** 1999;103(2):494-8.
- LOPES, LC; LOPES, R. Aplicação do ultrassom point of care e relevância da anatomia na fasciite necrosante. **Rev Bras Cir Plást** 2022;37(1):76-7.



