

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

3



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2021

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

3



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^ª Dr^ª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof^ª Dr^ª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Dr^ª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^ª Dr^ª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Dr^ª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^ª Dr^ª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Dr^ª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^ª Dr^ª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof^ª Dr^ª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^ª Dr^ª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof^ª Dr^ª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof^ª Dr^ª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Aleksandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^ª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Lilians Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Medicina: esforço comum da promoção da saúde e prevenção e tratamento
das doenças

3

Editora Chefe: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Luiza Alves Batista
Correção: Kimberlly Elisandra Gonçalves Carneiro
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: esforço comum da promoção da saúde e prevenção e tratamento das doenças 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5706-807-6
DOI 10.22533/at.ed.076210902

1. Medicina. 2. Área médica. 3. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

O esforço presente na comunidade acadêmica e científica com o objetivo comum de promover saúde é uma ação que vai além da Lei orgânica da saúde, se baseando também no compromisso individual dos profissionais da área em oferecer mecanismos que proporcionem saúde à população.

Conseqüentemente, para se promover saúde em todos os seus aspectos, torna – se necessária cada vez mais a busca por novos métodos de diagnóstico eficaz e preciso para a mitigação das enfermidades nas comunidades. Partindo deste princípio, esta obra construída inicialmente de cinco volumes, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, promoção da saúde e conseqüentemente o tratamento das diversas doenças, uma vez que é cada vez mais necessária a atualização constante de seus conhecimentos.

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, trás ao leitor produções acadêmicas desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas com ênfase na promoção da saúde em nosso contexto brasileiro.

O tratamento, diagnóstico e busca por qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina, com ênfase em conceitos tais como linfonodomegalias, hipertensão arterial refratária, Doença de Alzheimer, psicoestimulante, técnicas de genotipagem, acometimento neurológico, Coronavírus, epidemiologia, oncologia, Síndrome de West; *homeostasis*, dislipidemias, SUS, fosfoetanolamina sintética, saúde do trabalhador, dentre outros diversos temas relevantes.

Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica, deste modo a obra “Medicina: Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças – volume 3” proporcionará ao leitor dados e conceitos fundamentados e desenvolvidos em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática.

Desejo uma excelente leitura a todos!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LINFONODOMEGALIAS EM CRIANÇAS

Renata Vasques Palheta Avancini
Maria Teresa Ferreira Albuquerque
Brenddon Moraes e Silva
Bruna da Silva Lima
Eduardo Capuano Nery
Thelicia Valentim da Costa Bernardo
Vitor Gabriel Soares da Silva
Gustavo Senra Avancini

DOI 10.22533/at.ed.0762109021

CAPÍTULO 2..... 3

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E QUALIDADE DE SONO EM PACIENTES HIPERTENSOS REFRACTÁRIOS ADSCRITOS A UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARARANGUÁ

Katyele Espindola
Robson Pacheco

DOI 10.22533/at.ed.0762109022

CAPÍTULO 3..... 18

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DA SÍNDROME DA LIPODISTROFIA DO HIV

André Pereira dos Santos
Euripedes Barsanulfo Gonçalves Gomide
Izabela Spereta Moscardini
Rebeca Antunes Beraldo

DOI 10.22533/at.ed.0762109023

CAPÍTULO 4..... 36

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE OU DOENÇA DE ALZHEIMER

Gabriela Felipe Martins
Ana Carolina Abrantes Sampaio Machado Pêgas
Bárbara Naeme de Lima Cordeiro
Guilherme Ambrósio Alves Silva
Ronaldo Duarte Araújo Abreu

DOI 10.22533/at.ed.0762109024

CAPÍTULO 5..... 40

EFEITOS DO USO TERAPÊUTICO E DO USO NÃO PRESCRITO DE PSICOESTIMULANTES POR ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Samuel Melo Ribeiro

Bianca Rodrigues Tavares
Débora Rodrigues Tolentino
Lucas Tadeu Washington
Mariane Melo Ribeiro
Marcos Antônio Ribeiro Mendes

DOI 10.22533/at.ed.0762109025

CAPÍTULO 6..... 48

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA (TENS) NO MANEJO DA DOR LOMBAR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Yuri Borges Bitu de Freitas
Caio de Almeida Lellis
Weldes Francisco da Silva Junior
Ana Beatriz Ferro de Melo
Samyla Coutinho Paniago
Caroline Dourado Pinheiro
Jordana Gonçalves de Miranda Amaral
Bruno Coelho Duarte Oliveira
Giovanna Garcia de Oliveira
Camila Puton
Laura Prado Siqueira
Ledismar José da Silva

DOI 10.22533/at.ed.0762109026

CAPÍTULO 7..... 58

IMPLANTAÇÃO E APERFEIÇOAMENTO DE METODOLOGIA MOLECULAR PARA A DETECÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO GENE DA PROTEÍNA OSTEOPROTEGERINA (OPG)

Cristiane Maria Colli
Camila Seganfredo
Quirino Alves de Lima Neto
Joana Maira Valentini Zacarias
Ana Maria Sell
Jeane Eliete Laguila Visentainer

DOI 10.22533/at.ed.0762109027

CAPÍTULO 8..... 63

INTERNAÇÕES POR CONDIÇÕES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE NO CONTEXTO DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

Matheus Pupo Pereira Lima
Débora Cristina Modesto Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.0762109028

CAPÍTULO 9..... 75

NEURALGIA DO TRIGÊMEO SUAS CARACTERÍSTICAS E IMPLICAÇÕES NA VIDA DO PACIENTE

Carolina de Oliveira Bastos
Isabelle Coelho Sampaio

Vanessa Loures Rossinol

DOI 10.22533/at.ed.0762109029

CAPÍTULO 10.....83

O PAPEL DA RADIOTERAPIA NO PROGNÓSTICO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER COLORRETAL

Leandro Moreira da Costa

Rodrigo Henrique da Silva

Vera Aparecida Saddi

Larisse Silva Dalla Libera

DOI 10.22533/at.ed.07621090210

CAPÍTULO 11.....97

PANDEMIA DO COVID-19: ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO E OS IMPACTOS CEREBRAIS

Beatriz Damilys Sousa da Gama

Kerollen Nogueira Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.07621090211

CAPÍTULO 12.....103

PERFIL DAS INTERNAÇÕES POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS ATÉ 5 ANOS EM MATO GROSSO, 2017

Letícia Nunes Torres

Maria Luisa Ribeiro Pissolato

Vanessa Maria Almeida Araujo

Ageo Mário Candido da Silva

Rosa Maria Elias

Hugo Dias Hoffmann-Santos

DOI 10.22533/at.ed.07621090212

CAPÍTULO 13.....109

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS MULHERES ATENDIDAS PELO SERVIÇO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE MINEIROS – GO

Maria Luiza de Castro Cerutti

Ariel Alysio Hermann

Daniella Guimarães Peres Freire

Felipe Mendes Faria

Franciele Cardoso

Giovanna Maria Gontijo

João Paulo Quintão de Sá Marinho

Márcio Gonçalves Linares Junior

Marina Medeiros de Queiroz

Matheus Augusto Fagundes Rezende

Wander Júnior Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.07621090213

CAPÍTULO 14..... 120

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CÂNCER GÁSTRICO ATENDIDOS NA ESPECIALIDADE DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PASSO FUNDO, RS

André Lunardi Mondadori Messaggi

Emanuela Lando

Julia Pastorello

Luiz Artur Rosa Filho

DOI 10.22533/at.ed.07621090214

CAPÍTULO 15..... 135

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO DO AVC ISQUÊMICO: UMA ABORDAGEM DESCRITIVA

Mariana Marianelli

Camila Marianelli

Tobias Patrício de Lacerda Neto

DOI 10.22533/at.ed.07621090215

CAPÍTULO 16..... 145

PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O ÁLCOOL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Carlos Eduardo Ximenes da Cunha

Laís Rytholz Castro

Ariadne Figueiredo Oliveira

Fernanda Freire Dantas Portugal

Guilherme Fernandes Góis Dantas

Talles Antônio Coelho de Sousa

Michele Fraga de Santana

Maria Gabriella Ribeiro Carvalho

Lorena Rebouças da Silva

Victória Rocha Freitas

Louise Aragão Barbosa

Pablo Anselmo Suisso Chagas

DOI 10.22533/at.ed.07621090216

CAPÍTULO 17..... 157

SÍNDROME DE WEST COM SUSPEITA DE CORRELAÇÃO COM CITOMEGALOVIRESE CONGÊNITA: RELATO DE CASO

Paula Moreira Sena

Pedro Henrique Coelho Pinto

Ana Cláudia Felipe Santiago

Vitória Dias Riquete Chaves

Pedro Duarte Moreira Andrade

Isabela Guedes Paiva

Larissa Mariani Rezende Almeida

Gabriel Calafange Cunha

Laiz Bahia Lacerda

Ana Carla Araújo Paiva

Aline Cordeiro Lins de Oliveira Costa

Giulia Marilac Teixeira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.07621090217

CAPÍTULO 18..... 165

STRESS AND DISTRESS AS BASIC PRINCIPLES OF HOMEOSTASIS AND ALLOSTASIS MODELS FOR UNDERSTANDING PHYSIOLOGICAL REGULATIONS AND RATIONAL THERAPEUTICS OF CONTEMPORARY CHRONIC DISEASES

Roberto Carlos Burini

DOI 10.22533/at.ed.07621090218

CAPÍTULO 19..... 187

TECNOLOGIAS BIOMÉDICAS NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO DE PACIENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS

Cássio Baptista Pinto

Juliane Baptista Pinto

Beatriz Gerbassi Costa Aguiar

Júlya de Araujo Silva Monteiro

Gicélia Lombardo Pereira

Vera Lúcia Freitas

Michelle Freitas de Souza

Brenda Maia do Nascimento

Bianca Cristina Marques Gindre Laubert

María Claudinete Vieira da Silva

Patrícia Aparecida Tavares Mendes

Tamires Zêba Guimarães

DOI 10.22533/at.ed.07621090219

CAPÍTULO 20..... 198

O USO DE ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Iago Bruno Briancini Machado

Frederico Barbosa Sales

Tatiane Gomes da Silva Oliveira

Neire Moura de Gouveia

DOI 10.22533/at.ed.07621090220

CAPÍTULO 21..... 220

USO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS

Pedro Eduardo Calixto Siqueira

João Paulo de Melo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.07621090221

CAPÍTULO 22..... 230

VENTOSATERAPIA NO TRATAMENTO DA DOR CERVICAL EM USUARIOS DE COMPUTADOR

Leonardo Dina da Silva

Laylla Mickaelle de Sousa Ferreira

Kananda Jorge Pereira
Neivado Ramos da Silva
Mylena Rodrigues Gonçalves
Jessica Costa Chaves
Maria Arisnete Gomes de Sousa
Pollyanna Raquel Costa da Silva
Tiago Santos de Oliveira
Juliana Vaz de Sousa
Thais Norberta de Oliveira
Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas

DOI 10.22533/at.ed.07621090222

SOBRE O ORGANIZADOR.....	242
ÍNDICE REMISSIVO.....	243

CAPÍTULO 1

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LINFONODOMEGALIAS EM CRIANÇAS

Data de aceite: 01/02/2021

Renata Vasques Palheta Avancini
UFMA

Maria Teresa Ferreira Albuquerque
UFMA
<http://lattes.cnpq.br/2635637645250763>

Brenddon Morais e Silva
UFMA

Bruna da Silva Lima
UFMA

Eduardo Capuano Nery
UFMA

Thelicia Valentim da Costa Bernardo
UFMA

Vitor Gabriel Soares da Silva
UFMA

Gustavo Senra Avancini
UFMA
<http://lattes.cnpq.br/7341124972512088>

Barr não reagentes. À tomografia: adenomegalias cervicais póstero-laterais bilateralmente e massa retroperitoneal em topografia do mesogástrio compatível a conglomerado linfonodal, por isso, solicitada biópsia, cujo resultado paracoccidiodomicose (PCM). Caso dois: W.S.C, 11 anos, sexo masculino, proveniente também de Grajau/MA, deu entrada no serviço de oncopediatria com história de aparecimento de linfonodomegalias em região cervical posterior e occipital há 30 dias, de consistência endurecida a palpação, não dolorosa, associado a episódios de febre. Hemograma: anemia normo/normo, leucocitose de 26000 às custas de neutrófilos e plaquetocitose; sorologias para hepatite C, HIV, VDRL, citomegalovírus, toxoplasmose Epstein-Barr não reagentes. À tomografia: adenomegalias pertinoneais difusas, cervicais bilaterais em regiões supraclaviculares e mediastino anterior e superior; mielograma não compatível com leucemia aguda, portanto, optado por biópsia de linfonodo, cujo resultado compatível com infecção por PCM, motivando a referência para unidade de infectologia dos dois casos. Para o relato de ambos, foi assinado o termo consentimento livre e esclarecido. Discussão: PCM possui como grande fator de risco o manejo do solo contaminado com o fungo. A sua forma clínica aguda/subaguda possui caráter endêmico no estado do Maranhão, sendo os dois casos relatados da mesma cidade, e predominando em crianças e adolescentes. A maioria deles evolui com envolvimento do sistema fagocítico-mononuclear, destacando-se a presença de linfonodomegalia, localizada ou generalizada e hepatoesplenomegalia. Febre, perda de peso e

RESUMO: Apresentação do Caso: D.N.G, 9 anos, sexo feminino, proveniente de Grajau/MA, encaminhada ao serviço de oncopediatria com queixa de febre, perda de peso e dor abdominal. Hemograma: anemia normocítica e normocrômica, leucocitose de 27.630 (neutrófilos 72%, 5% linfócitos) e plaquetocitose; sorologia para toxoplasmose, citomegalovírus e Epstein-

emagrecimento acompanham o quadro clínico, com alterações em hemograma e história clínicas similares a quadros oncológicos. Comentários Finais: Os casos relatados foram diagnosticados a partir da investigação oncológica, pois foram encaminhados com a hipótese de doença linfoproliferativa. Tal fato ressalva a importância do diagnóstico diferencial durante a investigação de linfonodomegalias, cujas hipóteses podem ser oncológicas, infecciosas e reumatológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Linfonodomegalia, diagnóstico diferencial.

ABSTRACT: Case Presentation: D.N.G, 9 years old, female, from Grajau / MA, referred to the oncopediatrics service complaining of fever, weight loss and abdominal pain. CBC: normocytic and normochromic anemia, leukocytosis of 27,630 (neutrophils 72%, 5% lymphocytes) and plateletocytosis; serology for non-reactive toxoplasmosis, cytomegalovirus and Epstein-Barr. On tomography: bilateral posterolateral cervical adenomegalies and retroperitoneal mass in mesogastric topography compatible with lymph node conglomerate, therefore, a biopsy was requested, the result of which was paracoccidioidomycosis (PCM). Case two: WSC, 11 years old, male, also from Grajau / MA, was admitted to the oncopediatrics service with a history of lymph node enlargement in the posterior cervical and occipital region for 30 days, from hardness to palpation, not painful, associated fever episodes. CBC: normal / normal anemia, leukocytosis of 26,000 at the expense of neutrophils and plateletocytosis; serologies for hepatitis C, HIV, VDRL, cytomegalovirus, toxoplasmosis Epstein-Barr non-reactive. CT scan: diffuse peritoneal adenomegalies, bilateral cervicals in supraclavicular regions and anterior and superior mediastinum; myelogram not compatible with acute leukemia, therefore, opted for lymph node biopsy, the result of which is compatible with PCM infection, motivating the referral to the infectious diseases unit of both cases. For the report of both, the term free and informed consent was signed enlightened. Discussion: PCM has as a major risk factor the management of soil contaminated with the fungus. Its acute / subacute clinical form is endemic in the state of Maranhão, with both cases being reported from the same city, and predominantly in children and adolescents. Most of them evolve with involvement of the phagocytic-mononuclear system, highlighting the presence of localized or generalized lymph node enlargement and hepatosplenomegaly. Fever, weight loss and weight loss accompany the clinical picture, with changes in blood count and clinical history similar to cancer. Final Comments: The reported cases were diagnosed based on the cancer investigation, as they were referred with the hypothesis of lymphoproliferative disease. This fact emphasizes the importance of differential diagnosis during the investigation of lymph node enlargement, whose hypotheses can be oncological, infectious and rheumatological.

KEYWORDS: Lymph node enlargement, differential diagnosis.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E QUALIDADE DE SONO EM PACIENTES HIPERTENSOS REFRACTÁRIOS ADSCRITOS A UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARARANGUÁ

Data de aceite: 01/02/2021

Katyele Espindola

Faculdade do Vale do Araranguá – FVA

Robson Pacheco

Professor da Faculdade do Vale do Araranguá
- FVA

RESUMO: Atualmente, a inatividade física vem cooperando para o aumento do sedentarismo e seus malefícios associados à saúde e ao bem-estar do indivíduo. Em associação com uma alimentação excessiva e errônea para um estilo de vida incorreto, o sedentarismo pode contribuir para o aparecimento da hipertensão arterial sistêmica. Em alguns casos, a hipertensão arterial apresenta-se como resistente/refratária à medicamentos, permanecendo acima da meta, apesar do uso de doses eficazes das três classes de fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético. Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de vida e qualidade de sono de pacientes com hipertensão arterial refratária (HAR) adscritos na Estratégia Saúde da Família (ESF) do bairro Vila São José, do município de Araranguá/SC, que utilizam diurético como um dos seus medicamentos anti-hipertensivos. Os indivíduos analisados apresentaram, em sua maioria, distúrbios do sono e baixa qualidade de vida. É possível que a utilização de diuréticos no tratamento da hipertensão refratária possa levar à fragmentação do sono, ocasionada pelos

despertares noturnos para urinar (noctúria), prejudicando e reduzindo consideravelmente o tempo e o aproveitamento de um sono reparador. Assim, diuréticos podem influenciar de forma negativa a qualidade do sono do hipertenso, refletindo, conseqüentemente, em baixa qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão Arterial Refratária, Qualidade de vida, Qualidade de sono.

ABSTRACT: The current levels of physical inactivity have cooperated to increase the sedentary lifestyle, leading to damages in health and individual wellness. In association with excessive and erroneous feeding for an incorrect lifestyle, the sedentary behaviour may contribute to the systemic arterial hypertension. In some cases, hypertension appears to be drug resistant, remaining above the levels despite the use of effective doses of all three classes of anti-hypertensives, including a diuretic. In this study, the quality of life and sleep was evaluated in patients with refractory arterial hypertension enrolled in the Family Health Strategy of the Vila São José, in the city of Araranguá/SC, using diuretics as one of their antihypertensive drugs. Most of the analyzed patients had sleep disorders and low quality of life. It is possible that the use of diuretics to treat the refractory hypertension may lead to the fragmentation of sleep, leading to nocturnal awakenings to urinate (nocturia), damaging and reducing the time and quality of the sleep. Thus, diuretics may negatively influence the quality of sleep of the hypertensive patient, reflecting, consequently, in a poor quality of life.

KEYWORDS: Refractory arterial hypertension, Quality of life, Sleep quality.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2016), a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é conceituada como um estado de níveis elevados e sustentados de pressão arterial, causada por diversos fatores e que é frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, tendo como consequência o aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. A HAS é, ao mesmo tempo, fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e síndrome com manifestações próprias e características peculiares (NOBRE et al., 2013).

Ainda, as VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2016) afirmam que são hipertensos os adultos cuja pressão arterial sistólica atinge valores iguais ou superiores a 140 mmHg, e/ ou cuja pressão arterial diastólica seja igual ou maior que 90 mmHg, em duas ou mais ocasiões, na ausência de medicação anti-hipertensiva. Pressão arterial normal apresenta registros inferiores a 130/85 mmHg, e a ótima, valores inferiores a 120/80 mmHg.

A hipertensão está nitidamente associada a várias complicações, como acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, infarto agudo do miocárdio e doença arterial coronariana, contribuindo para o aumento do risco de desenvolvimento dessas complicações. O tratamento com adequado controle da pressão arterial tem se mostrado eficaz em reduzir a ocorrência de complicações decorrentes da HAS bem como redução da mortalidade (NOBRE et al., 2013).

A prevalência da hipertensão arterial no Brasil, avaliada por estudos populacionais que possam refletir a situação da doença no país como um todo, é ainda desconhecida. Estudos de prevalência, regionais e isolados, demonstram que em torno de 30% da população adulta apresenta HAS. Entre os gêneros, a prevalência é de 35,8% nos homens, e 30% nas mulheres. Em corroboração, a revisão sistemática quantitativa de 44 estudos em 35 países, entre 2003 a 2008, revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres (PEREIRA et al., 2009).

Segundo Nobre e colaboradores (2013), a hipertensão arterial é uma síndrome poligênica e compreende aspectos genéticos e ambientais, tais como hábitos de vida e excesso de sal na alimentação (GRAUDAL et al., 2012), fatores hormonais (NOBRE et al., 2013), vasculares, renais e neurais (REIS, 1984), e ainda outros fatores como a obesidade (KANNEL et al., 1967) e a insulina (NOBRE et al., 2013).

A HAS é uma condição de alta prevalência e, por isso, um problema de saúde pública. Após diagnosticado como hipertenso, o paciente deve ser classificado de acordo

com o valor dos níveis pressóricos (BRITO; GIORGI, 2012). Os estágios de classificação da hipertensão arterial sistêmicas estão representados na Tabela 1.

Em sua maioria, os indivíduos com HAS estão no estágio I e, mesmo em estágios mais avançados, tal patologia é assintomática, permanecendo latente por muitos anos, e tendo sido chamada de “o matador silencioso” (BRITO; GIORGI, 2012). As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão definem que o objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (2010).

Os medicamentos anti-hipertensivos hoje disponíveis apresentam similar eficácia, a qual é bem determinada, e que pode ser melhorada quando em associação com tratamento não medicamentoso, também capaz de reduzir a pressão arterial. Segundo estudos realizados, no tratamento não medicamentoso estão inclusas mudanças no estilo de vida como redução do índice de massa corporal (IMC) (STEVENS et al., 2001), redução no consumo de bebidas alcoólicas (XIN et al., 2001), realização de atividades físicas (ROSSI et al., 2012), restrição de sal na alimentação (SACKS et al., 2001), suspensão do tabagismo e controle das dislipidemias (BRITO; GIORGI, 2012).

Assim, para o tratamento da HAS deve-se considerar, portanto: mudanças no estilo de vida ou tratamento não medicamentoso, e a instituição de tratamento medicamentoso (LEWINGTON et al., 2002).

A HAS é considerada um dos mais importantes problemas da saúde pública. Como mencionado anteriormente, no seu tratamento e controle são realizados tanto o uso de farmacológicos, como de não farmacológicos. De acordo com as VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão (2010), o tratamento da hipertensão arterial causa a diminuição da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em consequência dos altos níveis tensionais e de outro fatores agravantes.

Os anti-hipertensivos desempenham sua ação terapêutica através de distintos mecanismos que interferem na fisiopatologia da hipertensão arterial.

Conforme as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), além da evidência de benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar diversos fatores, como o perfil de efeitos adversos, interação medicamentosa, posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado. Sendo assim, deve-se explicar ao paciente, detalhadamente, todos os possíveis efeitos adversos, bem como a possibilidade de eventuais modificações no tratamento e o tempo necessário para que o efeito pleno dos medicamentos seja obtido.

De acordo com Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), em meio aos fármacos mais pesquisados e mais benéfico em reduzir acontecimentos cardiovasculares, estão os diuréticos em baixas doses. Considerando ainda seu baixo custo, os diuréticos são recomendados como primeira opção na maioria dos pacientes hipertensos.

Mion Jr. (2006) nos fala que os diuréticos são prescritos em monoterapia inicial, especialmente para pacientes com hipertensão arterial em estágio 1 que não responderam às medidas não-medicamentosas. Entretanto, a monoterapia inicial é eficaz em apenas

40% a 50% dos casos; muitos pacientes precisam da associação com anti-hipertensivo de outra classe, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), beta-bloqueadores, e antagonista do cálcio.

Mio Jr. (2002) destaca que a hipertensão arterial primária não tem cura, porém o tratamento previne as várias complicações. Além disso, antes de prescrever a administração de medicamentos, é recomendável adotar medidas que estimulem hábitos de vida saudáveis.

Segundo Nahas (2013), durante toda a sua existência, o ser humano busca a melhoria de condições de vida e o máximo de autonomia possível. E vários fatores têm permitido a humanidade progredir nesse sentido. Um bom exemplo é a evolução das ciências médicas na área da saúde, as alterações do ambiente e a transformação positiva do estilo de vida.

O tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial consiste em estratégias que visam mudar o estilo de vida, e que podem levar à diminuição da dosagem, ou até mesmo à dispensa dos medicamentos (OLIVEIRA, 2011). O autor ainda destaca que o tratamento não-medicamentoso tem como principal objetivo diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares por meio de modificações do estilo de vida que favoreçam a redução da pressão arterial.

De acordo com Mio Jr. (2002), existem algumas modificações que comprovadamente reduzem a pressão arterial, como a redução do peso corporal, da ingestão do sal e do consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos com regularidade, e a não utilização de drogas que elevam a PA.

A prática de regular de exercícios físicos contribui para a boa condição física e é um dos fatores mais importantes para a prevenção e o tratamento de doenças e para a manutenção da saúde, sendo um dos instrumentos essenciais para a melhoria de qualidade de vida das pessoas (MITNITSKI et al., 2005 apud KAYSER et al., 2012)

De acordo com Oliveira (2011), exercícios bem dosados, orientados por profissionais, respeitando as limitações de cada pessoa, diminuem os riscos associados à hipertensão. Além de combater a obesidade e melhorar o metabolismo como um todo, o exercício físico trabalha grandes grupos musculares, o que diminui a resistência dos vasos à passagem do sangue e, como consequência, reduz a pressão arterial.

De acordo com Issa e Francisco (2003), o excesso de peso é um fator predisponente para a hipertensão, constituindo cerca de 20% a 30% da prevalência de hipertensão arterial. Os autores ainda destacam que os hipertensos com excesso de peso devem ser incluídos em programas de redução de peso com o objetivo de atingir uma circunferência abdominal adequada, isto é, inferior a 94 cm nos homens e 80 cm nas mulheres.

É fundamental para a perda de peso uma dieta com baixas calorias e um aumento do gasto energético com atividades físicas.

Deste modo, uma ingestão alimentar apropriada busca realizar as mudanças necessárias nos hábitos alimentares visando favorecer um melhor controle metabólico do peso corporal e da pressão arterial. Entretanto, às vezes é necessário o apoio da família e de um nutricionista, levando em conta os aspectos psicológicos, socioculturais, educacionais e econômicos (PIRES; SANTOS; PINHO, 2015).

Segundo Souza (2010), a dieta do hipertenso deverá ser rica em potássio, magnésio e cálcio, e pobre em sódio, sendo a ingestão máxima de 6 gramas de sal por dia. Ainda, deve-se limitar o consumo de álcool, doces e frituras, evitar conservas, frios, enlatados, embutidos, molhos prontos, sopas de pacote, queijos amarelos e salgadinhos. O autor ainda nos fala que para o consumo e controle da hipertensão, a dieta deverá ser rica em vegetais, frutas, verduras, grãos, fibras, alimentos integrais, com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas, preferindo sempre aqueles cozidos, assados, grelhados ou refogados, temperados sempre com temperos naturais, e dando preferência à leite e derivados desnatados.

A hipertensão arterial refratária (HAR) é definida como pressão arterial que permanece acima da meta, apesar do uso de doses eficazes das três classes de fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético (CHOBANIAN et al., 2003).

Os pacientes intolerantes a diuréticos e com PA não-controlada, apesar do uso de três medicações anti-hipertensivas de outras classes, também são considerados portadores de HAR (PIMENTA et al., 2007; FARIA et al., 2013).

Além disso, foram incluídos à definição, pacientes que apresentam PA controlada, mas que necessitam de quatro ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos (CALHOUN et al., 2008a, 2008b; FARIA et al., 2013).

Embora essa definição possa ser útil para abordar o grupo abrangente de hipertensos resistentes ao tratamento anti-hipertensivo, foram demonstradas que algumas importantes características clínicas diferem entre os subgrupos controlados (HRC) e não-controlados (HRNC) (LLOYD-JONES et al., 2000; CUSHMAN et al., 2002; FARIA et al., 2013). Achados recentes sugerem alguns fatores causais da HAR, como por exemplo, rigidez arterial, hipertrofia cardíaca, elevada concentração plasmática de aldosterona, hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, obesidade, expansão volêmica decorrente de dieta hipersódica (PIMENTA et al., 2007) e alteração de adipocinas plasmáticas (LLOYD-JONES et al., 2000; PIMENTA et al., 2007; CUSPIDI et al., 2001; SALLES et al., 2011; FARIA et al., 2013).

Os pacientes com HAR geralmente não apresentam sinais clínicos de retenção hídrica, e uma terapêutica diurética eficaz é essencial para o controle da pressão arterial (GARG et al., 2005; VENTURA et al., 2005).

A hipertensão arterial refrataria é um problema que afeta diferentes classes socioeconômicas e devido às modificações que seu controle impõe ao estilo de vida do portador, apresenta um impacto na qualidade de vida desse sujeito.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Para a execução desta pesquisa, inicialmente foi realizada a solicitação de autorização à instituição, Estratégia Saúde da Família (ESF) do Bairro Vila São José, em Araranguá/SC através de uma Carta de Aceite – Apêndice A, assinada pela enfermeira-chefe da Unidade Básica de Saúde (UBS) em questão.

Em seguida, durante a triagem de rotina, foi possível avaliar os pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão e/ou exclusão. Um diálogo foi estabelecido com aqueles pacientes hipertensos refratários, explicando o teor da pesquisa e os convidando a responder dois questionários. Ao aceitarem, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Apêndice B, e foi dado início à entrevista para coleta de dados. A amostra foi composta por 20 homens e mulheres, com idade mínima de 60 anos, hipertensos refratários, atendidos pela ESF do Bairro Vila São José, Araranguá/SC.

Foram incluídos nesta pesquisa os pacientes com idade mínima de 60 anos, com diagnóstico de HAS, apresentando valores pressóricos altos, ou seja, acima de 140x90 mmHg mesmo durante a utilização de pelo menos três anti-hipertensivos, sendo um deles o diurético.

Inicialmente, foi solicitada a autorização para realização da pesquisa juntamente à ESF do Bairro Vila São José, em Araranguá/SC, através de uma Carta de Aceite. Concluída esta etapa, foi possível, juntamente com a equipe de funcionários do local, participar da etapa de triagem dos pacientes. Neste momento, foi possível identificar os indivíduos que se incluíam nesta pesquisa, ou seja, pacientes hipertensos refratários acima de 60 anos, que utilizavam pelo menos três anti-hipertensivos, sendo um deles o diurético. Após concordância, cada paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e respondeu a dois questionários, um referente à Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36) SILQUEIRA (2005) – Anexo A, e outro sobre a Qualidade do Sono (Escala Pittsburgh-PSQI) BUYSSE (2000) – Anexo B. Após a coleta de dados, foi realizada a análise dos mesmos.

O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) é um questionário composto por 10 questões que avaliam: a qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir, sonolência diurna e distúrbios durante o dia. Entretanto, estas questões se dividem em sete componentes: qualidade do sono, latência, duração, eficiência, distúrbios do sono noturno, uso de medicamentos para dormir e sonolência diurna. A pontuação máxima deste questionário é de 21 pontos, e quanto maior a pontuação, pior é a qualidade do sono.

O SF-36 - *Medical Outcomes Study – Item Short-Form HealthySurvey* é um questionário validado para a língua portuguesa e formado por 36 itens. O cálculo do resultado é realizado através de uma fórmula específica para calcular um escore, que varia de 0 a 100 e que é realizado em cada domínio específico do questionário. Quanto

maior a pontuação, maior o estado de saúde, e conseqüentemente, a qualidade de vida do indivíduo.

A pesquisa caracteriza-se como quantitativa. Após análise dos dados coletados, a média dos valores encontrados foi calculada e transferida para o Microsoft Excel para a construção de gráficos, confrontando-os, posteriormente, com a literatura científica.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hipertensão arterial refratária refere-se à PA que permanece alta apesar da utilização de três diferentes classes de fármacos, incluindo um diurético (CHOBANIAN et al., 2003). Neste trabalho teve como objetivo relacionar a qualidade do sono com a qualidade de vida de pacientes com HAR.

Inicialmente, a qualidade do sono destes pacientes foi avaliada através da utilização do formulário PSQI. Segundo Passos e colaboradores (2017), a versão brasileira deste formulário foi validada somente em uma população adulta, demonstrando, porém, elevada consistência interna e moderada confiabilidade em adolescentes.

Ao avaliar o índice da qualidade do sono de pacientes hipertensos refratários, foi possível observar que nenhum dos participantes apresentou boa qualidade de sono. Adicionalmente, 20% dos participantes afirmaram ter uma qualidade de sono ruim, e a grande maioria, 80% dos entrevistados, apresentaram distúrbios de sono (Figura 2).

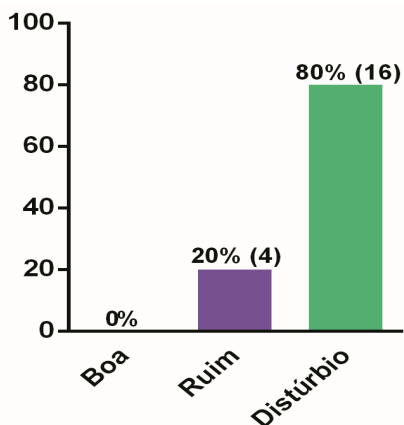


Figura 1 - Avaliação da qualidade do sono em pacientes hipertensos refratários

O formulário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) foi aplicado a 20 pacientes hipertensos refratários, acima de 60 anos, de ambos os sexos, adscritos na UBS do Bairro São José, em Araranguá/SC. As barras representam a porcentagem, e o número de indivíduos (entre parênteses), em cada uma das categorias.

Fonte: o autor.

Sabidamente, durações mais curtas do sono elevam ainda mais a carga hemodinâmica, podendo aumentar a taxa média diária da PA e cardíaca, que com o passar do tempo poderá modificar todo o sistema cardiovascular levando-o a trabalhar com uma pressão elevada para obter o equilíbrio (MOREIRA et al., 2015).

Segundo Ji-Rong (2012 apud HANUS et al., 2015), a qualidade do sono e a hipertensão são fortemente influenciadas pelo estilo de vida do indivíduo, e pacientes com hipertensão são, por sua vez, mais propensos a ter distúrbios do sono.

Desta forma, o próximo passo deste trabalho consistiu em avaliar a qualidade de vida dos pacientes hipertensos refratários. Para isso, foi aplicado o questionário SF-36 - *Medical Outcomes Study – Item Short-Form Healthy Survey*.

O SF-36 é um questionário bem formulado e suas propriedades de medida, como reprodutibilidade, validade e suscetibilidade à alterações, já foram bem comprovadas. A versão traduzida para o português, sua adequação às condições socioeconômicas e culturais da nossa população, bem como a demonstração de sua reprodutibilidade e validade, fazem deste instrumento um parâmetro bastante útil que pode ser utilizado na avaliação de diversas patologias (T.O. NEUROLOGIA, 2013).

O questionário é multidimensional, formado por 36 itens englobados em 8 escalas ou domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (T.O. NEUROLOGIA, 2013). Neste trabalho, para cada um destes parâmetros, foram obtidos os escores de cada paciente, permitindo, em seguida, o cálculo da média. Cabe ressaltar que no SF-36, quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida do indivíduo.

Conforme mostrado na Figura 2, a capacidade funcional dos idosos hipertensos refratários atingiu um escore médio de 35 pontos; 24 para limitação por aspectos físicos; 42,8 para dor; 35,5 para o estado geral de saúde; 42,25 na categoria de vitalidade; 52,97 em aspectos sociais; 25,15 na limitação por aspectos emocionais e 53,55 na saúde mental.

É possível notar que o escore de todos os parâmetros avaliados se encontra abaixo ou bem próximo do valor médio do teste, isto é, 50 pontos. Um baixo escore implica na baixa qualidade de vida dos entrevistados.

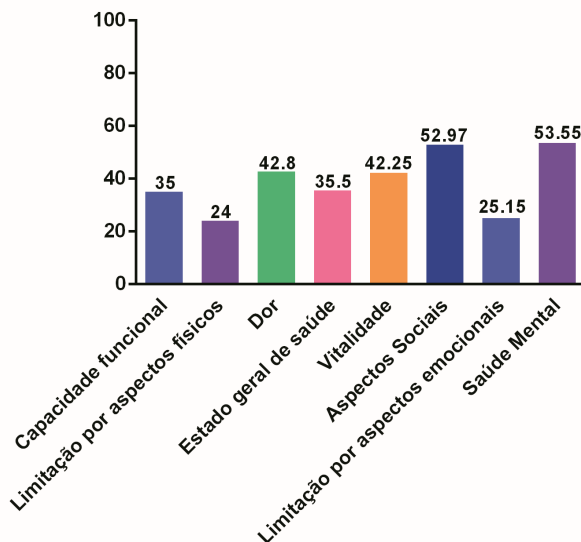


Figura 2 - Avaliação da qualidade de vida em pacientes hipertensos refratários

O questionário SF-36 - *Medical Outcomes Study – Item Short-Form HealthySurvey* foi aplicado a 20 pacientes hipertensos refratários, acima de 60 anos, de ambos os sexos, adscritos na UBS do Bairro São José, em Araranguá/SC. As barras representam a média do escore total obtido na pesquisa, para cada um dos parâmetros avaliados.

Fonte: o autor.

O conceito de insônia é algo bastante individual: para aqueles que necessitam dormir por longos períodos, entre 7 a 8 horas de sono, dormir 5 ou 6 horas representa insônia; o mesmo conceito já não se aplica àquele indivíduo que 5 ou 6 horas de sono são suficientes. Ainda temos que considerar que as horas de sono variam segundo a faixa etária e mesmo entre indivíduos. Assim, definiu-se insônia como a dificuldade de iniciar e/ou manter o sono, ausência de sono reparador, ou seja, aquele que prejudica a realização das atividades diurnas (OLIVEIRA, 2014).

Segundo Watanabe e Alves (2017), a insônia é ignorada nos *check-ups* médicos de rotina, o que reduz a qualidade de vida e agrava outros problemas físicos e emocionais no idoso.

Na terceira idade, o distúrbio do sono pode ter importante manifestação, principalmente nos aposentados e/ou inativos e viúvos, e manifesta-se em decorrência da depressão e da demência, especialmente a Doença de Alzheimer. Contudo, outras causas podem estar associadas à insônia em idosos, como por exemplo, utilização de psicoestimulantes; alterações emocionais; abuso de cafeína, cigarro ou bebida alcoólica; distúrbios psiquiátricos; associação com outras doenças (refluxo gastroesofágico, asma, insuficiência cardíaca congestiva, problemas na tireóide, doenças reumáticas); e a utilização

de alguns medicamentos, como alguns antidepressivos e anti-hipertensivos (OLIVEIRA, 2014).

De fato, os resultados desta pesquisa mostraram que a maioria dos pacientes idosos que fazem uso de anti-hipertensivos, apresentam distúrbios do sono.

Adicionalmente, é possível destacar que um dos medicamentos utilizados nesses pacientes é o diurético, que age inicialmente produzindo a eliminação de sal e água do organismo através da urina. Esta estratégia reduz a quantidade de líquido circulante na corrente sanguínea, levando, por sua vez, à redução da pressão existente nas artérias PFIZER (2011). Contudo, a prescrição de um diurético implica na necessidade de urinar mais frequentemente que o habitual, até mesmo no período noturno. É possível que esta micção noturna possa agravar ainda mais o processo de insônia, reduzindo a qualidade do sono e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes. PFIZER (2011)

De acordo com o site Ecycle (2014), a ida ocasional ao banheiro à noite, ou até mesmo uma vez por noite, não é considerada um problema, de acordo com a uroginecologista Beri Ridgeway. Ela afirma que surge preocupação quando acontece duas ou mais vezes durante a noite, e assim, esse problema passa a ser chamado de noctúria. Os pacientes descrevem que acordam com uma necessidade tão forte de urinar, que não conseguem voltar a dormir até irem ao banheiro esvaziar a bexiga.

Infelizmente, a noctúria tem sido negligenciada, mas possui efeitos deletérios específicos sobre o sono e, portanto, sobre a qualidade de vida dos pacientes (VAN KERREBROECK et al., 2010).

Corroborando os achados desta investigação, Faria et al. (2014) estimaram a prevalência do sintoma de noctúria, e avaliaram o impacto dessas condições sobre a qualidade de vida na população de idosas atendida para vacinação numa Unidade Básica de Saúde de Niterói-RJ. Seus resultados demonstraram que, na população estudada, a noctúria trouxe comprometimento da qualidade de vida em todos os domínios avaliados.

De fato, a interrupção do sono noturno causada por idas ao banheiro também leva a efeitos diversos na saúde a curto e longo prazo. A curto prazo, a perda de sono pode ter um impacto negativo na capacidade de atenção, recuperação da memória e aprendizagem. Efeitos de prazo maior ainda estão sendo estudados, mas acredita-se que o sono de pouca qualidade, ou privação do sono, podem estar associados à problemas significativos de saúde, como obesidade, diabetes, sistema imunológico debilitado e ainda alguns tipos de câncer (BEM PARANÁ, 2017).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foi possível observar que os idosos com hipertensão refratária, adscritos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Araranguá, SC, os quais fazem uso de anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, apresentaram, em sua maioria,

distúrbios do sono. É possível que a fragmentação do sono, ocasionada pelos despertares noturnos para urinar (noctúria), prejudique e reduza consideravelmente o tempo e o aproveitamento de um sono reparador. Assim, estes resultados sugerem que a utilização de diuréticos no tratamento da hipertensão refratária pode influenciar de forma negativa na qualidade do sono do hipertenso, refletindo, conseqüentemente, em baixa qualidade de vida. Os resultados encontrados na literatura afirmam que Mudar o estilo de vida pode levar à diminuição da dosagem dos medicamentos, ou seja, até mesmo à dispensa do mesmo. Deste modo a pratica regular de exercícios físico juntamente com uma alimentação equilibrada contribui para a uma condição física e, é um dos fatores mais importantes para a prevenção e o tratamento de doenças e o um dos instrumentos essencial para a melhoria de qualidade de vida das pessoas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M.A.B. **Qualidade de Vida: definição, conceitos e interfaces com outras áreas de pesquisa**. São Paulo, Escola de Artes, 2012.

BEM PARANÁ. **Noctúria atrapalha sono e a qualidade de vida**. 2017. Disponível em: <<https://www.bemparana.com.br/noticia/nocturia-atrapalha-sono-e-a-qualidade-de-vida>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

BITTENCOURT, L.R.A. et al. **Sonolência excessiva**. Rev. Bras. Psiquiatr., vol. 27, n. 1, p. 16-21, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde. 2006.

BRITO, T.M.; GIORGI, D.M.A. **Como diagnosticar e tratar hipertensão arterial sistêmica**. RBM, vol. 69, n. 12, 6-15, 2012.

CALHOUN, D.A. et al. **Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research**. Circulation, v. 117, n. 25, p. 510-26, 2008a.

CALMEIRO, L. & MATOS M. **Psicologia: Exercício e saúde**. Lisboa: Visão e Contextos (2004). Exercício e saúde. Lisboa: Visão e Contextos

_____. **Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research**. Hypertension, v. 51, n. 6, p. 1403-19, 2008b.

CHOBANIAN, A.V. et al. **Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure**. Hypertension, vol. 42, p. 1206-52, 2003.

CUSHMAN, W.C. et al. **Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)**. J Clin Hypertens (Greenwich), vol. 4, n. 6, p. 393-404, 2002.

- CUSPIDI, C. et al. **High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension.** J Hypertens., vol. 19, n. 11, p. 2063-70, 2001.
- FARIA, A.P.C. et al. **Características fenotípicas da hipertensão arterial resistente na população brasileira.** Arq. Bras. Cardiol., vol. 100, n. 6, p. 579-582, 2013.
- FARIA, C.A. et al. **Incontinência urinária e noctúria: prevalência e impacto sobre qualidade de vida em idosos numa Unidade Básica de Saúde.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., vol.17, n. 1, **Rio de Janeiro**, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232014000100017>. Acesso em 15 nov. 2018.
- FERRARA, M.; GENNARO, L. **How much sleep do we need?.** Sleep Med., vol. 5, n. 2, p. 155-79, 2001.
- GARG, J.P. et al. **Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts.** Am J Hypertens., vol. 18, p. 619-26, 2005.
- GORDIA, A.P. et al. **Variáveis comportamentais e sociodemográficas estão associadas ao domínio psicológico da qualidade de vida de adolescentes.** Revista Paulista de Pediatria, v. 28, n. 1, p. 29- 35, 2010.
- GRAUDAL, N.A. et al. **Effects of lowsodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review).** Am J Hypertens., v. 25, p. 1-15, 2012.
- GUEDES, D.P.; NETO, J.T.M.; GERMANO, J.M.; LOPES, V.; SILVA, A.J.R.M. **Aptidão física relacionada à saúde de escolares: programa fitnessgram.** Rev. Bras. Med. Esporte., v. 18, n. 2, 2012.
- HANSEN, A.M. et al. **Salivary cortisol and sleep problems among civil servants.** Psychoneuroendocrinology, vol. 37, n. 7, p. 1086-95, 2012.
- HANUS, J.S. et al. **Características e qualidade do sono de pacientes hipertensos.** Rev Esc Enferm USP, vol. 49, n. 4, p. 596-602, 2015.
- ISSA, J.S.; FRANCISCO, Y.A. **Obesidade e doenças cardíacas: aspectos epidemiológicos e preventivos.** Rev Socesp, São Paulo, vol. 6, n. 5, p. 558–63, 2003.
- KANNEL, W.B. et al. **The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension.** The Framingham study. Ann Intern Med., vol. 67, p. 48-59, 1967.
- KAYSER, B. et al. **Caracterização de idosos participantes de programas de atividade física regular.** Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, v. 11, n. 3, p. 317-321, 2012.
- LEWINGTON, S. et al. **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** Lancet, vol. 360, n. 9349, p. 1903-13, 2002.

LLOYD-JONES, D.M. et al. **Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community.** Hypertension, vol. 36, n. 4, p. 594-9, 2000.

LUDENDORFF, Q.L. et al. **Quality of life and impact of physical activity time in the health of elderly.** Rev Fac Ciênc Méd., Sorocaba, vol. 18, n. 1, 24-29, 2016.

MEDEIROS, A.L.D. et al. **Hábitos de sono e desempenho em estudantes de medicina.** Revista Saúde do centro de ciências da saúde (UFRN), vol. 16, n. 1, p. 49-54, 2002.

MEERLO, P. et al. **Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity.** Sleep Med Rev., vol. 12, n. 3, p. 197-210, 2008.

MIETTINEM, O.S. **Quality of life from the epidemiologic perspective.** J Chron Dis, vol. 40, p. 641-3, 1987.

MINAYO, M.C.S.; HARTZ, Z.M.A.; BUSS, P.M. **Qualidade de Vida e saúde: um debate necessário.** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 5, n.1, p. 7-18, 2000.

MIO JR., D. **Hipertensão Arterial.** Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2002.

MION JR., D. **A importância da medicação antihipertensiva na adesão ao tratamento.** Revis Bras Hipertens., vol 13, 2006.

MONTEIRO, R. et al. **Qualidade de vida em foco.** Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 568-574, out./dez. 2010.

MULLER, M.R.; GUIMARÃES, S.S. **Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida.** Estud Psicol., Campinas, vol. 24, n. 4, 519-28, 2007.

NAHAS, M.V. **Atividade Física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo.** 6 ed. Londrina: Midiograf, 2013.

NOBRE, F. et al. **Hipertensão arterial sistêmica primária.** Medicina, vol. 46, n. 3, p. 256-72, 2013.

NOBRE, M.R.C. **Qualidade de vida.** Arq Bras Cardiol., vol. 64, n. 4, p. 299-300, 1995.

OGINSKA, H. et al. **Chronotype, sleep loss, and diurnal pattern of salivary cortisol in a simulated daylong driving.** Chronobiol Int., vol. 27, n. 5, p. 959-74, 2010.

OLIVEIRA, A. **Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial.** Revista Bioquímica da Hipertensão. São Paulo, 2011.

OLIVEIRA, J.B.A. **Distúrbio do sono no idoso.** 2014. Disponível em: <<http://www.portaldoenvelhecimento.com/saudedoenca/item/1233-disturbio-do-sono-no-idoso>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

OLIVEIRA FILHO, A.; NETTO-OLIVEIRA, E.R.N.; DE OLIVEIRA, A.A.B. **Qualidade de vida e fatores de risco de professores universitários.** Rev. Educ. Fis/UEM, v. 23, n. 1, p. 57-67, 2012.

PASSOS, M.H.P. et al. **Confiabilidade e validade da versão brasileira do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh em adolescentes.** J. Pediatr., v. 93, n. 2, 2017.

PFIZER. **Hipertensão Arterial.** [20-?]. Disponível em: <<https://www.pfizer.com.br/sua-saude/hipertensao-arterial/se-você-tem-pressão-alta>>. Acesso em: 15 nov. 2011.

Pimenta E. et al. **Mecanismos e Tratamento da Hipertensão Arterial Refratária.** Arq Bras Cardiol., vol. 88, n. 6, p. 683-692, 2007.

PIRES, D.S.; SANTOS, K.C.; PINHO, L. **Hábitos alimentares dos hipertensos sob a ótica da enfermagem: revisão integrativa.** Rev enferm UFPE on line, v. 9, supl. 5, p. 8453-60, 2015.

PEREIRA, M. et al. **Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries.** J Hypertension, v. 27, p. 963-75, 2009.

REIMÃO, R. **Sono: estudo abrangente.** 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

REIS, D.J. **The brain and hypertension: reflections on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation.** Circulation, v. 70, p. 31-45, 1984.

ROSSI, A. et al. **The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review.** J Hypertens., v. 30, p. 1277-88, 2012.

SACKS, F.M. et al. **Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).** Diet N Engl J Med., v. 344, p. 3-10, 2001.

SALLES, G.F. et al. **Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study.** J Hypertens., v. 29, n. 10, p. 2014-23, 2011.

SARAIVA, E.M. et al. **Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília.** Rev Port Psicossomática, v. 7, n. 2, p. 89-100, 2005.

SILVA, R.S.; SILVA, I.; SILVA, R.A.; SOUZA, L.; TOMASI, E. **Atividade física e qualidade de vida.** Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 1, p. 115-120, 2010.

SOUZA, M.S. **Tratamento da hipertensão arterial.** Revista Banco de Saúde. 2010.

STEVENS, V.J. et al. **Longterm weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II.** Ann Intern Med., v. 134, p. 1-11, 2001.

TAIROVA, O.S.; DI LORENZI, D.R.S. **Influência do exercício físico na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa: um estudo caso-controle.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 14, n. 1, p. 135-145, 2011.

T.O. NEUROLOGIA. **Questionário de Qualidade de Vida SF-36.** 2013. Disponível em: <<https://toneurologiaufpr.wordpress.com/2013/03/26/questionario-de-qualidade-de-vida-sf-36/>>. Acesso em: 14 nov. 2018.

VAN KERREBROECK, P.E.V. et al. **Nocturia research: current status and future perspectives.** Neurorol Urodyn, v. 29, n. 4, p. 623-8, 2010.

VENTURA, H.O. et al. **Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making.** Am J Hypertens., v. 18, p. 26-43, 2005.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. Revista Brasileira de Hipertensão, v.17, n. 1, p. 31-43, 2010.

WATANABE, P.; ALVES, G. **Campeões em insônia, idosos precisam de atividades para dormir melhor.** 2017. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2017/02/1856378-campeoes-em-insonia-idosos-precisam-de-atividades-para-dormir-melhor.shtml>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DA SÍNDROME DA LIPODISTROFIA DO HIV

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

André Pereira dos Santos

Universidade de São Paulo, Escola de
Enfermagem de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3749946327126715>

Euripedes Barsanulfo Gonçalves Gomide

Universidade de São Paulo, Escola de
Enfermagem de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5557005590482012>

Izabela Spereta Moscardini

Universidade de São Paulo, Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/7863645887797645>

Rebeca Antunes Beraldo

Universidade de São Paulo, Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto, São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/7078972187326139>

RESUMO: A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), o tratamento através da Terapia Antirretroviral e o manejo de doenças crônicas e comorbidades associadas ao VIH desafiam a ciência e a prática clínica. A síndrome da lipodistrofia VIH (SLVIH) está associada ao desenvolvimento e/ou agravamento de doenças como o diabetes e a aterosclerose. O diagnóstico precoce e o tratamento

multidisciplinar da SLVIH pode evitar e/ou minimizar doenças crônicas não transmissíveis e outros agravos clínicos. O objetivo desta diretriz foi buscar evidências científicas sobre as formas de diagnóstico e o mais adequado tratamento multidisciplinar para a SLVIH. Foram realizadas buscas de artigos científicos nas bases de dados do *Medline (PubMed)*, *Embase*, e *Scopus*, com busca manual e sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas. Foram utilizados como descritores: HIV, terapia antirretroviral, síndrome da lipodistrofia, alterações metabólicas, diagnóstico, exercício físico, taxa metabólica basal, avaliação nutricional, tratamento nutricional, macro e micronutrientes, estresse oxidativo e nutrientes antioxidantes. O diagnóstico para a lipodistrofia pode ser realizado a partir da avaliação clínica, e métodos indiretos e duplamente indiretos de análise da composição corporal. Em relação ao tratamento multidisciplinar, o treinamento aeróbio deve ser realizado duas vezes por semana, de 50% a 70% da frequência cardíaca de reserva, durante 20 minutos. O treinamento de força deve ser realizado recrutando grandes grupos musculares, com 8 a 12 repetições por exercício até a falha mecânica. O acompanhamento nutricional deve ser feito sempre que possível, promovendo hábitos alimentares saudáveis que visem à melhora da qualidade de vida, redução e prevenção de complicações da SLVIH que possam intensificar o aparecimento de doenças cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome da lipodistrofia do HIV, diagnóstico, tratamento, exercício físico, nutrição.

DIAGNOSIS AND MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF HIV LIPODYSTROPHY SYNDROME

ABSTRACT: Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), treatment through antiretroviral therapy and the management of chronic diseases and comorbidities associated with HIV challenge science and clinical practice. HIV lipodystrophy syndrome (SLHIV) is associated with the development and / or worsening of diseases such as diabetes and atherosclerosis. Early diagnosis and multidisciplinary treatment of SLHIV can prevent and / or minimize chronic non-communicable diseases and other clinical conditions. The purpose of this guideline was to seek scientific evidence on the ways of diagnosis and the most appropriate multidisciplinary treatment for SLHIV. Searches of scientific articles were carried out in the databases of Medline (PubMed), Embase, and Scopus, with manual search and without time limit. The search strategy used was based on structured questions. The following descriptors were used: HIV, antiretroviral therapy, lipodystrophy syndrome, metabolic changes, diagnosis, physical exercise, basal metabolic rate, nutritional assessment, nutritional treatment, macro and micronutrients, oxidative stress and antioxidant nutrients. The diagnosis for lipodystrophy can be made from clinical evaluation, and indirect and doubly indirect methods of analyzing body composition. Regarding multidisciplinary treatment, aerobic training should be performed twice a week, from 50% to 70% of the reserve heart rate, for 20 minutes. Strength training should be performed by recruiting large muscle groups, with 8 to 12 repetitions per exercise until mechanical failure. Nutritional monitoring should be done whenever possible, promoting healthy eating habits aimed at improving the quality of life, reducing and preventing complications of SLVIH that may intensify the onset of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: HIV lipodystrophy syndrome, diagnosis, treatment, physical exercise, nutrition.

1 | INTRODUÇÃO

O *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) continua sendo causa de grandes investimentos financeiros na busca de novas estratégias para a sua prevenção e tratamento. No ano de 2019, estimativas globais apontaram que 38 milhões de pessoas viviam com o HIV.¹ Em um passado recente, as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) apresentavam uma reduzida expectativa de vida. No início da expansão do vírus e sua descrição, por volta de 1990, houve uma redução na expectativa de vida de aproximadamente duas décadas.² No Brasil, o acesso universal e gratuito a terapia antirretroviral (TARV) em 1996, transformou exponencialmente essa tendência. A adesão à TARV, fez com que as PVHIV estivessem menos suscetíveis ao desenvolvimento da *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Aids), e consequentemente de tumores e infecções oportunistas.³ Em resposta a adesão à TARV, atualmente a expectativa de vida de PVHIV aumentou aproximadamente 37 anos adicionais.⁴ Com o desenvolvimento de novas drogas, constituintes das distintas classes da TARV, a infecção pelo HIV deixou de ser compreendida como uma sentença de morte para uma doença crônica gerenciável.⁵ Este estudo tem por objetivo proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre o diagnóstico e tratamento multidisciplinar da Síndrome da lipodistrofia do HIV, com base na evidência científica disponível. As

estratégias de prevenção e tratamento para a síndrome da lipodistrofia junto a pessoas vivendo com HIV devem ocorrer de forma individualizada, considerando o estado clínico, sua característica social, cultural e socioeconômica, e também as possíveis preferências da pessoa vivendo com HIV ao se engajar em um programa regular de exercício físico e de conduta nutricional.

2 | MÉTODO

2.1 Descrição do método de coleta de evidência científica

Foram revisados artigos nas bases de dados do Medline (PubMed), Embase, e Scopus, com busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas. Foram utilizados como descritores: HIV, terapia antirretroviral, síndrome lipodistrofia, alterações metabólicas, diagnóstico, exercício físico, taxa metabólica basal, avaliação nutricional, tratamento nutricional, macro e micronutrientes, estresse oxidativo e nutrientes antioxidantes.

Foram adotados os níveis de Evidência Científica segundo a Classificação da *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*¹.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 A infecção pelo hiv em longo prazo está associada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis?

A cronicidade do HIV promoveu uma mudança de perspectiva no direcionamento das pesquisas, investigando os efeitos da exposição prolongada pelo vírus. Em anos recentes, houve um crescimento no número estudos que buscam compreender as relações entre a infecção pelo HIV em longo prazo e seu impacto sobre o desenvolvimento de certas doenças crônicas não transmissíveis. Está claro na literatura, a evidência da associação entre o HIV + uso prolongado da TARV e as doenças cardiovasculares, bem como as doenças relacionadas a rins e fígado, declínio cognitivo e osteoporose.⁶⁻¹¹ Outros efeitos adversos à saúde são às alterações metabólicas e da composição corporal. Tais mudanças incluem alterações em parâmetros metabólicos, lipohipertrofia, lipoatrofia ou ambas, e são conhecidas como “Síndrome da lipodistrofia do HIV”.¹²

3.2 Como as alterações metabólicas e da composição corporal se comunicam?

A Síndrome da lipodistrofia do HIV contempla distintas alterações metabólicas e da composição corporal, sendo descrita pela primeira vez em 1997.¹³ Atualmente, sua patogênese ainda não está claramente definida. Sabe-se que diferentes fatores, incluindo

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

genéticos, a própria infecção pelo HIV, esquema e tempo de uso da TARV, a coinfeção com o vírus da hepatite C, idade, raça, hábitos alimentares, e nível de exercício influenciam de forma direta para o desenvolvimento dessa condição.¹⁴⁻¹⁶

As alterações na composição corporal da Síndrome da lipodistrofia do HIV, conhecida apenas por lipodistrofia é o segundo evento adverso à saúde mais comum que acomete PVHIV em uso da TARV.¹⁷ As alterações da gordura corporal na lipodistrofia ocorrem de maneira anômala, com redução da massa gorda periférica (lipoatrofia) e acúmulo da massa gorda visceral central (lipohipertrofia). A lipoatrofia e a lipohipertrofia se manifestam simultaneamente ou de forma isolada.¹² Ainda, quando ocorrem juntas podem apresentar proporções de desenvolvimento não similares.¹⁸ A lipohipertrofia é caracterizada pelo aumento de massa gorda no abdome (visceral), região dorso cervical, e mama (ginecomastia). A lipoatrofia é caracterizada pela perda de massa gorda nas áreas subcutâneas da face, nádegas, braços e pernas.¹³ A redistribuição de gordura corporal da lipodistrofia somada a inflamação crônica causada pelo vírus e a disfunção imune levam ao aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos livres e à redução de adiponectina, o que causa uma lipotoxicidade grave, acarretando em resistência insulínica, dislipidemia e disfunção endotelial. Esses fatores contribuem para o aumento de risco cardiovascular e envelhecimento precoce.¹⁹

A associação entre a lipodistrofia e doenças crônicas não transmissíveis, especialmente a aterosclerose, deve-se aos efeitos negativos da lipodistrofia junto a parâmetros metabólicos de riscos cardiovasculares, incluindo alterações nos valores de glicemia, lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c), colesterol total, e triglicérides.^{20,21} Assim, o diagnóstico precoce e adequado tratamento da lipodistrofia pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de algumas doenças crônicas não transmissíveis, levando a uma melhor saúde geral e bem-estar das PVHIV.

3.3 Como diagnosticar a lipodistrofia em pessoas vivendo com hiv?

Os métodos para o diagnóstico da lipodistrofia são divididos em: subjetivo, indiretos e duplamente indiretos. O método subjetivo²², conhecido como avaliação clínica inclui o relato da PVHIV sobre alterações na distribuição de gordura corporal, associado à confirmação dessas alterações pela observação do avaliador. O quadro 2 apresenta às informações que precisam ser relatadas pelo avaliado e observadas pelo avaliador.

LIPOATROFIA (redução do tecido adiposo)		
Região corporal observada	Avaliado	Avaliador
Face		
Membros superiores		
Membros superiores		
Glúteo		
LIPOHIPERTROFIA (aumento do tecido adiposo)		
Região corporal observada	Avaliado	Avaliador
Abdômen		
Dorso cervical		
Submentoniana		
Tórax		

Quadro 1. Informações relatadas pelo avaliado e observadas pelo avaliador na avaliação clínica para o diagnóstico da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Fonte: Adaptado de dos Santos, et al. 2018.²³

O diagnóstico para a lipodistrofia a partir da avaliação clínica só ocorrerá se houver consenso entre o relato do avaliado e a observação do avaliador para as alterações da região corporal observada. Uma vez que não haja consenso entre avaliado e avaliador, o diagnóstico para a lipodistrofia não ocorre.²⁴

O método indireto para o diagnóstico da lipodistrofia é o que apresenta maior poder de precisão para a identificação das alterações da composição corporal. Além disso, são os mais utilizados em pesquisas e em grandes centros de saúde para monitorar as alterações morfológicas em PVHIV.²⁵ Os equipamentos necessários para este método de diagnóstico incluem a imagem de ressonância magnética, tomografia computadorizada, e a absorciometria por raios X de dupla energia (DXA). Dentre estes equipamentos, a DXA é o menos dispendioso e mais acessível quando comparado aos outros apresentados.²⁶ Outras vantagens para o uso DXA incluem o fato de não ser um método invasivo, e ser seguro, pois envolve uma quantidade mínima de radiação. Em adição, há na literatura pontos de corte para o diagnóstico da lipodistrofia a partir do *Fat Mass Ratio* (FMR) medido por DXA.

O método duplamente indireto a partir da antropometria é uma estratégia precisa, segura e com baixo custo operacional para o diagnóstico da lipodistrofia. Há estudos disponíveis na literatura que propuseram algumas relações e modelos de predição com base em circunferências corporais e dobras cutâneas para diagnosticar as alterações da composição corporal na lipodistrofia em PVHIV. O quadro 3 apresenta detalhes dos estudos que propuseram pontos de corte para o FMR medido por DXA e medidas antropométricas para o diagnóstico da lipodistrofia.

Método indireto Uso da DXA			Ponto de corte para o FMR diagnóstico de lipodistrofia		
Referência	País	(n) amostral	Ambos os sexos	Homens	Mulheres
(BONNET <i>et al.</i> , 2005) ²⁷	França	241 HIV + 162 HIV -	Não há	1,30	Não há
(FREITAS <i>et al.</i> , 2010) ²⁸	Portugal	221 HIV +	1,50	1,96	1,33
(BERALDO <i>et al.</i> , 2015) ²⁹	Brasil	100 HIV +	Não há	1,26	Não há
(MIALICH <i>et al.</i> , 2017) ³⁰	Brasil	106 HIV + 162 HIV -	1,14	1,24	0,95
Método duplamente indireto Uso da Antropometria			Variáveis utilizadas		
(CARR e GROUP, 2003) ²⁴	América do Norte, Europa, Austrália, Ásia, e América do Sul.	1081 HIV + (Homens e Mulheres)	Idade, sexo, duração da infecção pelo HIV, estágio clínico da doença HIV, relação circunferência corporal da cintura/quadril, valores de HDL-c, massa gorda apendicular dada por DXA, tecido adiposo visceral e subcutâneo dados por TC.		
(BERALDO <i>et al.</i> , 2015) ²⁹	Brasil	100 HIV + (Homens)	Relação circunferência corporal da cintura/coxa (ponto de corte = 1,74) e relação circunferência corporal do braço/tronco (ponto de corte = 2,08).		
(DOS SANTOS <i>et al.</i> , 2018) ³¹	Brasil	106 HIV + (Homens e Mulheres)	Para homens: Razão dobra cutânea subescapular/panturrilha média, dobra cutânea da coxa, circunferência corporal da cintura, anos de estudo, tempo de diagnóstico para o HIV, uso ou não de inibidor de protease. Para mulheres: Dobra cutânea da coxa, dobra cutânea subescapular, tempo de uso da TARV, circunferência corporal de tórax, e sim ou não para raça/etnia Asiática.		

Quadro 2. Estudos que propuseram pontos de corte para o FMR medido por DXA e medidas antropométricas para o diagnóstico da lipodistrofia.

Nota: DXA = absorciometria por raios X de dupla energia; FMR = *Fat Mass Ratio*; (n) amostral = tamanho da amostra; HIV = *human immunodeficiency virus*; HDL-c = *high density lipoprotein cholesterol*; TC = tomografia computadorizada; TARV = terapia antirretroviral;

Fonte: Adaptado de dos Santos, et al. 2018.²³

3.4 Como a infecção prolongada pelo HIV + uso da tarv pode influenciar no risco cardiovascular e taxa metabólica basal em pessoas vivendo com hiv e lipodistrofia?

Há um aumento desproporcional de doenças cardiovasculares e diabetes como causa de óbito em PVHIV em relação a soronegativos. Diversos estudos encontraram maiores índices de infarto agudo do miocárdio e doença aterosclerótica coronariana em

PVHIV em comparação com soronegativos. Os riscos relativos encontrados variaram entre 1,5 e 2,0.³²⁻³⁴ Além disso, PVHIV apresentam ativação imunológica crônica, mesmo que aconteça a supressão viral pelo uso da TARV. Este fato está relacionado ao aumento da atividade metabólica, recuperação incompleta das células TCD4+, e outras complicações que podem influenciar o metabolismo energético.³⁵ Entretanto, os mecanismos que explicam a taxa metabólica basal elevada em PVHIV ainda não são claros. A lipodistrofia é uma condição multifatorial, e outros fatores podem estar envolvidos na relação entre oxidação de gordura e gasto energético de repouso, incluindo o uso de drogas hipolipemiantes e alterações metabólicas.³⁶

No estudo Vassimon et al. 2013³⁷ observaram que a maioria das equações preditivas desenvolvidas para a população geral não foi sensível para a estimativa de gasto energético em repouso (GER) em PVHIV brasileiros. Essas equações subestimam o GER comparado aos valores obtidos por calorimetria indireta, ou seja, existe uma falta de concordância das equações. Foi realizada uma análise das equações de Harris-Benedict, Schofield, Cunningham, e das duas equações de Melchior et al. 1991; 1993^{38,39}, com o objetivo de avaliar a concordância entre os valores do gasto energético de repouso obtidos por calorimetria indireta e as estimativas obtidas através das equações preditivas. As duas equações de Melchior et al. 1991; 1993^{38,39} foram desenvolvidas para PVHIV e são as que se apresentam como melhor opção para a avaliação do gasto energético nessa população, pois seus valores se apresentaram mais próximos dos da calorimetria indireta.

Recomendação: PVHIV em TARV apresentam risco cardiovascular aumentado devido à redistribuição de gordura corporal somada à inflamação crônica causada pelo vírus e a disfunção imune. Adicionalmente, o gasto energético PVHIV também se encontra elevado. Na prática clínica, as melhores equações preditivas do GER para essa população são as propostas por Melchior et al. 1991; 1993^{38,39}

3.5 Qual é o método clínico para avaliar o risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV e lipodistrofia?

Como o aumento de gordura central está associado ao aumento do risco cardiovascular, deve ser realizado o acompanhamento de medidas de adiposidade dessa região através da aferição da circunferência da cintura (CC). A CC apresenta o melhor desempenho para identificar o risco cardiovascular em PVHIV do Brasil. Os pontos de corte para a CC sugeridos são 87,75 cm para homens e 90,5 cm para mulheres.⁴⁰

Recomendação: A medida de CC (cujos pontos de corte são de 87,75cm para homens e 90,5 cm para mulheres) apresenta excelente desempenho para identificar risco cardiovascular em PVHIV. É de grande importância o treinamento da equipe multiprofissional para realização dessas medidas que são simples e que podem ser utilizadas rotineiramente, possibilitando estratégias de intervenções precoces.

3.6 Quando a dietoterapia é indicada em pessoas vivendo com HIV e quais os seus objetivos?

O acompanhamento nutricional é indicado desde o diagnóstico da doença e deve permanecer durante a fase crônica, isto é, quando há o uso prolongado dos antirretrovirais. A dietoterapia em PVHIV deve ser baseada em uma alimentação balanceada em macro e micronutrientes, buscando variedade entre os alimentos, garantindo que seja rica em vitaminas e minerais, priorizando alimentos *in natura* sempre que possível. Além disso, a alimentação deve estar acompanhada de hábitos de vida saudáveis, como a prática regular de exercício físico, o baixo consumo de álcool e o não tabagismo⁴¹(1A).

Os principais objetivos do tratamento nutricional em PVHIV são⁴¹⁻⁴³(1A).

- Manter uma alimentação saudável para melhora da qualidade de vida;
- Prevenir ou minimizar as alterações metabólicas causadas pela Síndrome da Lipodistrofia, como altos níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos e baixos níveis de HDL e, conseqüentemente, reduzir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴⁴(1A).

- Prevenir ou minimizar as alterações morfológicas causadas pela Síndrome da Lipodistrofia, principalmente a lipohipertrofia abdominal, responsável pelo acúmulo de gordura visceral, fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose;

- Melhora dos níveis de T-CD4+, ou seja, melhora da resposta imunológica.

Recomendações: O acompanhamento nutricional de PVHIV deve ser feito sempre que possível, promovendo hábitos alimentares saudáveis que visem à melhora da qualidade de vida, redução e prevenção de complicações da Síndrome da Lipodistrofia que possam intensificar o aparecimento de doenças cardiovasculares nessa população.

3.7 Quais as recomendações de macronutrientes para pessoas vivendo com HIV?

Não há descrição na literatura sobre uma dieta específica para indivíduos soropositivos para o HIV em fase crônica. Dessa forma, estando a PVHIV estável e sem patologias, aconselha-se seguir as recomendações de macronutrientes para a população geral, sugeridas pela *Dietary Reference Intakes* (DRIs)⁴⁵(1A).

Carboidratos:

O consumo de carboidratos deve estar entre 45% e 65% do valor calórico total da dieta (VCT) diária. Considerando o risco aumentado para resistência insulínica e diabetes *mellitus* que PVHIV⁴⁶(1A), a escolha dos alimentos fontes desse nutriente devem ser feitas a partir de opções ricas em carboidratos complexos, ou seja, aqueles alimentos que contenham maior quantidade de fibras, como os integrais, cereais, vegetais folhosos de coloração verde escura e verduras em geral, frutas com casca ou bagaço, entre outros. Em contrapartida, os alimentos ricos em carboidratos simples possuem elevado índice glicêmico e devem ser evitados, como doces, bolos, pães e massas ricos em farinha branca, açúcar.

Fibras:

A recomendação de ingestão diária de fibras totais para adultos, de acordo com as DRIs⁴⁷(**1A**), é de 38 gramas para homens e 25 gramas para mulheres. As fibras são importantes na manutenção dos níveis séricos de glicemia e colesterol, além de auxiliarem no funcionamento intestinal quando acompanhadas de uma ingestão hídrica adequada, por isso são importantes aliadas no tratamento nutricional da Síndrome da Lipodistrofia. Suas principais fontes são cereais integrais, legumes, verduras e frutas.

Gorduras (Totais, mono e poli-insaturadas, saturadas e trans):

A ingestão diária de gorduras totais deve ser entre 20% e 35% do VCT.

A dislipidemia é uma das complicações metabólicas causadas pela Síndrome da Lipodistrofia⁴⁸(**1A**) por isso, além do consumo em quantidades adequadas, as gorduras ingeridas por PVHIV devem ser provenientes de fontes de boa qualidade. Recomenda-se que seja priorizado o consumo de gorduras mono e poli-insaturadas (ômega-3 e ômega-6), vindas de oleaginosas, como castanhas e grãos, peixes, azeite de oliva, entre outros. Por outro lado, o consumo de gorduras saturadas deve ser limitado, uma vez que essas são responsáveis por elevarem os níveis séricos de colesterol total e contribuir para o processo aterosclerótico. Os ácidos graxos trans promovem a redução do colesterol HDL e o aumento do colesterol LDL, dessa forma sua ingestão deve ser inferior a 1% do VCT diário⁴⁷(**1A**).

Proteínas:

Responsáveis pela construção muscular, as proteínas são importantes nutrientes principalmente para PVHIV⁴²(**1A**). De acordo com as DRIs⁴⁷(**1A**), a ingestão proteica deve estar entre 10% e 35% do VCT. Em caso de PVHIV em fase crônica, ou seja, assintomática da doença, a recomendação é a mesma para a população soronegativa, e seu consumo deve estar entre 0,8 e 1 grama de proteína por quilo de peso corporal para a manutenção da massa magra e estado nutricional saudável.

Recomendações: A ingestão de macronutrientes por PVHIV em fase crônica segue às recomendações para a população saudável e deve ser realizada dentro de uma dieta balanceada em quantidade e qualidade, respeitando a individualidade de cada indivíduo e visando a manutenção de um estado nutricional saudável.

3.8 Quais as recomendações de micronutrientes para pessoas vivendo com HIV?

Os micronutrientes, vitaminas e minerais, são aqueles consumidos em menores quantidades, porém possuem importantes funções fisiológicas. Diferentemente dos macronutrientes, estudos têm mostrado que PVHIV necessitam cautela com a ingestão de micronutrientes mesmo após a remissão da fase aguda da doença⁴⁹(**1B**).

Vitamina A:

A vitamina A, também conhecida como retinol, é responsável pela saúde ocular. Estudos mostram seu importante desempenho da suplementação desse micronutriente na

prevenção da transmissão do vírus HIV de mãe para filho⁵⁰(**1A**). Recomenda-se a ingestão diária de 700 µg/d para mulheres, 900 µg/d para homens, e 770 µg/d para gestantes⁵¹(**1A**).

Vitamina D e Cálcio:

A literatura mostra a intensa prevalência de osteopenia em PVHIV, como baixa densidade mineral óssea, osteoporose e constantes fraturas nessa população⁵²⁻⁵⁴(**1A-1B**). A vitamina D auxilia na absorção do cálcio, e sua ingestão, de acordo com as DRIs, deve ser de 600 IU/d. Alguns guias para PVHIV sugerem que essa ingestão seja de 1000 IU/d⁴²(**1B**). Para a manutenção da saúde óssea, a ingestão diária de cálcio deve ser igual a 1000 mg/d⁴⁵(**1A**), porém, pode-se recomendar um consumo de 1500 mg/d quando a PVHIV se encontra em tratamento intensivo⁴²(**1B**).

Vitaminas do Complexo B:

Estudos sugerem melhora do perfil inflamatório em PVHIV quando há o consumo adequado de vitaminas do complexo B, como a cobalamina (vitamina B12), vitamina B6 e niacina⁵⁵(**2B**). A ingestão recomendada para esses micronutrientes são, respectivamente: 2,4 µg/d, 1,3 mg/d e 14 mg/dia (mulheres) e 16 mg/dia (homens)⁵⁶(**1B**).

Zinco e Selênio:

Ambos os micronutrientes foram associados na literatura à melhora nas células de defesa T CD4+. Além disso, o zinco também tem demonstrado importante papel antioxidante em estudos com PVHIV⁵⁷(**1B**). As recomendações para esses micronutrientes são: 8 mg/d (mulheres) e 11 mg/d (homens) de zinco e 55 µg/d de selênio para ambos os sexos⁵¹(**1B**).

Recomendações: O uso prolongado da TARV faz com que as necessidades de alguns micronutrientes aumentem, e para atingir as suas recomendações, a dieta de PVHIV deve ter rica ingestão de leites e derivados, carnes magras em geral, peixes, cereais fortificados e vegetais de coloração escura (verde e laranja).

3.9 Quais nutrientes antioxidantes podem atuar contra o estresse oxidativo em pessoas vivendo com HIV?

O estresse oxidativo em PVHIV é altamente descrito na literatura^{58,59}(**1A-2B**). As PVHIV apresentam intensa produção de radicais livres e a nutrição possui significativo papel no seu combate. Alguns nutrientes são importantes antioxidantes e estudos comprovam sua ação positiva em PVHIV, fazendo-se necessário a ingestão diária desses componentes na dieta desses indivíduos. São eles⁶⁰(**1B**):

-Vitamina C: 90 mg/d para homens e 75 mg/d para mulheres;

-Vitamina E: 15 mg/dia para homens e mulheres;

-Betacaroteno e flavonoides: não apresentam recomendações específicas, mas há sugestão de ingestão diária de betacaroteno de 5.000 a 25.000 IU (dose experimental).

Recomendações: Recomenda-se uma ingestão rica em antioxidantes, e para que esse objetivo seja atingido, a dieta de PVHIV deverá conter: vegetais de coloração verde-escura, laranja, vermelha e roxa, oleaginosas, e frutas cítricas. Lembrando que o ideal é sempre garantir a variedade dos alimentos ingeridos.

3.10 Como o exercício físico pode prevenir e tratar a síndrome da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV?

A síndrome da lipodistrofia, dentre várias alterações metabólicas, pode ocasionar redução significativa da massa muscular, consumo de oxigênio pico (VO_2 pico)⁶¹(1A), equivalente metabólico⁶²(2A), tecido adiposo subcutâneo nas extremidades, glúteo e face, e aumento da gordura visceral no tronco⁶¹(1A).

A manifestação da síndrome da lipodistrofia em PVHIV está consistentemente associada a um menor nível de atividade física⁶³(1A). O exercício físico, quando realizado regularmente, é uma terapia complementar para o tratamento do HIV, e além de outros benefícios, somado a diferentes intervenções pode prevenir e/ou atenuar as alterações metabólicas e da composição corporal em PVHIV⁶⁴(1A).

A prática regular de exercícios físicos é recomendada por reduzir chances para risco de alterações metabólicas e doenças cardiovasculares, devido à sua capacidade de aumentar o consumo máximo de oxigênio, força muscular⁶⁵(2B), e melhorar a harmonia da composição corporal⁶⁵(2B). O treinamento aeróbio pode melhorar a composição corporal, reduzir a circunferência abdominal, a massa gorda corporal e o índice de massa corporal em PVHIV⁶⁴(1A). O treinamento de força pode melhorar a harmonia da composição corporal, reduzindo o tecido adiposo subcutâneo nas extremidades e aumentando a massa magra⁶⁴⁻⁶⁶(1A). O treinamento combinado, de força e aeróbio, na mesma sessão, realizados duas vezes por semana, proporciona diminuição da gordura corporal total e segmentada, com maior redução da gordura androide em PVHIV com lipodistrofia comparada às sem lipodistrofia⁶⁷(1B). Desta forma, o treinamento combinado pode auxiliar na prevenção e/ou atenuar a síndrome da lipodistrofia e, conseqüentemente, no status de saúde de PVHIV⁶⁸(2B).

Recomendação: Treinamento de força - O treinamento de força deve abranger grandes grupos musculares, ser realizado de 2 a 3 vezes por semana, com uma a três séries por sessão, 6 a 18 repetições por série, e intensidade de 50 a 80% de uma repetição máxima⁶⁹(1A). **Treinamento aeróbio** - Treinamento aeróbio: deve ser realizado exercícios como caminhada, corrida, ciclismo ou natação⁷⁰(1A), com uma duração de 20 a 50 minutos⁶⁴(1A), de 2 a 5 vezes por semana⁷⁰(1A), ou pelo menos 3 vezes por semana⁷¹(1A), com intensidade entre 45%⁶⁹(1A) a 85%⁷⁰(1A) da frequência cardíaca máxima. **Treinamento combinado de força e aeróbio** - Treinamento aeróbio: duas vezes por semana, de 50% a 70% da frequência cardíaca de reserva, durante 20 minutos⁶⁷(1B). Treinamento de força: devem ser realizados exercícios recrutando grandes grupos musculares, com 8 a 12 repetições por exercício até a falha mecânica⁶⁷(1B).

3.11 Como a mudança de comportamento pode contribuir de forma positiva na taxa metabólica basal?

Aspecto nutricional: O ponto fundamental do tratamento da lipodistrofia é a modificação do estilo de vida, a qual inclui mudanças dietéticas, aumento da atividade física e cessação do tabagismo. O impacto das modificações das mudanças de estilo de vida na redução do risco cardiovascular tem sido avaliado em diversos estudos, e resultados como diminuição do peso corporal, melhora da tolerância à glicose, redução da pressão arterial e homeostase do perfil lipídico têm sido observados.⁷² Sabe-se que a massa muscular é o tecido metabolicamente ativo, portanto sua redução está associada a uma redução do gasto energético.⁷³ Sendo assim, apesar de não haver estudos específicos para esta população, o tratamento nutricional deve priorizar o consumo adequado de proteína (inclusive as de alto valor biológico) e dos outros macronutrientes para que não haja perda de tecido muscular, evitando a queda do metabolismo basal.

Prática regular de exercício físico: A Taxa metabólica basal ou GER são definidos como a quantidade de energia necessária para manter as funções vitais do corpo humano em repouso⁷⁴(**3B**). Revisões sistemáticas indicam que o treinamento de força executado regularmente pode aumentar a força muscular⁷⁵(**1A**) e melhorar a harmonia da composição corporal, reduzindo a gordura periférica e aumentando a massa magra^{64,66}(**1A**). O programa regular de treinamento aeróbio pode reduzir valores de circunferência corporal de abdômen, cintura, relação cintura-quadril, e índice de massa corporal, em PVHIV em terapia antirretroviral com excesso de peso, obesidade e características da síndrome da lipodistrofia⁶⁴(**1A**). O treinamento combinado, de força muscular e aeróbio, leva a aumento da massa muscular⁶⁴(**1A**) e redução da gordura corporal total e segmentar⁶⁷(**1B**). Estas alterações da composição corporal levam a aumento da taxa metabólica basal em PVHIV, e que, em muitos casos, apresentam a síndrome da lipodistrofia e redução da massa magra, possibilitando que os mesmos tenham um melhor *status* de saúde e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida⁷⁵(**1A**).

Recomendações: Treinamento aeróbio - Exercícios de natação, ciclismo, caminhada e corrida⁶⁷(**1A**), com duração de 20 a 50 minutos⁶⁴(**1A**), 2 a 5 vezes por semana⁷⁰(**1A**), ou pelo menos 3 vezes por semana⁷¹(**1A**), com intensidade entre 55 a 85% da frequência cardíaca máxima⁷⁰(**1A**). **Treinamento de força** - Devem ser realizados 8 exercícios abrangendo grandes grupos musculares, duas a três vezes por semana, com 8 a 12 repetições por série, e intensidade variando entre 50 a 80% de uma repetição máxima⁶¹(**1A**). **Treinamento combinado de força e aeróbio** - Treinamento aeróbio: duas sessões por semana, inicialmente a 50% da frequência cardíaca de reserva e, progressivamente, aumentando a 70% da frequência cardíaca de reserva, durante 20 minutos⁶⁷(**1B**). Treinamento de força: devem ser realizados exercícios recrutando grandes grupos musculares, com 8 a 12 repetições por exercício até a falha mecânica⁶⁷(**1B**).

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. **Global HIV Statistics**. Fact Sheet July 2020. 2020. Disponível em <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2020.
2. MALIK, K. Human Development Report 2013. **The Rise of the South: Human Progress in a Diverse World (March 15, 2013)**. UNDP-HDRO Human Development Reports. 2013. Disponível em <<https://ssrn.com/abstract=2294673>> Acesso em 10 mai. 2019.
3. MOR, Z; SHEFFER, R; CHEMTOB, D. Causes of death and mortality trends of all individuals reported with HIV/AIDS in Israel, 1985–2010. **Journal of Public Health**. v.40, n.1, p.56-64. Mar 2018. doi: 10.1093/pubmed/fdx039.
4. TEERAANANCHAI, S. et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV medicine**. v.18, n.4, p.256-266. Abr. 2017. doi: 10.1111/hiv.12421.
5. EYAWO, O. et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. **BMC infectious diseases**. v.17, n.1, p.174. Fev. 2017. doi: 10.1186/s12879-017-2254-7.
6. CAHILL, S; VALADEZ, R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. **American journal of public health**. v.103, n.3, p.e7-e15. Mar 2013. doi: 10.2105/AJPH.2012.301161.
7. STRIJDOM, H. et al. Cardiovascular risk and endothelial function in people living with HIV/AIDS: design of the multi-site, longitudinal EndoAfrica study in the Western Cape Province of South Africa. **BMC Infectious Diseases**. v.17, n.1, p.41. Jan. 2017. doi: 10.1186/s12879-016-2158-y.
8. PERAZZO, H; LUZ, PM. Liver disease and healthy life-expectancy with HIV. **The Lancet HIV**. v.4, n.6, p.e236-e237. Jun. 2017. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30030-9.
9. GONCIULEA, A. et al. An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV- men. **Aids**. v.31, n.10, p.1435-1443. Jun. 2017. doi: 10.1097/QAD.0000000000001493.
10. JANSSEN, M.A; KOOPMANS, P.P; KESSELS, R.P. Cognitive decline in relation to psychological wellbeing and HIV disease-and treatment characteristics in HIV- infected patients on cART: A one-year follow-up study. **AIDS and behavior**. v.21, n.6, p.1728-1734. Jun. 2017. doi: 10.1007/s10461-016-1583-7.
11. ZANETTI, H.R. et al. Triad of the Ischemic Cardiovascular Disease in People Living with HIV? Association Between Risk Factors, HIV Infection, and Use of Antiretroviral Therapy. **Current atherosclerosis reports**. v.20, n.6, p.30. Mai. 2018. doi: 10.1007/s11883-018-0727-9.
12. CARR, A. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **Aids**. v.12, n.7, p.51-58. Mai. 1998.
13. HENGEL, R; WATTS, N; LENNOX, J. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. **The Lancet**. v.350, n.9091, p.1596. Nov. 1997.
14. NON, L; ESCOTA, G.V; POWDERLY, W.G. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. **Translational Research**. v.183, p.41-56. Mai. 2017. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.007.

15. GUARALDI, G. et al. The natural history of HIV-associated lipodystrophy in the changing scenario of HIV infection. **HIV Med.** v.15, n.10, p.587-594. Nov. 2014. doi: 10.1111/hiv.12159.
16. IMBROLL, M,G; FENECH, M; GRUPPETTA, M. Lipodystrophy: focus on HIV Lipodystrophy. **Malta Medical School Gazette.** 2017. v.1, n.2, p.48-52.
17. DUBE, N.M. et al. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007 - 2011. **The Pan African medical journal.** 2012. v.11, n.39.
18. DE WAAL, R; COHEN, K; MAARTENS, G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. **PLoS one.** v.8, n.5, p.e63623. Mai. 2013. doi.org/10.1371/journal.pone.0063623.
19. CARON-DEBARLE M, et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. **Trends Mol. Med.** 2010; 16, 218- 229
20. STEIN, J.H. et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. **Circulation.** v.104, n.3, p.257-262. Jul. 2001.
21. SHANKAR, S.S. et al. Dubé MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. **American heart journal.** v.150, n.5, p.933. Nov. 2005.
22. SUTINEN, J; YKI-JÄRVINEN, H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.** v.292, n.3, p.E687-E692. Mar. 2007.
23. DOS SANTOS, A.P. et al. Métodos para o diagnóstico da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/ Aids. In: Oliveira, A.C.A. ed. **Avanços e desafios da nutrição no Brasil.** 2018.
24. CARR, A.; GROUP, H. L. C. D. S. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **The Lancet,** v. 361, n. 9359, p. 726-735, 2003. ISSN 0140-6736.
25. RAMOS, R. L. et al. Dual energy X-ray absorptimetry: fundamentals, methodology, and clinical applications. **Radiologia (English Edition),** v. 54, n. 5, p. 410-423, 2012. ISSN 2173-5107.
26. NANSSEU, J.R; BIGNA, J.J. Antiretroviral therapy related adverse effects: Can sub-Saharan Africa cope with the new “test and treat” policy of the World Health Organization? **Infectious diseases of poverty.** v.6, n.1, p.24. Fev. 2017. doi: 10.1186/s40249-017-0240-3.
27. BONNET, E. et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: proposal of reference values for defining lipodystrophy. **Journal of Clinical Densitometry.** 2005. v.8, n.3, p.287-292.
28. FREITAS, P. et al. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. **Journal of Clinical Densitometry.** v.13, n.2, p.197-203. Abr. 2010. doi: 10.1016/j.jocd.2010.01.005.

29. BERALDO, R. et al. Proposed ratios and cutoffs for the assessment of lipodystrophy in HIV-seropositive individuals. **European journal of clinical nutrition**. v.69, n.2, p.274-278. Fev. 2015. doi: 10.1038/ejcn.2014.149.
30. MIALICH, M.S. et al. Relationship between adiposity indices, lipodystrophy, and sarcopenia in HIV-positive individuals with and without lipodystrophy. **Journal of Clinical Densitometry**. v.20, n.1, p.73-81. Jan. 2017. doi: 10.1016/j.jocd.2016.06.007.
31. DOS SANTOS, A.P. et al. Lipodystrophy diagnosis in people living with HIV/AIDS: prediction and validation of sex-specific anthropometric models. **BMC public health**. v.18, n.1, p.806. Jun. 2018. doi: 10.1186/s12889-018-5707-z.
32. D'ETTORRE. G. et al. What happens to cardiovascular system behind the undetectable level of HIV viremia? **AIDS Res Ther** 2016;13:21.
33. SILVERBERG, M.J. et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV positive individuals with access to care. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2014;65:160–6 1991; 53(2):437-41.
34. FREIBERG, M.S. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. **JAMA Intern Med**. 2013;173:614–22.
35. PALMER, C.D. et al. Increased frequencies of CD8+ CD57+ T cells are associated with antibody neutralization breadth against HIV in viraemic controllers. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 21136, 2016.
36. GUIMARÃES, M.P. et al. Doubly Labeled Water Method and Accelerometer for the Measurement of Energy Expenditure in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **Ann Nutr Metab** 2017;70:66–73.
37. VASSIMON, H.S. et al. Which equation should be used to measure energy expenditure in HIV-infected patients? **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 26, n. 2, p. 225-232, Apr. 2013.
38. MELCHIOR, J.C. et al. Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients. **The American journal of clinical nutrition**, v. 53, n. 2, p. 437-441, 1991.
39. MELCHIOR, J. C. et al. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. **The American journal of clinical nutrition**, v. 57, n. 5, p. 614-619, 1993.
40. BERALDO, R.A. et al. Anthropometric measures of central adiposity are highly concordant with predictors of cardiovascular disease risk in HIV patients. **The American journal of clinical nutrition**, v. 107, n. 6, p. 883-893, 2018.
41. **World Health Organization (WHO)**. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation. Geneva, 13-15 May 2003.
42. **Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)**. Living well with HIV/AIDS: A manual on nutrition care and support for people living with HIV/AIDS, 2002.

43. LOONAM, C; MULLEN, A. Nutrition and the HIV-associated lipodystrophy syndrome. **Nutrition Research Reviews**. 2012, 25(2), 267-287. doi:10.1017/S0954422411000138.
44. MAGGI, P. et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. **BMC Infect Dis**. 2017;17(1):551. Published 2017 Aug 9. doi:10.1186/s12879-017-2626-z.
45. Institute of Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: **The National Academies Press**. 2011. <https://doi.org/10.17226/13050>
46. NOUBISSI, E.C; KATTE, J; SOBNGWI, E. Diabetes and HIV. **Curr Diab Rep**, 2018, 18: 125. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1076-3>.
47. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: **The National Academies Press**. 2005. <https://doi.org/10.17226/10490>.
48. KELESIDIS, T; CURRIER, J.S. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk in Human Immunodeficiency Virus Infection. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. Vol 43, Issue 3, September 2014, Pages 665-684. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.06.003>.
49. DRAIN, P.K; KUPKA, R; MUGUSI, F; FAWZI, W.W. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Volume 85, Issue 2, February 2007, Pages 333–345, <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.333>.
50. WIYSONGE, C.S; NDZE, V.N; KONGNYUY, E.J; SHEY, M.S. Vitamin A supplements for reducing mother-to-child HIV transmission. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017;9(9):CD003648. Published 2017 Sep 7. doi:10.1002/14651858.CD003648.pub4.
51. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: **The National Academies Press**. 2001. <https://doi.org/10.17226/10026>.
52. PINZONE, M.R. et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 2013. Vol. 17 - N. 9 .Pages: 1218-1232.
53. ESCOTA, G.V; CROSS, S; POWDERLY, W.G. Vitamin D and Calcium Abnormalities in the HIV-Infected Population. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. Volume 43, Issue 3, 2014, Pages 743-767, ISSN 0889-8529, ISBN 9780323323215, <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.05.005>.
54. YIN M. Vitamin D, bone, and HIV infection. **Top Antivir Med**.; 2016;20(5):168–172.
55. POUDEL-TANDUKAR, K; CHANDYO, R.K. Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection: The Positive Living With HIV (POLH) Study. **Food and Nutrition Bulletin**, 2016. 37(4), 517–528. <https://doi.org/10.1177/0379572116657268>.
56. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: **The National Academies Press**. 1998. <https://doi.org/10.17226/6015>.

57. HADADI, A; et al. The effect of selenium and zinc on CD4 (+) count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial, **Acta Clinica Belgica**, 2019. DOI: 10.1080/17843286.2019.1590023.
58. IVANOV, A.V; et al. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. **Oxid Med Cell Longev**. 2016; 8910396. doi:10.1155/2016/8910396.
59. VASSIMON, H.S; et al. The association of lipodystrophy and oxidative stress biomarkers in HIV-infected men. **Curr HIV Res**. 2010 Jul;8(5):364-9.
60. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: **The National Academies Press**. 2000. <https://doi.org/10.17226/9810>.
61. PEDRO RE, GUARIGLIA DA, PERES SB, MORAES SM. Effects of physical training for people with HIV-associated lipodystrophy syndrome: a systematic review. **The Journal of sports medicine and physical fitness**. May 2017;57(5):685-694.
62. GOMES NETO, M. et al. Aerobic capacity and health-related quality of life in adults HIV-infected patients with and without lipodystrophy. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**. Jan-Feb 2016;20(1):76-80.
63. VANCAMPFORT, D. et al. Physical activity correlates in people living with HIV/AIDS: a systematic review of 45 studies. **Disability and Rehabilitation**. 2018;40(14):1618-1629.
64. KAMITANI, E. et al. Evaluating the Effectiveness of Physical Exercise Interventions in Persons Living With HIV: Overview of Systematic Reviews. **AIDS education and prevention: official publication of the International Society for AIDS Education**. Aug 2017;29(4):347-363.
65. MONTGOMERY, C.A. et al. Experiences participating in a community-based exercise programme from the perspective of people living with HIV: a qualitative study. **BMJ open**. Apr 4 2017;7(4):e015861.
66. HONG H, BUDHATHOKI C, FARLEY JE. Effectiveness of macronutrient supplementation on nutritional status and HIV/AIDS progression: A systematic review and meta-analysis. **Clinical nutrition ESPEN**. Oct 2018;27:66-74.
67. GUARIGLIA, D.A. et al. Effect of combined training on body composition and metabolic variables in people living with HIV: A randomized clinical trial. **Cytokine**. Nov 2018;111:505-510.
68. MARTIN K, NACLERIO F, KARSTEN B, VERA JH. Physical activity and quality of life in people living with HIV. **AIDS care**. May 2019;31(5):589-598.
69. GOMES NETO M, OGALHA C, ANDRADE AM, BRITES C. A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. **BioMed research international**. 2013;2013:319524.
70. IBENEME, S.C. et al. Impact of physical exercises on immune function, bone mineral density, and quality of life in people living with HIV/AIDS: a systematic review with meta-analysis. **BMC infectious diseases**. Apr 24 2019;19(1):340.

71. O'BRIEN K.K; TYNAN A.M; NIXON S.A; GLAZIER R.H. Effectiveness of Progressive Resistive Exercise (PRE) in the context of HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. **BMC infectious diseases**. Apr 12 2017;17(1):268.
72. ALVAREZ T.S; ZANELLA M.T. Impact of two nutritional education programs on cardiovascular risk in overweight hypertensive patients. **Rev. Nutr.**, Campinas 2009; 22(1):71-79.
73. NELSON K.M; WEINSIER R.L; LONG C.L; SCHUTZ Y. Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. **Am J Clin Nutr**. 1992;56(5):848-56.
74. OSUNA-PADILLA, I.A. et al. Accuracy of Predictive Equations for Energy Expenditure in Mexicans Living With HIV/AIDS With and Without Antiretroviral Therapy. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**. Feb 1 2017:148607117695250.
75. VOIGT N; CHO H; SCHNALL R. Supervised Physical Activity and Improved Functional Capacity among Adults Living with HIV: A Systematic Review. **The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care: JANAC**. Sep - Oct 2018;29(5):667-680.

CAPÍTULO 4

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE OU DOENÇA DE ALZHEIMER

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Gabriela Felipe Martins

Universidade Federal de Juiz de Fora Campus
Governador Valadares
Governador Valadares, MG
<http://lattes.cnpq.br/5300541195147191>

Ana Carolina Abrantes Sampaio Machado Pêgas

Universidade Vale do Rio Doce
Governador Valadares, MG

Bárbara Naeme de Lima Cordeiro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES
<http://lattes.cnpq.br/6271471981830968>

Guilherme Ambrósio Alves Silva

Centro Universitário de Belo Horizonte
Belo Horizonte, MG
<http://lattes.cnpq.br/2933745521200418>

Ronaldo Duarte Araújo Abreu

Centro Universitário de Belo Horizonte
Belo Horizonte, MG
<http://lattes.cnpq.br/4691347548396917>

RESUMO: Técnicas de estimulação cerebral não-invasivas (TECNI) podem modular a função cognitiva de indivíduos saudáveis, além daqueles com comprometimento neuropsiquiátrico, como o comprometimento cognitivo leve (CCL) e a doença de Alzheimer (DA) (BIRBA *et al.*, 2017; CHANG *et al.*, 2018). As TECNI baseiam-se na Estimulação

Elétrica Transcraniana (ETCC) e na Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) (HOLCZER *et al.*, 2020). **Objetivo:** Revisar literatura relacionada às TECNI e seus efeitos na função cognitiva de pacientes com DA e CCL. **Materiais e Métodos:** Estudo de revisão qualitativo, com abordagem descritiva. Efetuou-se buscas nas plataformas *PubMed*, *SciELO* e Biblioteca Virtual em Saúde. Os idiomas de pesquisa incluíram: inglês, espanhol e português, no período de 2015 a junho de 2020. **Resultados e Discussão:** A DA é a causa mais comum de demência, na qual há declínio cognitivo progressivo (ZHAO *et al.*, 2017). Tratamentos farmacológicos demonstram eficácia limitada (DONG *et al.*, 2018). Além do tratamento farmacológico, o treinamento cognitivo demonstra ser uma maneira de melhorar o desempenho cognitivo em adultos com perda de memória (DAS *et al.*, 2019). Destaca-se o uso potencial de TECNI para melhorar funções neuropsiquiátricas em tarefas cognitivas, humor e cognição social (DONG *et al.*, 2018). Estudos recentes demonstraram de forma favorável que TECNI melhorou a memória e atenção de idosos com CCL (BIRBA *et al.*, 2017; HOLCZER *et al.*, 2020). Já as utilizadas no tratamento da DA, causaram melhorias associadas à estimulação na memória e funções cognitivas específicas (ZHAO *et al.*, 2017; CHANG *et al.*, 2018; HOLCZER *et al.*, 2020; WEILER *et al.*, 2020). Ademais, a estimulação direcionada a várias regiões do cérebro ou combinada com outros tratamentos, parece produzir efeitos mais positivos (CHANG *et al.*, 2018). Assim, como os resultados demonstrados, TECNI mostrou-se segura e bem tolerada pelos pacientes (DONG *et*

al., 2018; WEILER *et al.*, 2020). Portanto, as TECNI parecem ser uma alternativa promissora (DONG *et al.*, 2018). Evidencia-se que não há área definida universalmente para seu uso, fato que permite explorar novos locais de estimulação (LIU *et al.*, 2019). **Conclusão:** As TECNI podem contribuir para o desenvolvimento de medidas terapêuticas mais eficazes, constituindo um recurso adicional no tratamento de indivíduos com DA, especialmente se ligadas ao treinamento cognitivo. Assim, para melhor elucidar o efeito das TECNI e sua função no tratamento da DA, necessita-se estudos mais aprofundados acerca do assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Comprometimento cognitivo leve, Doença de Alzheimer, Estimulação cerebral não invasiva, Estimulação magnética transcraniana, Estimulação transcraniana por corrente contínua

EFFECTS OF NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION ON THE COGNITIVE FUNCTION OF INDIVIDUALS WITH LIGHT COGNITIVE COMMITMENT OR ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Non-invasive brain stimulation techniques (TECNI) can modulate the cognitive function of healthy individuals and those with neuropsychiatric impairment, such as mild cognitive impairment (CCL) and Alzheimer's disease (DA). TECNI are based on Transcranial Electrical Stimulation (ETCC) and Transcranial Magnetic Stimulation (EMT). **Objective:** To review the literature related to TECNI and its effects on the cognitive function of patients with DA and CCL. **Materials and Methods:** Qualitative review study, with a descriptive approach. Searches were carried out on the platforms PubMed, SciELO and Virtual Health Library. The search languages included: English, Spanish and Portuguese, from 2015 to June 2020. **Results and Discussion:** DA is the most common cause of dementia, in which there is progressive cognitive decline. Pharmacological treatments demonstrate limited effectiveness. In addition to pharmacological treatment, cognitive training proves to be a way to improve cognitive performance in adults with memory loss. The potential use of TECNI to improve neuropsychiatric functions in cognitive tasks, mood and social cognition is highlighted. Recent studies have favorably demonstrated that TECNI improved the memory and attention of elderly people with CCL. Those used in the treatment of DA, caused improvements associated with stimulation in memory and specific cognitive functions. In addition, stimulation directed at various regions of the brain or combined with other treatments, appears to cause more positive effects. TECNI proved to be a promising alternative. It is evident that there is no universally defined area for its use, a fact that allows exploring new stimulation sites. **Conclusion:** TECNI can contribute to the development of more effective therapeutic measures, constituting an additional resource in the treatment of individuals with DA, especially if linked to cognitive training. Thus, in order to better elucidate the effect of TECNI and its function in the treatment of DA, more in-depth studies on the subject are needed.

KEYWORDS: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Non-invasive brain stimulation. Transcranial magnetic stimulation, Transcranial direct current stimulation.

11 INTRODUÇÃO

As técnicas de estimulação cerebral não-invasivas (TECNI) podem modular de maneira significativa, em diferentes regiões do cérebro, a função cognitiva de indivíduos

saudáveis, como também daqueles com comprometimento neuropsiquiátrico, como o comprometimento cognitivo leve (CCL) e a doença de Alzheimer (DA). As TECNI baseiam-se no método da Estimulação Elétrica Transcraniana (ETCC) e na Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

2 | OBJETIVOS

Revisar a literatura disponível relacionada às TECNI e os seus efeitos na função cognitiva de pacientes com DA e CCL.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de revisão qualitativo, com abordagem descritiva. Efetuou-se buscas bibliográficas nas plataformas *PubMed*, *SciELO* e Biblioteca Virtual em Saúde. Os idiomas de pesquisa incluíram: inglês, espanhol e português, no período de 2015 a junho de 2020. As palavras-chaves são: *Alzheimer Disease*, *Cognitive Dysfunction* e *noninvasive brain stimulation*.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os estudos incluídos na revisão, a DA apresenta-se como a causa mais comum de demência, na qual há um declínio cognitivo progressivo. Tratamentos farmacológicos, como inibidores da colinesterase e cloridrato de memantina, têm demonstrado eficácia limitada. Além do tratamento farmacológico, o treinamento cognitivo demonstra ser uma maneira de melhorar significativamente o desempenho cognitivo em adultos que apresentaram perda de memória. Destaca-se o uso potencial de TECNI para obter melhores funções neuropsiquiátricas em tarefas cognitivas, humor e cognição social, estudos recentes demonstraram também de forma favorável que TECNI melhorou a memória e atenção de idosos com CCL. Já as TECNI utilizadas no tratamento da DA, melhorias associadas à estimulação na memória e funções cognitivas específicas. Além disso, a estimulação direcionada a várias regiões do cérebro ou combinado com outros tratamentos, como treinamento cognitivo parecem produzir efeitos mais positivos. Assim como os resultados demonstrados, TECNI mostrou-se segura e bem tolerada pelos pacientes. Portanto, as TECNI parecem ser uma alternativa promissora. Vale destacar, ainda, que não há área definida de forma universal, para o uso das TECNI, fato que permite explorar novos locais de estimulação.

5 | CONCLUSÃO

A partir dos artigos incluídos neste estudo, foi possível entender o quanto as TECNI podem contribuir para o desenvolvimento de medidas terapêuticas mais eficazes,

constituindo um recurso adicional no tratamento de indivíduos com DA, especialmente se ligadas ao treinamento cognitivo. Assim, com o fito de melhor elucidar o efeito das TECNI e sua função no tratamento da DA, faz-se necessário a realização de estudos mais aprofundados acerca do assunto.

REFERÊNCIAS

BIRBA, A. et al. Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? **Front Aging Neurosci**, v. 9, p. 16, 2017.

CHANG, C.-H.; LANE, H.-Y.; LIN, C.-H. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n. 201, 2018.

DAS, N. et al. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Pilot Trial. **Front Neurosci**, v. 13, p. 307, 2019.

DONG, X. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205704, 2018.

HOLCZER, A. et al. Non-invasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment-A State-of-the-Art Review on Methodological Characteristics and Stimulation Parameters. **Front Hum Neurosci**, v. 14, p. 179, 2020.

LIU, J. et al. New Perspective for Non-invasive Brain Stimulation Site Selection in Mild Cognitive Impairment: Based on Meta- and Functional Connectivity Analyses. **Front Aging Neurosci**, v. 11, p. 228, 2019.

WEILER, M. et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease: Are We Ready? **ENEURO**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2020.

ZHAO, J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. **Oncotarget**, v. 8, n. 20, p. 33864-33871, 2017.

CAPÍTULO 5

EFEITOS DO USO TERAPÊUTICO E DO USO NÃO PRESCRITO DE PSICOESTIMULANTES POR ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Samuel Melo Ribeiro

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana
FASEH
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/2238153369071602>

Bianca Rodrigues Tavares

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana
FASEH
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/5919564935369884>

Débora Rodrigues Tolentino

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
FASEH
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/9235384981325299>

Lucas Tadeu Washington Gonçalves

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
FASEH
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/3987719908834730>

Mariane Melo Ribeiro

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
FCMMG
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/9472186802549131>

Marcos Antônio Ribeiro Mendes

Médico, Hospital das Clínicas da Universidade
Federal de Minas Gerais

RESUMO: Os medicamentos psicoestimulantes são remédios cada vez mais aplicados no mundo para auxiliar no tratamento de pessoas que apresentam comorbidades associadas a problemas psiquiátricos, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Entretanto, a utilização não prescrita destes fármacos, principalmente por estudantes universitários que buscam um maior rendimento nas atividades acadêmicas, atinge números elevados. A comparação entre as duas formas de consumo demonstra que drogas psicoestimulantes, empregadas para fins terapêuticos, apresentam resultados favoráveis. Contudo, a ingestão desses remédios de forma não prescrita e abusiva, por indivíduos saudáveis, pode acarretar complicações adversas a curto e longo prazo. Em síntese, apesar do emprego de estimulantes cerebrais, tanto na forma terapêutica quanto na forma abusiva, causarem efeitos colaterais, o uso indiscriminado dessas medicações por acadêmicos, coloca indivíduos sadios suscetíveis a desenvolverem esses malefícios sem apresentarem orientação médica.

PALAVRAS-CHAVE: Psicoestimulante, Uso indevido, Uso terapêutico, Estudante universitário.

EFFECTS OF THERAPEUTIC USE AND NON-PRESCRIBED USE OF PSYCHOSTIMULANTS BY UNIVERSITY STUDENTS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Psychostimulant drugs are remedies increasingly applied in the world to help treat people who have comorbidities associated with psychiatric problems, such as Attention

Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). However, the non-prescribed use of these medications, mainly by university students who seek a better performance in academic activities, reach high numbers. The comparison between the two forms of consumption shows that psychostimulant drugs, used for therapeutic purposes, show favorable results. However, taking these over-the-counter remedies and abusively, by healthy individuals, can lead to many complications on a short and long term. In summary, despite the use of brain stimulants, both in therapeutic and in abusive form, cause side effects, the indiscriminate use of these medications by academics, places healthy individuals susceptible to develop these harms without presenting medical guidance.

KEYWORDS: Psychostimulant, Misuse, Therapeutic use, University student.

1 | INTRODUÇÃO

A classe de psicoestimulantes são fármacos que possuem capacidade de agir no sistema nervoso central, deixando-o em alerta. Os efeitos sobre o sistema nervoso são benéficos em dose terapêutica e controlada, pois o fármaco pode se tornar tóxico ao organismo e provocar efeitos indesejados.

Geralmente, os psicoestimulantes são indicados para a terapêutica de doenças que apresentam déficit cognitivo, hiperatividade e impulsividade, o TDAH, por exemplo. Entretanto, indiscriminado destas substâncias está se tornando um problema de saúde pública, apesar das medidas legais regulamentadas pela ANVISA (CÂNDIDO et al., 2020). Tem sido descrito um crescimento exponencial de indivíduos isentos de patologias que usam destes medicamentos para melhora cognitiva (CARVALHO; BRANT; DE MELO, 2014). Neste contexto, é válido ressaltar que estudantes universitários fazem o uso destes medicamentos, sem indicação médica, em busca de melhora cognitiva e melhor desempenho nas atividades acadêmicas, visto que, a rotina estressante dos estudos e a disputa por melhores posições profissionais torna esse grupo mais vulnerável ao uso destas drogas.

O metilfenidato (MPH) e o dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), comercializados como Ritalina e Venvanse, respectivamente, são substâncias muito usadas sem prescrição, sobretudo por estudantes (ANDRADE et al., 2018). Eles são fármacos à base de anfetamina, com indicação terapêutica para o TDAH (ORTEGA et al., 2010). Somado a isso, modafinil e efedrina também tem propriedades que estimulam o sistema nervoso, entretanto são popularmente menos conhecidos. Devido a isso, o uso destes medicamentos não é tão acentuado quanto o metilfenidato e o dimesilato de lisdexanfetamina.

Contudo, o uso destes fármacos de maneira irregular, pode resultar em efeitos graves, como dependência e em casos mais graves ter efeitos psicóticos. (MORAN et al., 2019)

2 | OBJETIVO

Esta revisão tem como objetivo comparar os efeitos do uso terapêutico de estimulantes e o uso não indicado destes medicamentos por estudantes universitários.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter exploratório, baseado na síntese de evidências e comparações entre diferentes tipos de estimulantes, o uso terapêutico e o uso indevido entre estudantes universitários. Foram selecionados 20 artigos científicos publicados nos últimos 19 anos, nas bases de dados Scielo, PubMed e a plataforma computacional *Publish or Perish*, em inglês e português. Os critérios de inclusão envolvem artigos relacionados com pesquisas envolvendo o uso terapêutico e abusivo de medicamentos que proporcionam melhora cognitiva, por estudantes universitários saudáveis. Os artigos que não contemplavam as informações necessárias para os estudos e não correspondiam à data estipulada para a análise foram excluídos.

3 | REVISÃO DA LITERATURA

O grupo de anfetamínicos é psicotrópico (efeito estimulante no cérebro), tendo o metilfenidato, dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), modafinil e efedrina, como as principais substâncias.

O metilfenidato, de nome comercial Ritalina, assim como outros estimulantes cerebrais, é um medicamento indicado para intervenção terapêutica do TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), que corresponde à um transtorno neurológico, de causas genéticas, com sinais iniciais na infância, que se caracteriza por desordem dos sinais neuroquímicos no cérebro, no córtex pré-frontal. Este segmento cerebral é responsável pela atenção e o funcionamento executivo, manifestando com desatenção, impulsividade e hiperatividade, tornando difícil o aprendizado. O fármaco não deve ser usado sem a prescrição e supervisão médica, uma vez que seus efeitos colaterais são graves, como nervosismo e insônia. O uso prolongado ou abusivo desta substância pode causar alucinações e dependência. (ANDRADE et al., 2018) Atualmente, a transgressão do uso do metilfenidato é um fator preocupante devido à proporção descontrolada que tem ocorrido no mundo, considerando que indivíduos isentos de qualquer patologias fazem o uso deste fármaco para obter melhora cognitiva e aumentar o desempenho, tanto acadêmico quanto profissional. (CARVALHO; BRANT; DE MELO, 2014)

O metilfenidato possui fortes efeitos agonistas sobre os receptores alfa e beta adrenérgico, bloqueia a recaptção das catecolaminas pelas terminações nervosas pré-ganglionares, inibindo a sua depleção do espaço sináptico, mantendo a dopamina e a noradrenalina extracelulares ativas por mais tempo e conseqüentemente, eleva a densidade

destes neurotransmissores nas sinapses. Devido às suas propriedades, mantém o sistema nervoso central em alerta, resultando na melhora da concentração, coordenação motora e controle dos impulsos. (FARDIN; DA; PILOTO, 2015) Após a administração oral, o fármaco é absorvido de forma rápida. Seu tempo de ação é de aproximadamente 30 minutos, e o tempo de duração varia de 3 a 12 horas, de acordo com a forma farmacêutica. Em pessoas que requerem atenção até o final do dia, seu uso é administrado geralmente em três doses por dia: uma de manhã, ao meio dia e ao fim da tarde. (SALAME, 2013)

Atualmente, o metilfenidato é considerado o psicoestimulante mais consumido mundialmente. A sua vinculação ao TDAH é um fator que contribui para justificar tal crescimento, apesar de apresentar benefícios no tratamento de outras patologias, como, transtorno hipercinético e narcolepsia. Alguns estudos, de acordo com o relatório da Organização das Nações Unidas (ONU), apontam que a produção mundial de metilfenidato passou de 2,8 toneladas em 1990 para quase 38 toneladas em 2006. Segundo o International Narcotics Control Board (2013), a produção mundial de metilfenidato obteve um recorde de 63 toneladas no ano de 2012. (ORTEGA et al., 2010) Com base nestes dados, observa-se que o consumo mundial, atinge níveis exponenciais com o passar dos anos. Contudo, o consumo de forma abusiva dessa classe de fármacos é considerado um problema de saúde pública nos Estados Unidos e no Reino Unido, onde pesquisas e debates referentes ao assunto têm se tornado mais frequente. (CÂNDIDO et al., 2020)

A anfetamina, da mesma forma que o metilfenidato, está na classe de psicoestimulante, atua no sistema nervoso central, na liberação de dopamina dos neurônios inibindo o transportador de dopamina, promovendo a sua recaptção nos terminais pré-sinápticos. Se diferencia do metilfenidato, em especial em dois pontos, na proporção em que a dopamina é liberada. No caso da anfetamina essa liberação é quatro vezes maior, e o metilfenidato como um inibidor mais potente dos transportadores de dopamina. Um estudo feito avalia as possibilidades do uso de anfetaminas e metilfenidato causar psicose em pacientes com TDAH, associado à um risco maior. (MORAN et al., 2019) Além desta, uma pesquisa feita pelo United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), aponta que o uso indiscriminado de anfetaminas gera preocupação devido ao fato de causar desequilíbrio neurológico. (ANDRADE et al., 2018)

O dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é um medicamento à base de anfetamina, conhecido popularmente como Venvanse. É um pró-fármaco também prescrito para o TDAH. O uso é indicado para crianças acima de 6 anos de idade. Seu mecanismo de ação, promove a potencialização da neurotransmissão dopaminérgica em áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal. (NUGROHO, 2013) Após administração oral, é absorvido pelo sangue e hidrolisado enzimaticamente pela enzima L-lisina em d-anfetamina, liberando seus ativos de forma terapêutica, sendo um processo lento, o que aumenta a meia vida do fármaco. O tempo estimado de duração do fármaco é de 12 horas, podendo perdurar por até 14 horas. (COGHILL et al., 2017) A concentração máxima de LDX na corrente sanguínea após

ingerir uma dose única (30, 50 ou 70 mg) foi de 3,4-3,6 horas e a meia vida foi de 8,6-8,9 horas. (MATTOS, 2014) Sabe-se que os efeitos adversos ocasionados pelo uso abusivo e irracional desta droga pode ser considerado leve ou moderado, tendo como mais frequentes a falta de apetite e insônia, que também são típicos de outros psicoestimulantes existentes. Sua eficácia é comparada ou superior à outros psicoestimulantes existentes. O resultado é semelhante ao metilfenidato, entretanto, a durabilidade do efeito do lisdexanfetamina é maior que a do metilfenidato. A diferença de preços é considerável, sendo o lisdexanfetamina muito mais elevado, fazendo com que o consumo de metilfenidato no mundo se sobreponha ao consumo deste medicamento. (OLIVEIRA et al., 2017)

O modafinil é também classificado como psicoestimulante, e diferentemente dos medicamentos supracitados, sugerem um perfil mais complexo, com mecanismo de ação divergente a dos anfetamínicos, com efeitos neuroquímicos e comportamentais. Este medicamento é composto por dois enantiômeros. O enantiômero R parece atuar em quantidades mais elevadas no plasma do que a forma racêmica entre 6 e 14 horas após sua ingestão, promovendo vigília. Sua absorção é rápida, após 2-4 horas de ingestão. A meia-vida para eliminá-lo é de 12 à 15 horas, após o fígado fazer a hidrólise da amida e um outro composto menor, através do citocromo P450 e sua excreção ocorre por meio da urina. Com suas propriedades que induzem a vigília, o fármaco foi comercializado inicialmente para promover o tratamento para sonolência excessiva, característica da narcolepsia. Com isso, o modafinil também é indicado no tratamento de TDAH, assim como o metilfenidato e o dimesilato de lisdexanfetamina. Todavia, o uso do modafinil também é indicado para o uso terapêutico de outras patologias, incluindo depressão resistente, esquizofrenia e a disfunção cognitiva. Devido ao fato do perfil do modafinil se diferenciar das anfetaminas, sua responsabilidade é diminuída. O abuso desta substância resulta em efeitos adversos em sistemas, assim como o cardiovascular. Somado à isso, devido ao perfil farmacodinâmico e/ou às suas propriedades físicas, e sendo instável em altas temperaturas e insolúvel em água minimizando sua biodisponibilidade. (MINZENBERG; CARTER, 2008)

A efedrina é outro medicamento que possui efeitos sobre o sistema nervoso central, similar aos efeitos anfetamínicos. É considerado um psicoestimulante, utilizado para vencer o cansaço, sensação de fadiga e para perda de peso. Já foi utilizado como broncodilatador, vasopressor e descongestionante nasal, devido a suas propriedades, sendo um medicamento alcalóide que possui efeitos catecolaminérgico, e atua de forma direta estimulando os receptores alfa-1, beta-1 e beta-2-adrenérgicos, e de forma indireta liberando norepinefrina. A associação dos efeitos adrenérgicos e dopaminérgicos leva, em curto prazo, a elevação do humor, diminui a fadiga e a necessidade de sono. Sendo um agente simpaticomimético, de ação mista, a efedrina aumenta a frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco e resistência periférica. No decorrer do tempo, seu uso diminuiu devido aos seus efeitos adversos, incluindo hipertensão grave, infarto do miocárdio, miocardite e arritmias cardíacas, psicose, vício, acidente vascular cerebral, insônia e morte

súbita.(MARTÍNEZ-QUINTANA;2010). A administração nasal permite rápida absorção e conduz uma concentração alta no plasma produzindo um efeito “flash”, o que contribui para o uso indevido causando dependência. Por outro lado, também foi constatado que o uso indiscriminado deste medicamento acarreta problemas cardiovasculares. (BERLIN; AYMARD, 2001) Um estudo foi realizado envolvendo dois pacientes e o uso da efedrina de maneira abusiva, apresentando como resultado arritmia cardíaca. O problema persistiu mesmo ao decorrer de um tempo, após cessar o uso da droga. Uma biópsia foi feita no endocárdio e o resultado apontou danos na banda de contração, levando à suspeita de superestimulação do sistema adrenérgico. (CASELLA et al., 2015)

A utilização de substâncias psicoestimulantes são feitas em larga escala em muitos países. Estudantes universitários, reconhecidamente saudáveis, têm feito uso destes medicamentos, indicados para intervenção terapêutica, como uma forma de “turbinar o cérebro”, para potencializar os estudos, obter melhora cognitiva aumentando a produtividade. Para os universitários, lidar com a carga horária extensa, ritmo acelerado de estudos e a busca incessante por sucesso profissional, induzem à procura por meios alternativos de ajuda, um dos meios mais utilizados são os fármacos estimulantes. Apesar da venda desse tipo de medicamento ser feita de maneira controlada, muitos são adquiridos de forma ilegal pela internet, levando os estudantes ao uso indiscriminado, resultando na dependência. (ANDRADE et al., 2018) O metilfenidato tem um destaque nesse contexto, com prevalência de uso, entre 5 e 7% entre universitários norte-americanos. (CÂNDIDO et al., 2020) Já um estudo abrangendo uma população geral, o índice de prevalência de uso entre os estudantes universitários alcançou números significativos de 5 - 35%. Os estudantes que abusam destes medicamentos têm mais probabilidade de usar outras drogas. (CARMICHAEL; LOCKHART, 2012)

Os estudantes de Medicina fazem parte de um grupo vulnerável ao uso abusivo dos medicamentos estimulantes, onde a rotina estressante do ambiente acadêmico propicia a busca por meios de privação do sono e aumento do rendimento nos estudos. Uma pesquisa foi desenvolvida para investigar a taxa de utilização dos estimulantes entre os acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande - FURG (RS), e obteve como resultado a seguinte prevalência de uso entre os acadêmicos do primeiro, segundo, terceiro e quarto períodos: 15,4%, 23,1%, 44,9%, 36,2% respectivamente. (MORGAN et al., 2017)

Um fator importante a ser discutido é a associação do uso de psicotrópicos ao transtorno de ansiedade, já que este problema afeta em grande proporção a população humana, de tal maneira alguns autores passaram a considerar o século XX como “A era da Ansiedade”. (ORTEGA et al., 2010) Os estudantes universitários, em especial, possuem diversos fatores que podem ser favoráveis ao desenvolvimento desse transtorno, tendo em vista que a universidade traz consigo muitas mudanças e inseguranças. Uma das manifestações mais comuns de ansiedade são os distúrbios do sono, um fator que pode

levar o aluno ao esgotamento mental e conseqüentemente à procura de estimulantes para manter o ritmo dos estudos. (ASTRÊS FERNANDES et al., 2018)

4 | SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Os medicamentos psicoestimulantes, em especial o metilfenidato, dimesilato de lisdexanfetamina, efedrina e modafinil, são fármacos que possuem anfetamina na sua composição ou possuem ações semelhantes. Seu mecanismo de ação no sistema nervoso central ocorre em graus variáveis de intensidade. Suas propriedades têm grande influência no tratamento de distúrbios psiquiátricos, como TDAH, narcolepsia e transtorno hipercinéticos. Entretanto, o indiscriminado dessa classe de medicamentos pode acarretar efeitos colaterais leves a graves, como por exemplo, febre, náuseas, insônia, ansiedade, nervosismo, alucinações, dependência, psicose, entre outros.

Por fim, comparando o uso terapêutico e o uso não indicado de medicamentos psicoestimulantes, percebe-se que ambos podem apresentar efeitos indesejáveis a curto e longo prazo, mas os indivíduos que fazem o uso de maneira inadequada estão sujeitos a terem complicações desnecessárias. Considerando que estes fármacos têm sido eleitos pela sociedade para responder ao padrão rendimento e intelectualidade do mundo contemporâneo, principalmente a classe de estudantes universitários que se preparam para ingressar no ambiente profissional buscando obter melhor desempenho nos estudos, faz-se necessário reforçar que o uso impróprio pode estar associado a comorbidades futuras.

REFERÊNCIAS

CÂNDIDO, R. C. F. et al. Prevalência e fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários. *Einstein (São Paulo)*, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2020.

ESHER, A.; COUTINHO, T. Rational use of medicines, pharmaceuticalization and uses of methylphenidate. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2571–2580, 2017.

CASELLA, M. et al. Ventricular arrhythmias induced by long-term use of ephedrine in two competitive athletes. *Heart and Vessels*, v. 30, n. 2, p. 280–283, 2015.

BRANT, L. C.; CARVALHO, T. R. F. Metilfenidato: Medicamento gadget da contemporaneidade. *Interface: Communication, Health, Education*, v. 16, n. 42, p. 623–636, 2012.

MATTOS, P. Dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: Farmacocinética, eficácia e segurança em crianças e adolescentes. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 41, n. 2, p. 34–39, 2014.

CARMICHAEL, O.; LOCKHART, S. Neurotrophins and Brain Imaging in Behavioral Neuroscience, n. November 2011, p. 289–320, 2012.

MINZENBERG, M. J.; CARTER, C. S. Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, n. 7, p. 1477–1502, 2008.

BERLIN, I.; AYMARD, G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. p. 447–455, 2001.

ANDRADE, S. et al. Ritalina, uma droga que ameaça a inteligência. v. 7, n. 1, 2018.

FARDIN¹, C. E.; DA, J. A.; PILOTO², R. Uso Indiscriminado Do Metilfenidato Para O Aperfeiçoamento Cognitivo Em Indivíduos Saudáveis Indiscriminate Use of Methylphenidate for Cognitive Improvement in Healthy People. v. 23, n. 3, p. 98–103, 2015.

MORAN, L. V et al. Psicose com metilfenidato ou anfetamina em pacientes com TDAH. p. 1128–1138, 2019.

OLIVEIRA, C. G. A. DE et al. Utilização De Metilfenidato, Lisdexanfetamina E Modafilina Como Drogas Ampliadoras Do Conhecimento: Estudo Do Perfil De Dispensação Em Uma Farmácia Comunitária Do Interior Do Rio De Janeiro. *Acta Biomédica Brasileira*, v. 8, n. 1, p. 152, 2017.

NUGROHO, M. Análise comportamental e neuroquímica de ratos tratados com doses repetidas de lisdexanfetamina na infância e periadolescência. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 2013.

MARTÍNEZ-QUINTANA, E.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, F.; CUBA-HERRERA, J. Necrosis miocárdica y disfunción biventricular severa en el contexto de abuso crónico de efedrina. [Myocardial necrosis and severe biventricular dysfunction in the context of chronic ephedrine abuse.]. *Adicciones*, v. 22, n. 1, p. 25–28, 2010.

SALAME, V. Metilfenidato no Tratamento do Distúrbio de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças. *Journal of Controlled Release*, v. 156, p. 315-322, 2011.

ORTEGA, F. et al. A ritalina no Brasil: Produções, discursos e práticas. *Interface: Communication, Health, Education*, v. 14, n. 34, p. 499–510, 2010.

CARVALHO, T. R. F.; BRANT, L. C.; DE MELO, M. B. Exigências de produtividade na escola e no trabalho e o consumo de metilfenidato. *Educação e Sociedade*, v. 35, n. 127, p. 587–604, 2014.

Universidade do Extremo Sul do Brasil: Prevalência, Motivação e Efeitos Percebidos. *Revista Brasileira de Educação Médica*, v. 41, n. 1, p. 102–109, 2017.

ASTRÊS FERNANDES, M. et al. Prevalência de sintomas ansiosos e depressivos em universitários de uma instituição pública. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. suppl 5, p. 2298–2304, 2018.

COGHILL, D. R. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs*, v. 31, n. 7, p. 625–638, 2017.

CAPÍTULO 6

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA (TENS) NO MANEJO DA DOR LOMBAR CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Yuri Borges Bitu de Freitas

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/1656337426176041>

Caio de Almeida Lellis

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/3686186841423330>

Weldes Francisco da Silva Junior

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4652720040860185>

Ana Beatriz Ferro de Melo

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/1364252707215443>

Samyla Coutinho Paniago

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5410368046552333>

Caroline Dourado Pinheiro

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5799537480773558>

Jordana Gonçalves de Miranda Amaral

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8822965941182591>

Bruno Coelho Duarte Oliveira

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5731154544291672>

Giovanna Garcia de Oliveira

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0112040110213826>

Camila Puton

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6738408323899864>

Laura Prado Siqueira

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
(PUC-GO)
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5739815378077956>

Ledismar José da Silva

Neurocirurgião, mestre em gerontologia pela
Universidade Católica de Brasília
Goiânia, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/9162961462604842>

RESUMO: Introdução: Lombalgia crônica (LC) é uma condição debilitante, associada à comorbidade e a altos custos de saúde, sendo que a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é uma alternativa não farmacológica usada no tratamento dessa dor. **Objetivo:** Revisar a literatura atual sobre a eficácia da TENS no manejo da dor lombar crônica. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nos bancos de dados PubMed com os descritores “(Transcutaneous Electric Nerve Stimulation OR TENS) AND Chronic low back pain”, sendo selecionados apenas os estudos randomizados e ensaios clínicos dos últimos 5 anos (n=30). Foram excluídos estudos discordantes dos objetivos (n=14). **Resultados e Discussão:** Um estudo randomizado demonstrou que o uso de TENS foi eficaz no tratamento de pacientes com LC, de sorte que analgesia induzida por aplicações de 30 minutos apresentou duração média de 10,5 horas. Ademais, outros dois estudos concordaram que TENS, por 2 horas/dia durante 3 meses, corroborou diminuição da intensidade da dor de pacientes com LC. Em relação aos efeitos analgésicos a longo prazo, um estudo prospectivo concluiu que pacientes com LC, que utilizaram TENS de 4 a 6 vezes no dia, por 2 semanas, tiveram redução de 28% da intensidade da dor nos seis meses subsequentes a terapia. Em desacordo, outro estudo prospectivo, randomizado, constatou que sessões diárias de 1 hora de TENS por três meses não apresentaram resultados significativos no manejo da LC após 6 semanas do fim da terapia (p=0,351). **Conclusão:** A TENS se mostrou eficaz na redução da dor a curto prazo de pacientes com LC, entretanto, a literatura analisada mostrou-se incerta quanto ao uso para tratamento a longo prazo, carecendo de estudos de melhor qualidade metodológica nesse aspecto.

PALAVRAS-CHAVE: Lombalgia crônica, estimulação elétrica nervosa transcutânea, TENS.

TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION (TENS) IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC LOW BACK PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT: Introduction: Chronic low back pain (LBP) is a debilitating condition associated with comorbidity and high cost of healthcare, and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is a non-pharmacological alternative used to treat this kind of pain. **Objective:** Review the current literature about the effectiveness of TENS in the management of chronic low back pain. **Methodology:** We performed a systematic literature review from the database PubMed with the descriptors “(Transcutaneous Electric Nerve Stimulation OR TENS) AND Chronic low back pain”)in which we selected only the randomized studies and the clinical trials from the last five years. Studies that diverged from the objectives were excluded (n = 14). **Results and Discussion:** A randomized study demonstrated that the use of TENS was effective in treating patients with LC and the analgesia induced by 30-minute applications had an average duration of 10.5 hours. In addition, two other studies agreed that TENS applied for two hours/day during three months helped with decreasing the pain intensity of patients with LC. Regarding the long-term analgesic effects, a prospective study concluded that patients with LC, who used TENS four to six times a day, for two weeks, had a 28% reduction in pain intensity in the six months following therapy. In dissimilarity, another prospective randomized study found that daily sessions of one hour of TENS for three months did not show significant results in the management of LC six weeks after the end of therapy (p = 0.351). **Conclusion:** The TENS proved effective in reducing the pain of patients with low back pain for the short-

term, however, the analyzed literature showed uncertainty with its use for long-term treatment, requiring studies with better methodology quality in this aspect.

KEYWORDS: Chronic low back pain, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS).

1 | INTRODUÇÃO

A lombalgia crônica (LC) é uma condição comum que afeta muitos indivíduos em determinado momento da vida, de sorte que se estima que entre 5,0% e 10,0% dos casos desta tornar-se-ão dor lombar crônica (DLC), a qual é vivenciada por 70% a 80% dos adultos em alguma ocasião. (ANDERSSON, 1999; CROMBEZ et al., 1999) Nesse sentido, essa dor é definida como uma dor que persiste por mais de 3 meses ou mais do que o período de cura esperado e representa um dos problemas musculoesqueléticos mais comuns e dispendiosos da sociedade moderna, de forma que é responsável por altos custos de tratamento, licenças médicas e sofrimento individual, bem como é um dos principais motivos para procura de serviços de saúde. (LIAO et al., 2009; MELLOH et al., 2008; ESTEBAN-VASALLO et al., 2009)

Ademais, possíveis abordagens de manejo dessa dor são muito variáveis. Com isso, muitos médicos referem anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e medicamentos neurotrópicos ou injeções de esteroides e cirurgia como principais ferramentas. (SALZBERG e MANUSOV, 2013) Recentemente, estudos exploraram evidências para o tratamento da dor lombar crônica (DLC) com meios não farmacológicos, que envolveriam mínimo eventos adversos. Nessa conjuntura, as opções dar-se-iam como terapias comportamental, de exercícios, de manipulação espinal e a laser de baixo nível, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), correntes interferenciais e ioga. (CHOU et al., 2007) Vale lembrar, pois, que os objetivos do tratamento são, a saber, alívio da dor, redução do espasmo muscular, aumento da força e da amplitude de movimento, promoção de retorno precoce à atividade e melhora do estado funcional geral. (KHADILKAR et al., 2008)

A TENS concerne-se à aplicação terapêutica de estimulação elétrica transcutânea, isto é, sobre a pele e é usada, principalmente, para controle da dor em grande variedade de condições de dor aguda e crônica. (APTA, 2011) Assim, unidades de TENS utilizam, geralmente, eletrodos adesivos aplicados à superfície da pele, com o fito de aplicar estimulação elétrica pulsada que pode ser modificada relação à frequência, na taxa de estimulação, intensidade e duração. (JOHNSON e BJORDAL, 2011) Além disso, as unidades de TENS fornecem estimulação elétrica aos nervos periféricos subjacentes por intermédio de eletrodos posicionados sobre a superfície intacta da pele, perto da fonte de dor máxima. (KHADILKAR et al., 2008) Isso posto, acredita-se que a indução de analgesia promovida pela TENS seja multifatorial e englobe prováveis mecanismos periféricos, espinhais e supraespinhais. (SANTOS et al., 2013)

Haja vista o emprego da TENS supramencionado, esta é utilizada como adjuvante terapêutico no tratamento da LC. Nessa perspectiva, esse tratamento é seguro relativamente, não invasivo e de fácil uso, porquanto pode ser convenientemente autoadministrado pelos pacientes em casa. Outrossim, TENS é uma terapia adjuvante prontamente disponível que tem sido usada e defendida clinicamente por muitos anos para gerenciar diversas condições dolorosas, não obstante, sua eficácia permanece controversa. (GIBSON et al., 2019) Pelo exposto, ratifica-se a necessidade de realização de revisão sistemática sobre a utilização de TENS para tratamento da DLC.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura delineada com base na pergunta de pesquisa: “A TENS é uma opção terapêutica segura e eficaz no manejo da dor lombar crônica?”.

Para o desenvolvimento do presente estudo foram incluídos todos os artigos completos indexados, do tipo ensaio clínico e ensaio clínico randomizado, escritos nos idiomas inglês, português e espanhol, que se relacionavam com o uso da TENS na população com lombalgia crônica, independente de gênero e da idade, que foram publicados entre 09/2015 e 09/2020. Os artigos que não estavam concluídos ou que não se enquadravam no objetivo do estudo foram excluídos.

Foi realizada uma estratégia de busca no banco de dado: PubMed (MedLine), com base nos termos selecionados na plataforma DeCS/MeSH. Os descritores utilizados foram: “(Transcutaneous Electric Nerve Stimulation OR TENS) AND Chronic low back pain”. A última busca foi realizada em outubro de 2020.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 184 estudos foram encontrados na busca no banco de dados eletrônicos. Após aplicação dos filtros, 154 foram removidos da listagem. Depois da revisão de títulos e resumos, 16 artigos foram excluídos, de forma que 14 permaneceram para a análise do texto completo. Destes, todos foram incluídos na síntese da análise qualitativa.

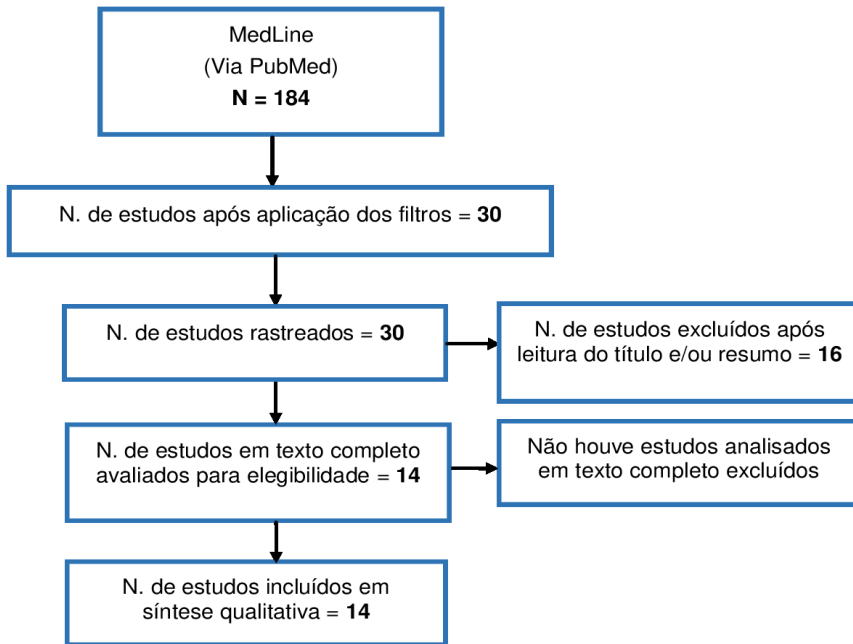


Figura 01: Fluxograma da metodologia utilizada para confecção da revisão sistemática.

Um ensaio clínico randomizado selecionou 68 indivíduos com DLC, sendo que 35 foram aleatoriamente selecionados para usar a TENS todos os dias durante 3 meses (grupo experimental) e os outros 33 indivíduos não utilizaram o dispositivo (grupo de controle). Evidenciou-se que a TENS de alta frequência pode contribuir para a diminuição da DLC nesses pacientes, uma vez que os participantes que utilizaram o dispositivo por pelo menos 2 horas por dia durante 3 meses apresentaram reduções significativas na intensidade da DLC ($P < 0,01$), além de melhorias na catastrofização da dor ($P < 0,025$) em relação ao grupo controle. (JAMISON et al., 2019).

Em conformidade, relacionando um outro tipo de TENS, um estudo cruzado randomizado concluiu que o uso de TENS-acupuntura é eficaz no tratamento de pacientes com DLC, visto que induziu uma redução da dor significativa no grupo estudado ($p = 0,003$). A analgesia induzida por aplicações de 15 minutos e de 30 minutos apresentou, respectivamente, duração média de 9 horas e de 10,5 horas. Entretanto, essa diferença de 90 minutos observada entre os dois grupos não foi considerada clinicamente significativa ($p = 0,55$), o que sugere que os profissionais da saúde podem esperar o mesmo resultado analgésico com a utilização de aplicações de 15 ou de 30 minutos para indivíduos com DLC. (TOUSIGNANT-LAFLAMME et al. 2017).

Acerca do tipo de pulso utilizado na TENS, fixo ou ajustado, um ensaio clínico randomizado realizado no Hospital Universitário El-sahel no Egito analisou quarenta e cinco pacientes com DLC, sendo estes divididos em três grupos iguais. As idades dos participantes variaram de 20 a 50 anos. O grupo A recebeu TENS com amplitude de pulso fixa por 40 minutos, o grupo B recebeu TENS com amplitude de pulso ajustada por 40 minutos (ajuste a cada 5 minutos) e o grupo C recebeu apenas exercícios. As sessões de tratamento foram aplicadas três vezes por semana durante 4 semanas para os três grupos, sendo que as avaliações foram realizadas antes e após o tratamento. Ao se analisar os resultados, percebeu-se redução da dor significativamente maior nos grupos A e B quando comparados com o grupo C, sendo que não houve diferença significativa entre a TENS de pulso fixo e a de pulso ajustado. (ELSERTY; KATTABEI; ELHAFEZ, 2016)

De acordo com esse estudo, Moore (1997) concluiu que o uso de TENS é mais eficaz do que os placebos na redução de dor crônica em terapia de longa duração. Dessa forma, é possível inferir que a natureza preliminar do estudo anterior limitou a duração do tratamento, o que pode dificultar a detecção de possíveis efeitos colaterais do uso prolongado no tratamento da dor, assim como não perceber mudanças nos fatores clínicos associados a dor, como o humor e qualidade de vida.

Simon et al. (2015), em seu estudo de dose-resposta estratificado por idade, testou se a resposta à TENS de alta frequência e alta intensidade diferia por faixa etária entre indivíduos com DLC axial. Foram selecionados 60 participantes (20 jovens, 20 de meia idade e 20 idosos) submetidos a quatro sessões de 20 minutos de TENS em alta frequência e intensidade durante um período de duas a três semanas. Constatou-se que todos os grupos, em média, experimentaram alívio axial episódico da DLC, por meio de melhora da dor em repouso, dor evocada por movimento e relato de incapacidade. No entanto, os idosos receberam uma amplitude de TENS mais alta, em todas as sessões, para alcançar respostas semelhantes aos adultos mais jovens, constatando que as alterações neuroplásticas relacionadas à idade no sistema de dor podem não ser graves o suficiente para tornar obsoleta a modulação não farmacológica da dor.

Também, Sayilir e Yildizgoren (2017) em seu estudo randomizado simples-cego, limitado por ser em uma pequena amostra e em um único centro, objetivaram comparar o uso da TENS com o uso das correntes diadinâmicas (DD) no alívio dos sintomas de pacientes DLC. A primeira era aplicada durante 30 minutos por meio de eletrodos enquanto a segunda era feita em 8 minutos seguindo a potência tolerada pelo paciente, sendo que estes foram submetidos a escala analógica visual (VAS) para dor, Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ), Índice de deficiência de Oswestry (ODI) e valores de Schober para avaliar a dor lombar. Assim, concluiu-se que ambos os grupos apresentaram melhoras significativas em VAS e RDQ após um mês de uso das terapias (os dois com $p < 0,05$), ressaltando que não houve relato de nenhum efeito adverso secundários aos tratamentos utilizados.

Em consonância, outro estudo comparativo, com 150 paciente, divididos igualmente em três grupos, avaliou a eficácia da TENS com a terapia de corrente interferencial (IFC) no manejo de pacientes com DLC inespecífica, sendo que os tratamentos foram feitos em um período de duas semanas, em dez sessões de 30 minutos. Concluiu-se que tanto os pacientes tratados com a TENS como aqueles tratados com IFC tiveram redução da intensidade da dor (escala visual analógica da dor e questionário Roland Morris), melhora da incapacidade e redução do consumo de medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e analgésicos, em comparação com o grupo controle. (FACCI et al. 2011)

Um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e simples-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia da TENS em pacientes com DLC, concluiu que o uso da TENS não apresentou uma eficácia significativa, seja após 6 semanas ($p = 0.351$), nos resultados primários avaliados, ou 3 meses ($p = 0,816$), após o uso do tratamento em 4 sessões durante 1 hora por dia nos resultados secundários. O estudo foi feito com 236 pacientes escolhidos aleatoriamente em 21 centros de dor localizados na França. Desses pacientes, 117 ficaram em um grupo fazendo o uso do TENS ativo e os outros 119 no falso TENS. (Buchmuller et al., 2012).

De acordo com Carroll et al. (2000), a TENS é amplamente utilizada em clínicas de dor no Reino Unido, onde costuma ser utilizada como tratamento de primeira linha em várias condições de dor crônica. Contudo, em vários estudos analisados, a TENS não demonstrou resultados positivos para o controle efetivo das dores, o que enfatiza a necessidade de ser considerado alguns fatores relevantes, como o licenciamento, a regulação e o monitoramento desses equipamentos. Além disso, foi sugerido que alguns pacientes podem precisar utilizar a TENS por até nove horas por dia para atingir níveis adequados de alívio da dor, sendo que esse pode ser um dos motivos para os resultados negativos do estudo acima.

Ademais, Pallet et al. (2013) afirma que a eficácia analgésica da TENS é incerta e que, em quarenta anos de estudos, não se tem uma conclusão definitiva por conta de resultados divergentes sobre o tema, o que exige ensaios com uma qualidade metodológica mais robusta e com uma maior capacidade de padronização dos aparelhos. Assim, uma alternativa foi apresentada por Donaldson et al. (2008) e Stone et al. (2003) ao apontarem que alguns dispositivos eletrônicos de registro de dados, como TLOG e TSCORE, são precisos, confiáveis e aceitáveis para monitorar a fidelidade da implementação da TENS e sua relação com o manejo da dor.

4 | CONCLUSÃO

Ante o exposto, conclui-se, por conseguinte, que a aplicação de TENS apresentou benefícios em relação à DLC de formas variadas, isto é, em alta frequência, mediante a

qual se obteve redução da intensidade dessa dor, em situações de repouso, em evocação por movimento e relacionada a incapacidade, inclusive, e diminuição da catastrofização desta. Outrossim, também foi manipulada em pulsos fixo e ajustado, o que resultou em diminuição da dor significativamente, e foram vistas repercussões positivas semelhantes ao uso de correntes DD, com melhora significativa da dor.

Conquanto ocorreu apresentação majoritária de desfechos positivos nos estudos escolhidos, também foram vistos usos sem significância final. Não obstante, nestes, ainda, não ocorreram quaisquer sequelas ou prejuízos dessa utilização, o que denotou a importância de adequação do emprego do TENS, ou seja, verificação do licenciamento, da regulação e do monitoramento das máquinas e período de tempo em aplicação pelos pacientes.

Por fim, torna-se imprescindível salientar que utilização de TENS requer sistematização, com, por exemplo, padronização das máquinas e dos aspectos de emprego supramencionados, tal como significância mais evidente em estudo de grande porte, com o fito de que haja, no futuro, uso definido e proveitoso para controle da LC. Nessa conjuntura, como já mencionado outrora, TLOG e TSCORE foram alternativas encontradas de monitoramento da implementação da TENS e relação desta com o manejo da dor.

REFERÊNCIAS

American Physical Therapy Association. Guide to Physical Therapist Practice. Second Edition.

American Physical Therapy Association. Phys Ther. 2001;81(1):9-746.

ANDERSSON, Gunnar BJ. Epidemiological features of chronic low-back pain. **The lancet**, v. 354, n. 9178, p. 581-585, 1999.

BRODERICK, Joan E et al. Signaling does not adequately improve diary compliance. **Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine**, vol. 26,2, 2003.

BUCHMULLER, A. et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. **European journal of pain (London, England)**, v. 16, n. 5, p. 656-665, maio 2012.

CARROLL, D et al. Transcutaneous electrical nerve stimulator (TENS) for chronic pain. **Cochrane Database of Systematic Review** 2000.

CHOU, Roger et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. **Annals of internal medicine**, v. 147, n. 7, p. 478-491, 2007.

CROMBEZ, Geert et al. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. **Pain**, v. 80, n. 1-2, p. 329-339, 1999.

DIRETRIZES, P. Projeto Diretrizes Lombalgia Inespecífica Crônica: **Reabilitação Projeto Diretrizes**. p. 1-38, 2012.

ELSERTY, N.; KATTABEI, O.; ELHAFEZ, H. Effect of fixed versus adjusted transcutaneous electrical nerve stimulation amplitude on chronic mechanical low back pain. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 22, n. 7, p. 557–562, 2016.

ESTEBAN-VASALLO, María D. et al. Prevalencia de enfermedades crónicas diagnosticadas en población inmigrante y autóctona. **Gaceta Sanitaria**, v. 23, n. 6, p. 548-552, 2009.

FACCI, L. M. et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and interferential currents (IFC) in patients with nonspecific chronic low back pain: randomized clinical trial. **Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 129, n. 4, p. 206–216, 2011.

GARAUD, T. et al. Randomized study of the impact of a therapeutic education program on patients suffering from chronic low-back pain who are treated with transcutaneous electrical nerve stimulation. **Medicine**, v. 97, n. 52, p. e13782, dez. 2018.

GWALTNEY, Chad J et al. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, vol. 11,2, 2008.

GIBSON, William et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain-an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2019.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [s. l.], v. 386, ed. 9995, p. 743-800, 7 jun. 2015.

GORE, M. et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. **Spine**, [s. l.], v. 37, ed. 11, p. 668-677, 15 maio 2012.

JAMISON, R. N. et al. Outcome of a High-Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator (hfTENS) Device for Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. **Pain Practice**, v. 19, n. 5, p. 466–475, 2019.

JOHNSON, Mark I.; BJORDAL, Jan M. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 11, n. 5, p. 735-753, 2011.

KHADILKAR, A. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2008.

KÖKE, Albère J.; SMEETS, Rob J.e.M.; PEREZ, Roberto S.; KESSELS, Alphons; WINKENS, Bjorn; VAN KLEEF, Maarten; PATIJN, Jacob. Can We “Predict” Long-Term Outcome for Ambulatory Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients with Chronic Pain? **Pain Practice**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 256-264, 17 jan. 2014.

LIAO, Z. T. et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 38, n. 6, p. 455-459, 2009.

MELLOH, Markus et al. Differences across health care systems in outcome and cost-utility of surgical and conservative treatment of chronic low back pain: a study protocol. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 9, n. 1, p. 81, 2008.

MOORE, S. R.; SHURMAN, J. Combined Neuromuscular Electrical Stimulation and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment Comparison. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 78, n. January, p. 55–60, 1997.

PALLETT, Edward J.; RENTOWL, Patricia; WATSON, Paul J.. Validation of Two Novel Electronic Devices to Time-link Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Pain Report in Patients With Chronic Back Pain. **The Clinical Journal Of Pain**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 35-42, jan. 2013.

SALZBERG, Lenny D.; MANUSOV, Eron G. Management options for patients with chronic back pain without an etiology. **Health services insights**, v. 6, p. HSI. S10469, 2013.

SANTOS, Cristiane MF et al. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 7, p. 507-515, 2013.

SAYILIR, S.; YILDIZGOREN, M. T. The medium-term effects of diadynamic currents in chronic low back pain; TENS versus diadynamic currents: A randomised, follow-up study. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 29, p. 16–19, 2017.

SIMON, Corey B.; RILEY, Joseph L.; FILLINGIM, Roger B.; BISHOP, Mark D.; GEORGE, Steven Z.. Age Group Comparisons of TENS Response Among Individuals With Chronic Axial Low Back Pain. **The Journal Of Pain**, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 1268-1279, dez. 2015.

STONE, Arthur A et al. Patient compliance with paper and electronic diaries. **Controlled clinical trials**, vol. 24,2, 2003.

THIESE, M. S.; HUGHES, M.; BIGGS, J. Electrical stimulation for chronic non-specific low back pain in a working-age population: a 12-week double blinded randomized controlled trial. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 14, p. 117, mar. 2013.

TOUSIGNANT-LAFLAMME, Y. et al. A randomized trial to determine the duration of analgesia following a 15- and a 30-minute application of acupuncture-like TENS on patients with chronic low back pain. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 33, n. 5, p. 361–369, 2017.

WILLIAMS, CM et al. Low back pain and best practice care: A survey of general practice physicians. **Arch Intern Med**, [s. l.], n. 3, ed. 170, p. 271-277, 2010

CAPÍTULO 7

IMPLANTAÇÃO E APERFEIÇOAMENTO DE METODOLOGIA MÓLECULAR PARA A DETECÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO GENE DA PROTEÍNA OSTEOPROTEGERINA (OPG)

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Cristiane Maria Colli

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Análises Clínicas e
Biomedicina, Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3420923047181628>

Camila Seganfredo

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Análises Clínicas e
Biomedicina, Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1961003948603349>

Quirino Alves de Lima Neto

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Ciências Básicas da Saúde,
Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1100770635050904>

Joana Maira Valentini Zacarias

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Análises Clínicas e
Biomedicina, Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9785375643750078>

Ana Maria Sell

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Análises Clínicas e
Biomedicina, Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4645023765493660>

Jeane Eliete Laguilha Visentainer

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Ciências Básicas da Saúde
Maringá, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5473783252016094>

RESUMO: A osteoprotegerina atua no processo de remodelação óssea e polimorfismos em seu gene podem influenciar a ativação de osteoclastos. Várias pesquisas mostraram associação de polimorfismos no gene da *OPG* com patologias ósseas. Nosso objetivo foi a implantação de uma metodologia molecular, eficaz, de baixo custo e que possibilite a identificação do polimorfismo *OPG* G1181C (rs2073618). Para a implantação da técnica, os iniciadores foram construídos com o auxílio da ferramenta Primer-BLAST do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), devidamente testados e ajustados à melhor condição de amplificação. A PCR-SSP (*Sequence-Specific Primer-Polymerase Chain Reaction*) foi padronizada com a utilização dos iniciadores construídos os quais foram eficazes na identificação do polimorfismo *OPG* G1181C, favorecendo pesquisas relacionadas a este gene.

PALAVRAS-CHAVE: Osteoprotegerina, PCR, Técnicas de genotipagem.

IMPLEMENTATION AND IMPROVEMENT OF MOLECULAR METHODOLOGY FOR THE DETECTION OF POLYMORPHISMS OF THE OSTEOPROTEGERINE PROTEIN GENE (OPG)

ABSTRACT: Osteoprotegerin acts in the process of bone remodeling and polymorphisms in its gene can influence the activation of osteoclasts. Several studies have shown an association of polymorphisms in the *OPG* gene with bone pathologies. Our aim was to implement an effective low-cost molecular methodology that allows the identification of the *OPG* G1181C polymorphism (rs2073618). Initiators were built

using Blast-NCBI tools (National Center for Biotechnology Information); they were properly tested and were adjusted for the best amplification condition. PCR-SSP (Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction) was standardized with the use of constructed primers, effective in identifying the low-cost *OPG* G1181C polymorphism, favoring research related to this gene.

KEYWORDS: Osteoprotegerin, PCR, Genotyping techniques.

1 | INTRODUÇÃO

Para o perfeito funcionamento do tecido ósseo é necessário que haja equilíbrio na ação de osteoblastos e osteoclastos, células responsáveis pela síntese de matriz orgânica e reabsorção óssea, respectivamente. A diminuição de qualquer massa óssea do corpo humano, pode ser desencadeada pela alteração deste processo (Rousselle & Heymann, 2002; Theoleyre et al., 2004).

A interação entre osteoblastos e osteoclastos é essencial para o processo de remodelação óssea e o equilíbrio entre esta atividade é fortemente regulada por estímulos mecânicos, por hormônios e citocinas. Qualquer perturbação na dinâmica entre essas células leva ao desenvolvimento de anormalidades esqueléticas, caracterizadas por diminuição ou aumento da massa óssea (Heymann & Rousselle, 2000). Um conjunto de citocinas da família TNF (Fator de Necrose Tumoral) mostra-se necessário para o controle do processo de remodelação óssea e apresenta papel fundamental na manutenção da integridade do sistema esquelético: a proteína RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B), o seu receptor RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa B) e a OPG (osteoprotegerina) (Wada et al., 2006). RANKL secretado por osteoblastos, quando interage com RANK, proteína transmembranar dos osteoclastos, ativa a diferenciação e a atividade dos osteoclastos, além de inibir sua apoptose, o que promove a reabsorção óssea. Por sua vez, a OPG inibe a osteoclastogênese, suprime a atividade de osteoclastos e os induz à apoptose quando interage com RANKL (Arko et al., 2002). Portanto, por se opor à ação da proteína RANKL e consequentemente impedir a reabsorção do tecido ósseo em excesso, OPG é chamada de “protetor ósseo” (Simonet et al., 1997).

A OPG é uma glicoproteína de 401 aminoácidos, altamente expressa no pulmão, coração, rim, fígado, baço, timo, próstata, ovários, intestino delgado, tireoide, linfonodos, traquéia, glândula adrenal, testículos e medula óssea (<http://www.genecards.org>). Esta proteína é produzida por células do estroma da medula óssea, células dendríticas, células dendríticas foliculares, células linfoides, células endoteliais, fibroblastos, monócitos, linfócitos B e T e megacariócitos (Rousselle & Heymann, 2002). A molécula OPG contém três domínios estruturais que influenciam especificamente suas atividades biológicas. O primeiro é um domínio rico em cisteína na posição N-terminal e é essencial para a inibição da osteoclastogênese, bem como para a dimerização de OPG via Cys400. O segundo domínio é um domínio de ligação à heparina capaz de interagir com numerosos proteoglicanos

e o terceiro corresponde às regiões homólogas do domínio de morte (DDH). As regiões DDH dentro da molécula OPG ainda não foram associadas a nenhum papel funcional, embora evidências sugiram que esse domínio contribui para a formação de homodímeros (Yamaguchi et al., 1998; Rousselle & Heymann, 2002).

O gene da OPG, *TNFRSF11B*, está localizado no cromossomo 8q24.12 (<http://www.genecards.org>). Doze polimorfismos foram descritos neste gene e vários deles têm sido associados à diferentes patologias (Yin, et al, 2017; Peng et al, 2018; Yang et al., 2019; Zacarias et al, 2019). Alterações na sequência na região promotora podem influenciar a transcrição e assim, a expressão da proteína OPG (Arko et al., 2002).

A análise genética de polimorfismos de OPG pode indicar se um indivíduo apresenta ou não predisposição para o desenvolvimento de determinada patologia óssea. Sendo assim, nosso objetivo foi implantar e aperfeiçoar uma técnica de genotipagem eficiente e de baixo custo, para detecção do polimorfismo *OPG* G1181C (rs2073618).

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Para a genotipagem, padronizamos a técnica de PCR-SSP (*Sequence-Specific Primer-Polymerase Chain Reaction*), que utiliza iniciadores (primers) específicos para a amplificação de uma sequência genética e que permite a identificação dos alelos de um SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Com o auxílio da ferramenta Primer-BLAST do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) os iniciadores foram construídos para a realização da técnica de PCR-SSP (Tabela 1).

Nome do Oligonucleotídeo	Sequência	Alelo do SNP
OPG-1181 G/C F1	5'- CGGGGACCACAATGAACAAC -3'	C
OPG-1181 G/C F2	5'- CGGGGACCACAATGAACAAG -3'	G
OPG-1181 G/C R1	5'- AGGGGAAGCATGGCATAACT -3'	-

F1 e F2: sequência dos iniciadores *forward*; R: sequência do iniciador *reverse*.

SNP: *single nucleotide polymorphism*

Tabela 1. Iniciadores construídos para realização da reação de PCR-SSP para detecção do polimorfismo *OPG* G1181C (rs2073618).

Os primers *forwards* são responsáveis por se anelarem à sequência de nucleotídeos que contém o SNP. O iniciador *forward* nomeado como F1 na tabela acima, promove o anelamento da sequência que contém o alelo C do polimorfismo *OPG*, e o *forward* F2, anela na sequência a qual contém o alelo G. O iniciador *reverse* é complementar à

sequência final que deve ser amplificada, portanto não atinge a região do SNP e é o mesmo utilizado em ambas as reações. Como os fragmentos de DNA gerados após a amplificação apresentam tamanhos semelhantes as reações para detecção do alelo C ou G são realizadas separadamente.

Em todas as reações foram utilizados como controles internos primers que amplificam o gene do hormônio do crescimento humano (hGH). Como controle negativo foi utilizado um tubo “branco”, que continha todos os reagentes da reação exceto DNA. Amostras com genótipos conhecidos por sequenciamento foram utilizadas como amostras controles homozigotas (genótipos CC ou GG) e heterozigotas (CG).

A reação de PCR-SSP ocorreu com um volume final de 20 μ L, contendo tampão 1X; 200 mM de dNTP; 2,0 mM de $MgCl_2$; 2 μ M de cada um dos iniciadores *forward* (F1 ou F2) e *reverse* (R1); 2,5 ng/ μ L de primers *forward* e *reverse* de hGH; 1 U de GoTaq DNA Polymerase Invitrogen™ e 100 ng de DNA. As condições de termociclagem foram: 94°C por 5 minutos, seguido de 25 ciclos de 94°C por 1 minuto, 58°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos, finalizando com um ciclo de 72°C por 10 minutos. Os produtos amplificados foram analisados por meio de eletroforese em gel de agarose a 2% corado com SYBR Safe DNA Gel Stain (Invitrogen Life Technologies, Grand Island, NY), corrida a 150 W, 300 mA, 120 V por 15 minutos.

3 | RESULTADOS

Após a realização da técnica de PCR-SSP utilizando os iniciadores confeccionados (F1 ou F2 e R1) foi possível a distinção entre os alelos G e C do polimorfismo OPG G1181C (rs2073618) (Figura 1).

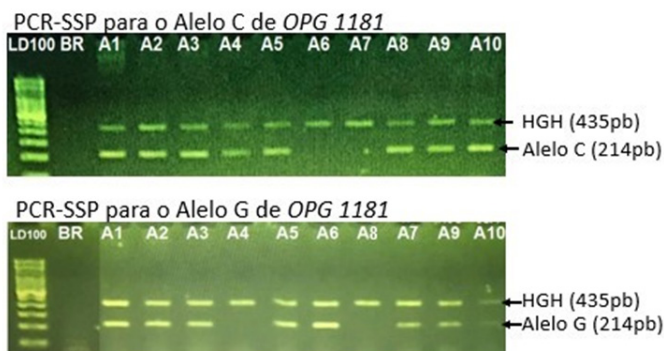


Figura 1: Eletroforese em gel de agarose 2% da PCR-SSP para detecção do alelo C e G do polimorfismo *OPG* G1181C (rs2073618). LD100: marcador de peso molecular de 100 pares de base (pb); BR: Controle branco negativo; HGH: Hormônio de crescimento humano, usado como controle interno de reação; A1, A2, A3, A5, A9 e A10: amostras heterozigotas-genótipo CG; A4 e A8: amostras homozigotas-genótipo CC; A6 e A7: amostras homozigotas-genótipo GG

4 | CONCLUSÃO

A técnica desenvolvida, além de eficaz para a identificação do polimorfismo estudado, é também de baixo custo, o que permite que laboratórios moleculares de pequeno porte possam executar o método.

REFERÊNCIAS

- ARKO, B. et al. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. The **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 9, p. 4080-4084, 2002.
- N D, ROUSSELLE A-V. gp130 cytokine family and bone cells. **Cytokine**, v. 12 p.1455–68, 2000.
- PENG Y, SHENG X, XUE F, QIAN Y. The genetic association between osteoprotegerin (OPG) gene polymorphisms and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 97(51):e13507, 2018;. doi: 10.1097/MD.00000000000013507. Erratum in: **Medicine (Baltimore)**. V. 98(11):e14926, 2019.
- SIMONET, W. S. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. **Cell**, v. 89, n. 2, p. 309-319, 1997.
- THEOLEYRE S, WITTRANT Y, TAT SK, FORTUN Y, REDINI F, HEYMANN D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 15 p. 457–75, 2004.
- WADA T, NAKASHIMA T, HIROSHI N, PENNINGER JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. **Trends Mol Med**. v.12 p.17–25, 2006.
- YAMAGUCHI K, KINOSAKI M, GOTO M, KOBAYASHI F, TSUDA E, MORINAGA T, et al. Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. **J Biol Chem**, v. 273 p. 5117–23, 1998.
- YANG H, LIU W, ZHOU X, RUI H, ZHANG H, LIU R. The association between RANK, RANKL and OPG gene polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis: a case-controlled study and meta-analysis. **Biosci Rep**. 28;39(6):BSR20182356, 2019. doi: 10.1042/BSR20182356.
- YIN LL, JING N, ZHAO ZY, LIU XH, DU J, QIN LL, SONG JG, XU Y. Relationship between the gene polymorphism of osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. v. 21 p. 37-41, 2017.
- ZACARIAS, JMV; ALENCAR JB; TSUNETO, PY; SOUZA, VH; SILVA, CO., VISENTAINER J E L; SELL, AM. "The Influence of *TLR4*, *CD14*, *OPG*, and *RANKL* Polymorphisms in Periodontitis: A Case-Control Study", **Mediators of Inflammation**, v.2019, Article ID4029217, 10pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4029217>.

CAPÍTULO 8

INTERNAÇÕES POR CONDIÇÕES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE NO CONTEXTO DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 30/11/2020

Matheus Pupo Pereira Lima

Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/0309727414765582>

Débora Cristina Modesto Barbosa

Universidade de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5358434107422288>

RESUMO: As Condições Sensíveis à Atenção Primária (CSAP) são agravos à saúde capazes de serem manejados na Atenção Primária em Saúde (APS). A APS tem sido reconhecida como um dos componentes-chave de um sistema de saúde eficaz, à medida que as ações de promoção de saúde e prevenção de doenças desenvolvidas por ela reduzem a morbidade e mortalidade dos agravos à saúde. Nesse contexto, surge o indicador de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (ICSAP), o qual deve ser interpretado como hospitalizações passíveis de serem evitadas por ações efetivas do primeiro nível de atenção à saúde. O indicador de atividade hospitalar (ICSAP) permite inferir a efetividade da APS e apontar possíveis correções que podem se encontrar na utilização insuficiente ou de má qualidade da APS. Assim, APS efetiva permite a melhoria da qualidade de vida da população e diminuição dos gastos públicos em saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Atenção Primária em Saúde, Condições Sensíveis à Atenção Primária, Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária, Estratégia Saúde da Família.

HOSPITALIZATIONS DUE TO SENSITIVE CONDITIONS TO PRIMARY HEALTH CARE IN THE CONTEXT OF FAMILY HEALTH STRATEGY

ABSTRACT: Primary Care Sensitive Conditions (PCSC) are health problems that should be handled in Primary Health Care (PHC). PHC has been recognized as one of the key components of an effective health system, as health promotion and disease prevention actions developed decrease the morbidity and mortality of health problems. In this context, the indicator of Hospitalizations due to Conditions Sensitive to Primary Care (HCSAP) appears, which must be interpreted as hospitalizations that can be avoided by effective actions of the first level of health care. The hospital activity indicator (HCSAP) allows inferring the effectiveness of PHC and pointing out possible corrections that may be found in the insufficient or poor use of PHC. Thus, effective PHC improves the quality of life of the population and reduces public spending on health.

KEYWORDS: Primary Health Care, Primary Care Sensitive Conditions, Hospitalizations due to Conditions Sensitive to Primary Care, Family Health Strategy.

11 ORGANIZAÇÃO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO BRASIL

A Atenção Primária à Saúde (APS) é o foco prioritário da organização do cuidado em saúde, sendo consolidada, a partir da década de 70, pela Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde. Desde então, diversos países têm incorporado a APS com o intuito de desviar o foco da assistência médica curativa, diminuir os gastos hospitalares e valorizar a integralidade e a longitudinalidade do cuidado¹.

No Brasil, essas mudanças propostas para o modelo assistencial, são essenciais, pois o histórico da evolução das políticas públicas nacionais, sempre focaram um sistema de saúde caracterizado por um modelo médico-assistencial curativo, hospitalocêntrico, excludente e pautado na modalidade de seguro saúde, que atendia principalmente a população urbana e os trabalhadores assalariados com carteira assinada, não priorizando durante a maior parte da história, a população que não atendiam essas características².

Na década de 80 foi marcada pelo movimento de modificação desse cenário, seguindo as propostas internacional de atenção integral e utilizando menor densidade tecnológica para o cuidado em saúde, o que fomentou a criação de um sistema de saúde brasileiro universal, baseado em princípios e diretrizes que focam a seguridade social: o Sistema Único de Saúde (SUS), discutido na VIII Conferência Nacional de Saúde, 1986, criado pela Constituição de 1988, e regulamentado pelas Leis Orgânicas de Saúde n.º 8080/90 e n.º 8.142/90, com a finalidade de alterar a situação de desigualdade na assistência à Saúde da população^{3,4,5}.

O Programa Saúde da Família (PSF), criado em 1994, é o modelo assistencial da APS^{3,4}. Desde a sua criação, o PSF cresceu de forma gradativa e sustentável sendo a alavanca para o avanço da APS e para a centralização da medicina de família e comunidade na organização da saúde no Brasil. A Saúde da Família ultrapassou em muitos os limites de um programa passando a ser Estratégia Saúde da Família, em 1998³.

O modelo ESF fundamenta-se no trabalho de equipes multiprofissionais em um território adscrito, desenvolvendo ações de saúde a partir do conhecimento da realidade local e das necessidades de sua população. Essa estratégia busca favorecer a aproximação da unidade de saúde das famílias; promover o acesso aos serviços, possibilitar o estabelecimento de vínculos entre a equipe e os usuários, a continuidade do cuidado e aumentar, por meio da corresponsabilização da atenção, a capacidade de resolutividade dos problemas de saúde mais comuns, produzindo maior impacto na situação de saúde local.

Foram conduzidos alguns estudos no Brasil para avaliar o desempenho da APS. Tanto os resultados de estudos conduzidos entre usuários^{6,7} e profissionais de saúde⁸ quanto estudos epidemiológicos de base populacional^{9,10,11} mostraram melhor desempenho da ESF em comparação à assistência ambulatorial tradicional.

A criação do SUS teve como eixo estrutural a APS⁵. A partir dela, o modelo de saúde brasileiro passou a priorizar por ações de promoção de saúde em detrimento do enfoque baseado na atividade hospitalar e do enfoque curativo, fragmentado, ineficiente e pouco resolutivo⁴. Apesar dos inegáveis avanços obtidos desde a implantação do SUS, os serviços de saúde ainda apresentam problemas de qualidade e efetividade, suscitando a necessidade de se avaliar os programas e as ações de saúde, a fim de identificar possíveis falhas e elaborar formas de corrigi-las¹².

2 | FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DOS USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

A Figura 1 apresentada o curso de possibilidades de percurso desde a procura pela atenção à saúde até o seu desfecho. No curso A, o indivíduo é atendido por serviços de atenção primária e tem a sua demanda atendida. Em um sistema de saúde estruturado a partir da APS, ou seja, cuja porta de entrada é a atenção primária resolutiva, oportuna e de boa qualidade, espera-se que o curso A predomine, uma vez que existem estudos mostrando que esse nível de assistência é capaz de resolver até 80% dos problemas de saúde.

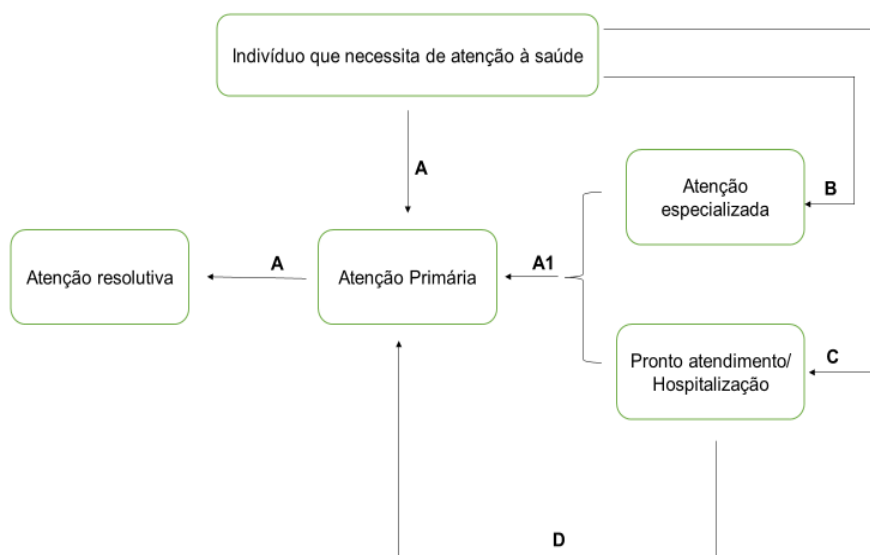


Figura 1. Fluxo de atendimento do usuário do Sistema Único de Saúde

Na sequência A1, o indivíduo é encaminhado da atenção primária para a atenção especializada, para o pronto-atendimento ou para a hospitalização. Nas CSAP, por tratar-se de causas evitáveis e manejadas na APS, espera-se que esse curso não ocorra. Ela pode

acontecer somente nos casos em que o usuário apresente problema de saúde mais grave ou tenha necessidade de atenção em serviços de saúde com maior grau de complexidade.

Nas sequências B e C, a porta de entrada do sistema é a atenção especializada e o pronto-atendimento ou a hospitalização, pois o indivíduo busca diretamente esse nível do sistema, sem que a atenção primária exerça seu papel de filtro. Na sequência D, o pronto-atendimento/hospitalização estabelece a contrarreferência para a atenção primária à saúde.

3 | INTERNAÇÕES POR CONDIÇÕES SENSÍVEIS À ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE COMO PARÂMETRO DE EFETIVIDADE DA APS

No contexto internacional, observa-se a utilização de indicadores sobre a atividade hospitalar como indicador valioso para o monitoramento e avaliação da APS. Um desses indicadores, as Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (ICSAP) foi inicialmente estudado nos Estados Unidos e posteriormente em outros países^{3,13}. No Brasil, investigações sobre tais internações são ainda incipientes, embora sejam cogitadas como estratégias de monitoramento do desempenho da Estratégia Saúde da Família (ESF) em alguns estados e municípios.

O indicador ICSAP tem como base o conceito de *ambulatory care sensitive conditions* desenvolvido na década de 1990 por Billings et al. Traduzido para o português como Condições Sensíveis à Atenção Primária (CSAP) representa um conjunto de problemas de saúde para os quais a efetividade da atenção primária diminuiria o risco de agravamento das doenças. Essas atividades, como a prevenção de doenças, o diagnóstico e o tratamento precoce de patologias agudas, o controle e acompanhamento de patologias crônicas, devem ter como consequência a redução das internações hospitalares por esses problemas.

A Lista de Condições Sensíveis à Atenção Primária foi disponibilizada pelo Ministério da Saúde em 2008¹⁴. A elaboração da lista abrangeu o controle de diversas variáveis tendo em vista que não existe um consenso na literatura acerca das CSAP. As CSAP representam eventos evitáveis, os quais são historicamente subordinados as características de uma população em um determinado período. Assim, considerando a necessidade da criação de uma lista que refletisse as diversidades das condições de saúde e doença do território nacional, a elaboração da lista iniciou-se do levantamento de dados existentes nas secretarias estaduais e municipais de saúde.

Ao final de sua elaboração, a Lista de CSAP foi divulgada através da portaria de nº 221, sendo composta por 19 grupos de causas que incluem patologias e agravos pertencentes a cada capítulo do CID-10¹⁴. A criação da lista (quadro 1) possibilita o desenvolvimento de pesquisas que tenham por base indicadores da atividade hospitalar para serem utilizados como medida indireta do funcionamento da atenção básica brasileira e da ESF.

Dos 57 milhões de mortes globais em 2008, 63% foram devido a Doenças Crônicas Não Transmissíveis Sensíveis à Atenção Primária (DCNTSAP)^{15,16}, principalmente doenças cardiovasculares, diabetes, cânceres e doenças respiratórias crônicas, as quais fazem parte dos grupos 7 a 13 dessa lista (Asma, Doenças Pulmonares, Hipertensão, *Angina pectoris*, Insuficiência Cardíaca, Doenças Cerebrovasculares e Diabetes Mellitus)¹⁵.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), dos 38 milhões de óbitos em 2012 por DCNT, 42% ocorreram em menores de 70 anos por causas evitáveis¹⁷. No Brasil, as DCNT constituem o problema de saúde de maior magnitude, sendo responsáveis por 72% das mortes^{18,19}.

Essas doenças atingem indivíduos de todas as camadas socioeconômicas e, de forma mais significativa, aqueles pertencentes a grupos vulneráveis, como os idosos e os de baixa escolaridade e renda. Desta forma, as DCNT representam uma expressiva e crescente demanda em termos de atenção em saúde, exigindo a necessidade de monitoramento epidemiológico.

O Ministério da Saúde, através do Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS), proporciona condições de acesso a dados referentes a ICSAP. É oferecido o indicador Proporção de internações de residentes por condições sensíveis à atenção básica, que tem como propósito oferecer o percentual de internações por condições sensíveis à atenção básica entre as internações clínicas, de residentes em um determinado município, no período considerado.

Diagnóstico CID 10	Códigos Selecionados 1
1. Doenças preveníveis por imunização e condições sensíveis	A37; A36; A33 a A35; B26; B06; B05; A95; B16; G00.0; A17.0 A19; A15.0 a A15.3; A16.0 a A16.2, A15.4 a A15.9, A16.3 a A16.9, A17.1 a A17.9; A18; 100 a 102; A51 a A53; B50 a B54
2. Gastroenterites infecciosas e complicações	E86; A00 a A09
3. Anemia	D50
4. Deficiências nutricionais	E40 a E46; E50 a E64
5. Infecções de ouvido, nariz e garganta	H66; J00; J01; J02; J03; J06; J31
6. Pneumonias bacterianas	J13; J14; J15.3, J15.4; J15.8, J15.9; J18.1
7. Asma	J45, J46
8. Doenças pulmonares	J20, J21; J40; J41; J42; J43; J47; J44
9. Hipertensão	I10; I11
10. Angina	I20
11. Insuficiência cardíaca	I50; J81
12. Doenças cerebrovasculares	I63 a I67; I69, G45 a G46

13. Diabetes mellitus	E10.0, E10.1, E11.0, E11.1, E12.0, E12.1; E13.0, E13.1; E14.0; E14.1; E10.2 a E10.8; E11.2 a E12.8; E13.2 a E13.8; E14.2 a E14.8; E10.9, E11.9; E12.9, E13.9; E14.9
14. Epilepsias	G40, G41
15. Infecção no rim e trato urinário	N10; N11; N12; N30; N34; N39.0
16. Infecção da pele e tecido subcutâneo	A46; L01; L02; L03; L04; L08
17. Doença inflamatória órgãos pélvicos femininos	N70; N71; N72; N73; N75; N76
18. Úlcera gastrointestinal	K25 a K28, K92.0, K92.1, K92.2
19. Doença relacionadas ao pré-natal e parto	O23; A50; P35.

Quadro 01. Lista de Condições Sensíveis à Atenção Primária. Ministério da Saúde, 2008.

Fonte: Ministério da Saúde, 2008.

A interpretação desse indicador mede a proporção das internações mais sensíveis à atenção básica em relação ao total das internações clínicas realizadas para residentes de um município. Avaliando esse indicador é possível pressupor que são necessárias internações para o tratamento clínico de um leque de afecções, e que dentre essas afecções há um subconjunto de causas que são mais sensíveis à efetividade da atenção básica. Ou seja, um subgrupo que as ações desenvolvidas pela Atenção Básica têm maior impacto, proporcionando assim uma redução de internações, que podem ser evitadas por ações mais qualificadas de cuidado desenvolvidas nesse nível da atenção à saúde.

É importante ressaltar que, para construção desse indicador, há um recorte, um subconjunto de causas das internações sensíveis à atenção básica, e não Lista Brasileira de Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária, publicada pela Portaria MS/SAS nº 221, de 17 de abril de 2008.

A seleção desses subconjuntos ocorreu considerando as causas e as ações de promoção prevenção e mesmo de cura e reabilitação, que no nível primário da atenção, conseguem, em curto e médio espaço de tempo, diminuir o número de internações clínicas para o tratamento dessas doenças.

Indicadores como esse são de extrema importância, pois possibilitam analisar a efetividade do cuidado na atenção básica, assim como o desenvolvimento de ações de regulação do acesso às internações hospitalares. Ajudam também a analisar variações populacionais, geográficas e temporais na distribuição proporcional das internações hospitalares sensíveis a atenção básica, identificando situações de desigualdade e tendências que demandem ações e estudos específicos, além de contribuir na realização de análises comparativas do adequado uso de recursos médico-hospitalares e subsidiar processos de planejamento, gestão e avaliação de políticas públicas voltadas para a atenção básica.

Mas há ainda limitações, pois por ser uma proporção de todas as internações clínicas realizadas, não mede a adequação da quantidade dessas internações em relação às necessidades epidemiológicas. Então, é possível ter proporções adequadas, ou não, em quantidades de internações clínicas muito inferiores ou superiores às de internações clínicas que seriam mais adequadas às necessidades de uma população. Parte dessa limitação, na avaliação pelo IDSUS, é contrabalançada pelos resultados do indicador Razão entre internações clínico-cirúrgicas de média complexidade e população residente.

A obtenção dos dados, segue o padrão de tabulação do TabWin – programa computacional do Datasus que tabula dados das bases nacionais de dados de saúde. As variáveis são apresentadas figura 2, assim como a seleção dessas variáveis. Atentando-se que essas variáveis são fornecidas pelo TabWin e são usadas para a construção do indicador de Proporção de internações de residentes por condições sensíveis à atenção básica, pelo IDSUS.

Variáveis	Seleção
Ano de internação:	anos avaliados
Tipo de AIH:	normal
Sexo:	feminino e masculino
Município:	de residência atual
Complexidade do procedimento da Tabela de Procedimentos Unificada do SIA e SIH:	média complexidade
Motivo saída/permanência:	Alta curado, Alta melhorado, Alta a pedido, Alta com previsão de retorno p/acomp do paciente, Alta por evasão, Alta por outros motivos, Transferência para internação domiciliar, Óbito com DO fornecida pelo médico assistente, Óbito com DO fornecida pelo IML, Óbito com DO fornecida pelo SVO, Alta da mãe/puérpera e do recém-nascido, Alta da mãe/puérpera e permanência recém-nascido, Alta da mãe/puérpera e óbito do recém-nascido, Alta da mãe/puérpera com óbito fetal, Óbito da gestante e do concepto, Óbito da mãe/puérpera e alta do recém-nascido, Óbito da mãe/puérpera e permanência recém-nascido.
Faixas etárias:	<1a, 1-4a, 5-9a, 10-14a, 15-19a, 20-24a, 25-29a, 30-34a, 35-39a, 40-44a, 45-49a, 50-54a, 55-59a, 60-64a, 65-69a, 70-74a, 75-79a, 80e+a.

Figura 2. Variáveis e seleção de dados para construção do indicador proporção de internações de residentes por condições sensíveis à atenção básica, segundo TabWin (IDSUS, 2020).

4 | A NECESSIDADE DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NOS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE

A distribuição da saúde e da doença nas populações não é aleatória, mas obedece à estratificação socioeconômica dos grupos populacionais. Em meados do século XIX, autores como Villermé, na França, e Chadwick e Engels, na Inglaterra, observaram clara associação entre alta mortalidade e pobreza²⁰.

A influência das disparidades socioeconômicas na saúde da população expressa em termos da taxa de analfabetismo, rendimento per capita e desemprego são denominados Determinantes Sociais da Saúde (DSS) e sua origem são as condições sociais nas quais os indivíduos nascem, crescem, vivem, trabalham e envelhecem. Os DSS são, portanto, os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população.

Por se tratar de causas injustas e evitáveis, o século XX foi marcado pela conscientização acerca do impacto dos DSS na saúde coletiva e no desenvolvimentos de intervenções para promover a saúde das populações e a promoção da equidade. Desde a sua criação em 1948, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de enfermidade”, destacando-se, portanto, a importância do social no próprio conceito de saúde²¹.

Desde antes de 1978, quando adotou esta abordagem como essencial ao comprimento da meta “Saúde para Todos”, a Organização Mundial da Saúde (OMS) defende a Atenção Primária em Saúde (APS). A APS tem sido reconhecida como um dos componentes-chave de um sistema de saúde eficaz e experiências similares de países mais e menos desenvolvidos demonstraram que a APS pode ser adaptada e interpretada para se adequar a uma grande variedade de contextos políticos, sociais e culturais²².

A APS, tal como descrita na Declaração de Alma-Ata, alinha-se ao conceito de DSS, ao propor uma série de estratégias como a coordenação intersetorial, a participação social e a reestruturação dos sistemas de saúde a partir dos serviços básicos para lograr equidade no acesso e na qualidade da atenção à saúde²³.

As intervenções sobre os DSS para combate às iniquidades em saúde exigem uma execução sustentável a longo prazo e devem incidir em seus vários níveis dispostos em camadas no esquema proposto por Dahlgren e Whitehead (Figura 3)²⁴. Devem, portanto, incidir sobre os determinantes proximais, vinculados aos comportamentos individuais, intermediários, relacionados às condições de vida e trabalho e distais, referentes à macroestrutura econômica, social e cultural. As intervenções em quaisquer dessas camadas devem obrigatoriamente estar baseadas na ação coordenada de diversos setores, firmemente fundamentadas em conhecimentos e informações e apoiadas por ampla participação social em seu desenho e implantação.



Figura 3: Modelo de Determinantes Sociais de Saúde de Dahlgren e Whitehead, 1990.

5 | FATORES QUE IMPACTAM A APS

Diversos são os fatores que influenciam no desempenho da atenção primária. Tanto os fatores populacionais (absenteísmo ambulatorial, por exemplo) quanto os fatores operacionais (disponibilidade de equipamentos, insumos e medicamentos e treinamento dos profissionais) e estruturais (número de equipes da ESF por unidade básica de saúde – UBS –, tempo do médico na equipe)²⁵, precisam ser controlados a fim de garantir a efetividade da APS.

O absenteísmo ambulatorial corresponde ao não comparecimento do paciente à uma consulta médica ou procedimento previamente agendado em unidade de saúde sem notificação. Estudos demonstram que, no Brasil, a taxa de absenteísmo na atenção primária é elevada^{26,27,28}. Vários são fatores que contribuem para a manutenção das altas taxas de absenteísmo observadas no Brasil, entre elas: localização da unidade de saúde, esquecimento da data da consulta, dificuldade de transporte e a má construção do vínculo médico-paciente são exemplos de causas mais frequentes relatadas na literatura^{29,30}.

A elevada prevalência de absenteísmo prejudica a continuidade do cuidado ofertada pela APS aos grupos de risco, favorecendo o agravamento das doenças atendidas na atenção básica e, por conseguinte, aumentando as internações por CSAP.

Como estratégias para mitigar os efeitos do absenteísmo ambulatorial, os estudos apontam para a necessidade da busca ativa dos pacientes faltosos, visitas domiciliares aos pacientes que residem longe das unidades de saúde, além da boa construção da relação médico-paciente³¹.

Os fatores operacionais correspondem a disponibilidade de equipamentos, insumos e medicamentos, além do treinamento dos profissionais de saúde que atuam na atenção básica. Em relação aos aspectos estruturais encontram-se o número de equipes da ESF por unidade básica de saúde e o tempo do médico na equipe. Esses fatores são imprescindíveis para que as equipes de saúde possam exercer sua função e garantir o bom desempenho da APS. Para tanto, cabe aos órgãos públicos, por meio do controle social, garantir os insumos mínimos necessários para o desenvolvimento das ações da APS.

REFERÊNCIAS

1. Zarlotti C; Scudese E; Senna GW; et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária após a implantação da estratégia saúde da família no município de Petrópolis/RJ. *Rev Fund Care Online*. 2017 jul/set; 9(3):811-817.
2. Ceccon, RF; Meneghel, SN; VIECILI, PRN. Internações por condições sensíveis à atenção primária e ampliação da Saúde da Família no Brasil: um estudo ecológico. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 968-977, Dec. 2014 Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2014000400968&lng=en&nrm=iso> access on 05 Oct. 2018.
3. Gusso, G; Lopes, JMC (Org.). *Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2012.
4. Cardoso CS, Pádua CM, Rodrigues-Júnior AA, Guimarães DA, Carvalho SF, Valentin RF, et al. Contribuição das internações por condições sensíveis à atenção primária no perfil das admissões pelo sistema público de saúde. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;34(4):227-34.
5. Ministério da Saúde. Portaria nº. 648/2006, que aprova a Política Nacional de Atenção Básica. *Diário Oficial da União* 26 mar 2006.
6. Elias PE, Ferreira CW, Alves MCG, Cohn A, Kishima V, Escrivão Junior A, et al. Atenção Básica em Saúde: comparação entre PSF e UBS por estrato de exclusão social no município de São Paulo. *Ciênc Saúde Coletiva* 2006; 11:633-41
7. Leão CDA, Caldeira AP. Avaliação da associação entre qualificação de médicos e enfermeiros em atenção primária em saúde e qualidade da atenção. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16:4415-23.
8. Castro RCL, Knauth DR, Harzheim E, Hauser L, Duncan BB. Avaliação da qualidade da atenção primária pelos profissionais de saúde: comparação entre diferentes tipos de serviços. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1772-84.
9. Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E, Silveira DS, Siqueira FV, et al. Desempenho do PSF no Sul e no Nordeste do Brasil: avaliação institucional e epidemiológica da Atenção Básica à Saúde. *Ciênc Saúde Coletiva* 2006; 11:669-81.
10. Macinko J, Lima Costa MF. Access to, use of and satisfaction with health services among adults enrolled in Brazil's Family Health Strategy: evidence from the 2008 National Household Survey. *Trop Med Int Health* 2012; 17:36-42.

11. Lima-Costa MF, Turci MA, Macinko J. Estratégia Saúde da Família em comparação com outras fontes de atenção: indicadores de uso e qualidade dos serviços de saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2013; 29:1370-80
12. Arruda JS, Dias da Costa JS. Internações por condições sensíveis à atenção primária em Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39):1-11.
13. Alfradique, Maria Elmira et al . Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICAP - Brasil). *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 25, n. 6, p. 1337-1349, June 2009 .
14. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 221, de 17 de abril de 2008**. Publica a lista brasileira de internações por condições sensíveis à atenção primária. Brasília; 2008. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/PT-221.htm>
15. Malta, DC et al . Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília , v. 23, n. 4, p. 599-608, Dec. 2014 .
16. Santos, VCF dos et al . Perfil das internações por doenças crônicas não-transmissíveis sensíveis à atenção primária em idosos da metade sul do RS. *Rev. Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre , v. 34, n. 3, p. 124-131, Sept. 2013 .
17. WHO. Library Cataloguing-in-Publication Data. Global status report on noncommunicable diseases 2014.
18. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic noncommunicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun;377(9781):1949-61.
19. Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Silva GA, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [citado 2018 oct 05]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf
20. CONASS. Seminário Internacional Atenção Primária à Saúde: Acesso Universal e Proteção Social. Cadernos de Informação técnica e memória do CONASS. Brasília, 2013.
21. OPS. Declaración Regional sobre las Nuevas Orientaciones de la APS. Declaración de Montevideo. Washington DC, 2005. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/declaracion-regional-sobre-nuevas-orientaciones-atencion-primaria-salud-declaracion>.
22. Organização Pan-Americana Da Saúde (Opas). Renovação da atenção primária em saúde nas Américas: documento de posicionamento da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) / Organização Mundial da Saúde (OMS). Washington: Opas, 2007.
23. Alma Ata, 1978. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud. http://www.paho.org/spanish/dd/pin/alma-ata_declaracion.htm.

24. WHO. Commission on Social Determinants of Health. Closing the Gap in a Generation: Health Equity through Action on the Social Determinants of Health. Geneva, 2008. Disponível em: http://www.searo.who.int/LinkFiles/SDH_SDH_FinalReport.pdf.
25. Turci, MA; Lima-Costa, MF; Macinko, J. Influência de fatores estruturais e organizacionais no desempenho da atenção primária à saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, na avaliação de gestores e enfermeiros. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 31, n. 9, p. 1941-1952, Sept. 2015 .
26. Tristão FI et al. Acessibilidade e utilização na atenção básica: reflexões sobre o absenteísmo dos usuários. Vitória (ES). Rev. Bras. Pesq. Saúde. 18(1): 54-61, jan-mar, 2016.
27. Izecksohn MMV, Ferreira, JT. Falta às consultas médicas agendadas: percepções dos usuários acompanhados pela Estratégia Saúde da Família, Manguinhos, Rio de Janeiro. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2014; 9(32): 235-241.
28. Silveira GS, Ferreira PR, Silveira DS, Siqueira FCV. Prevalência de absenteísmo em consultas médicas em unidade básica de saúde do sul do Brasil. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2018; 13(40):1-7.
29. Ullah et al. Why do Patients Miss their Appointments at Primary Care Clinics ? J Fam Med Dis Prev 2018; 4:090.
30. Kaplan-Lewis E, Percac-Lima S. No-Show to Primary Care Appointments: Why Patients Do Not Come. Journal of Primary Care & Community Health 2013; 4(4) 251-255.
31. Perron NJ et al. Reduction of missed appointments at an urban primary care clinic: a randomised controlled study. BMC Family Practice 2010; 11:79.

NEURALGIA DO TRIGÊMEO SUAS CARACTERÍSTICAS E IMPLICAÇÕES NA VIDA DO PACIENTE

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Carolina de Oliveira Bastos

Centro Universitário de Caratinga (UNEC)
Caratinga- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6385420603592939>

Isabelle Coelho Sampaio

Centro Universitário de Caratinga (UNEC)
Caratinga- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/0962625808828895>

Vanessa Loures Rossinol

Centro Universitário de Caratinga (UNEC)
Caratinga- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9220735424028624>

RESUMO: O nervo trigêmeo é o quinto par de nervo craniano constituído por três ramificações, oftálmica, maxilar e mandibular, que são responsáveis pela sensibilidade e motricidade facial. Dessa forma, o acometimento dos filamentos nervosos sensitivos acarretam na neuralgia do trigêmeo (NT) que é caracterizada por crises de dores faciais intensas de graus variados que ocorrem no dermatomo do nervo trigêmeo. Tal enfermidade de origem multifatorial afeta a qualidade dos pacientes, podendo causar dificuldades de falar, mastigar, além de propiciar irritabilidade e depressão. Este estudo tem como objetivo analisar de forma geral o aspecto clínico e neurológico da neuralgia do trigêmeo, ressaltando a implicação na vida do paciente. Nesse viés, a revisão bibliográfica consiste em uma busca de

dados online em plataformas como como Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (Scielo) entre outras, sendo selecionados quinze artigos compreendidos entre o período de 2015 a 2020. Entende-se que essa patologia cursa com uma dor intensa, de curta duração e paroxística, geralmente de modo unilateral e ipsilateral, que é desencadeada por estímulos sensoriais em regiões faciais específicas, denominados de zonas de gatilho. A NT pode ser causada por processos infecciosos, compressão vascular ou tumoral ou motivo genético, sendo classificada em idiopática, clássica ou secundária. No que se refere à terapêutica pode ser adotado o tratamento farmacológico, associado a outros tipos de métodos como neuromodulação e terapias subdermais, ou cirurgia, enfatizando que o psicológico do paciente sempre deve ser levado em consideração. A NT interfere em diversos aspectos na vida dos enfermos, nessa perspectiva, nota-se a importância de um diagnóstico precoce, tendo atenção a história clínica do paciente e aos diagnósticos diferenciais. O tratamento deve visar o aspecto biológico da doença e o psicológico do paciente, com a finalidade de reduzir a dor, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Dor facial, Qualidade de vida, Neuralgia do trigêmeo.

TRIGEMINE NEURALGY ITS CHARACTERISTICS AND IMPLICATIONS IN THE PATIENT'S LIFE

ABSTRACT: The trigeminal nerve is the fifth cranial nerve pair consisting of three branches, ophthalmic, maxillary and mandibular, which are responsible for facial sensitivity and motor function. Thus, the involvement of sensitive nervous filaments leads to trigeminal neuralgia (NT), which is characterized by intense facial pain crises of varying degrees that occur in the dermatome of the trigeminal nerve. Such a multifactorial disease affects the quality of patients and can cause difficulties in speaking, chewing, in addition to causing irritability and depression. This study aims to analyze in general the clinical and neurological aspect of trigeminal neuralgia, highlighting the implication in the patient's life. Accordingly, the bibliographic review consists of a search for online data on platforms such as Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (Scielo) among others, with fifteen articles selected between the period 2015 to 2020. It is understood that this pathology leads to intense, short-lived and paroxysmal pain, usually unilaterally and ipsilaterally, which is triggered by sensory stimuli in specific facial regions, called trigger zones. NT can be caused by infectious processes, vascular or tumor compression or a genetic reason, being classified into idiopathic, classic or secondary. With regard to therapy, pharmacological treatment can be adopted, associated with other types of methods such as neuromodulation and subdermal therapies, or surgery, emphasizing that the patient's psychological should always be taken into consideration. NT interferes in several aspects in the patients' lives, in this perspective, the importance of an early diagnosis is noted, paying attention to the patient's clinical history and differential diagnoses. Treatment should target the biological aspect of the disease and the psychological aspect of the patient, in order to reduce pain, providing a better quality of life.

KEYWORDS: Facial pain, Quality of life, Trigeminal neuralgia.

1 | INTRODUÇÃO

O nervo trigêmeo, ou quinto par de nervo craniano, é formado por três ramificações, as quais são oftálmica, maxilar e mandibular, de modo que em conjunto são responsáveis pela sensibilidade e motricidade da face. Logo, dores faciais sejam esporádicas ou constantes podem indicar o acometimento do nervo trigêmeo, resultando em um quadro de neuralgia do trigêmeo (NT). A neuralgia trigeminal é caracterizada, portanto, por crises de dores faciais lancinantes que acontecem no dermatomo do nervo em questão. É importante frisar que essa patologia pode se manifestar de duas formas, de forma típica que é quando a dor ocorre de maneira esporádica e de modo intenso em queimação, durando cada incidente até dois segundos, ou de forma atípica que é definida por uma dor constante, ardente e perfurante (JONES et al., 2019).

Em relação a epidemiologia dessa doença é necessário pontuar que a neuralgia do trigêmeo acomete cerca de quatro a treze indivíduos por cem mil anualmente, com prevalência de menos de 0,02% na população em geral, embora essa incidência seja baixa, trata-se da síndrome de dor facial mais comum. Sobre essa enfermidade, a dor

facial, por conseguinte, é a manifestação clínica característica, no entanto pode apresentar graus variados e afetar distintos ramos do nervo trigêmeo, apesar de comumente atingirem os ramos maxilar e mandibular dos pacientes (JONES et., 2019).

Nesse contexto é importante salientar que a neuralgia trigeminal é de ordem multifatorial, podendo ser decorrente de processos infecciosos, invasivos em região facial, compressão vascular ou tumoral, genéticas como também doenças autoimunes como a esclerose múltipla (SABINO; FILHO, 2018).

É necessário pontuar que a neuralgia do trigêmeo é atribuída a uma dor intensa de curta duração intermitente, tal dor é descrita como “*latejante, em queimação, em forma de choque, agulhada ou facada*”. Tal enfermidade cursa com impacto na vida dos pacientes, uma vez que a dor intensa dificulta a fala, a mastigação e a higiene, como também pode proporcionar a irritabilidade e a depressão (SABINO; FILHO, 2018).

2 | OBJETIVO

Essa revisão de literatura tem como objetivo analisar de forma geral o aspecto o aspecto clínico e neurológico da neuralgia do trigêmeo, ressaltando sua etiologia, avaliação, diagnóstico, tratamento e implicação na vida do paciente.

3 | METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica consiste em uma busca de dados online em plataformas como como Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, Public/ Publisher Medline (PubMed). Sendo assim, foram utilizados como descritores: neuralgia do trigêmeo, nervo trigêmeo, diagnóstico da neuralgia do trigêmeo.

Os artigos foram selecionados com base na data de publicação, dessa forma, a revisão foi construída baseada em quinze artigos compreendidos entre o período de 2015 a 2020. As informações obtidas foram analisadas e discutidas com objetivo de enfatizar o aspecto clínico e neurológico da neuralgia do trigêmeo.

Entre os artigos selecionados foi realizada uma pesquisa sobre as principais características dolorosas da neuralgia do trigêmeo com a finalidade de ressaltar esses aspectos de forma a facilitar um futuro diagnóstico.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que se refere ao aspecto anatômico, o quinto nervo craniano é compreendido como um nervo misto por apresentar uma raiz sensitiva e uma raiz menor motora. A parte sensitiva é encarregada da função de sensibilidade proprioceptiva e exteroceptiva, dessa forma, a neuralgia do trigêmeo ocorre por uma disfunção dos filamentos nervosos sensitivos.

A dor é motivada pelo estímulo sensorial em regiões faciais específicas denominadas de zona de gatilho, sendo esses estímulos táteis ou ações como mastigar e conversar. Assim, essa patologia cursa com uma dor intensa, de curta duração e paroxística, geralmente de modo unilateral e ipsilateral, contudo, existe a ocorrência de modo bilateral apresenta os sintomas de modo independente (SABINO; FILHO, 2018).

A neuralgia do trigêmeo é regularmente confundida com dor dentária, acarretando na realização de procedimentos equivocados, como raios-x da mandíbula, ou em procedimentos mais invasivos e desnecessários como a extração dentária. Dessa forma, para o diagnóstico mais conciso dessa neuralgia é fundamental analisar criticamente a descrição clínica realizada pelo paciente, tornando-se necessário, assim, esclarecer ao doente as características da dor (CRUCCU, 2017). Sob tal ótica, para se obter a história clínica da patologia mais verídica, deve-se atentar em relação ao período que a dor iniciou e se anteriormente ou coincidentemente ao momento da dor há lesões cutâneas de herpes zóster nas áreas faciais de controle do nervo trigêmeo, uma vez que a dor pode ser em consequência de uma neuropatia trigeminal dolorosa provocada pelo vírus da herpes. Soma-se a isso, ainda não existem testes laboratoriais ou de diagnósticos irrefutáveis para definir a neuralgia do trigêmeo (MAARBJERG et al., 2017). Frisa-se, todavia, que a ressonância magnética pode ser utilizada para investigar a etiologia da NT, posto que nenhuma sintomatologia pode excluir a forma secundária dessa doença (BENDTSENA et al., 2019).

Os diagnósticos para que sejam corretos devem levar em observação as variantes fenotípicas da doença, típica ou atípica, os sintomas, os quais se relacionam com as distintas etiologias, como neuralgia primária, secundária ou idiopática. Além do mais, as características da dor precisam ser averiguadas, com intuito de identificar os mecanismos fisiopatológicos, que podem ser centrais ou periféricos. Essas questões são significativas para direcionar investigações adicionais e para determinar o curso do tratamento, o qual pode ser farmacológico ou cirúrgico (CRUCCU, 2017).

A neuralgia trigeminal de acordo com a etiologia pode ser classificada em idiopática, ou seja, sem causa aparente, em clássica que é originada da compressão vascular da raiz do nervo trigêmeo, ou em secundária que é decorrente de uma doença neurológica, como em um tumor do ângulo cerebelopontino ou em uma esclerose múltipla. Vale salientar que qualquer fenótipo, isto é, dor paroxística ou dor contínua podem ser verificados em qualquer uma dessas categorias etiológicas. Sobre a questão do padrão de dor que normalmente acomete os indivíduos, esse é caracterizado por dores unilaterais de caráter breve e recorrentes que parecem com um choque elétrico, costumam ser abruptas no início e no término. Além disso, essas dores são limitadas as ramificações do nervo trigêmeo e podem ser acarretadas por estímulos sensoriais ou movimentação mecânica (CRUCCU, 2017).

Em relação as zonas de gatilho, essas são mais observadas na região nasal e perioral, sendo de tamanhos variáveis e sempre desencadeadas por um toque ou

movimento muscular. Destaca-se ainda que os doentes pontuam o ato de falar e mastigar como as principais ações de gatilho que culminam com a dor (STEFANO et al., 2018)

A neuralgia do nervo trigêmeo ainda apresenta alguns aspectos, como a fisiopatologia, a etiologia, a genética e o tratamento que necessitam ser melhor investigadas. Logo, percebe-se que novas pesquisas devem focar, por exemplo, nos fatores de risco, no desenvolvimento de novos medicamentos e na apuração da efetividade da neuroestimulação e da toxina botulínica, juntamente, com os fármacos já existentes (MAARBJERG et al., 2017).

A neuralgia do trigêmeo trata-se de uma das síndromes de dores faciais mais implacáveis, afetando por conseguinte a qualidade de vida dos indivíduos. Nesse sentido, a terapia farmacológica surge como uma estratégia inicial para o tratamento dessa doença, sendo a carbamazepina o fármaco com maior eficácia. Ressalta-se que quando os medicamentos não são suficientes para aliviar os sintomas dos pacientes, a cirurgia, tanto aberta quanto a percutânea minimamente invasiva são procedimentos que devem ser considerados. Além disso, técnicas novas como a aplicação de radiofrequência podem tornar a terapêutica mais efetiva (MONTEROA; CARNEREROC, 2016). Acrescenta-se ainda que em casos de dores agudas muito acentuadas, o tratamento hospitalar com o uso de fármacos antiepiléticos, reidratação e infusão intravenosa de lidocaína ou de fosfenitoína são estratégias terapêuticas que podem ser adotadas (BENDTSENA et al., 2019).

Nesse contexto, nota-se que a preferência do tratamento para dor neuropática é a base de anticonvulsivantes, sendo necessário uma prova terapêutica de pelo menos quatro semanas com ajuste de dose gradual com a finalidade de adequar a quantidade administrada para cada indivíduo (ZAKKA; JACOBSEN-TEIXEIRA, 2020). Ademais, a radiocirurgia por Gamma Knife (GKRS) é uma terapêutica viável para a neuralgia trigeminal quando indicada no início do tratamento (CONSTANZO et al., 2018).

Outra intervenção é a acupuntura, o estudo realizado por Edwards e Shaw (2020) constatou que essa metodologia em comparação com a cirurgia e com o tratamento farmacológico é menos estressante para o paciente e com o custo menor, de modo que propicia uma significativa eficácia em relação a neuralgia do trigêmeo.

No que se refere a procedimentos cirúrgicos a descompressão microvascular para NT é um procedimento clássico em que oferece para cada 9 em 10 pacientes o “*alívio da dor logo após a descompressão*”. Entretanto, após 5 anos a taxa diminui para cerca de 7 em cada 10 pacientes (FELLER et al., 2017).

Vale pontuar que quando os tratamentos clássicos não são eficazes, abordagens multimodais, como o uso da neuromodulação, terapias subdermais, devem ser adotadas para minimizar a dor crônica intratável que alguns pacientes apresentam. Nessa perspectiva, os aspectos neuropsicológicos durante tal conduta precisam ser analisados e o pacientes têm que ser sempre o foco da ação multidisciplinar da equipe de cura primária, com a

finalidade de proporcionar ao doente a melhor qualidade de vida no cenário em que se encontra (SPINA et al., 2017).

O diagnóstico da NT é essencialmente clínico e confirmado quando o paciente apresenta dor intermitente facial unilateral, geralmente, na extensão de uma ou mais divisões do quinto nervo sem irradiações. Além disso, a dor deve apresentar forte intensidade, frações de tempo até dois minutos e “*uma sensação de eletricidade, facada ou tiro*” como também pode ser desencadeada por “*estímulos inofensivos*” na área de alcance do nervo trigêmeo (VARGAS et al., 2020).

A pesquisa sobre as principais características dolorosas da NT realizada entre os artigos base da construção dessa revisão de literatura, representada pela tabela 1, constatou que 53,3% consideram a dor como paroxística e majoritariamente unilateral e 26,6% como súbita. Já no que se refere as principais aspectos da dor foram encontrados os seguintes atributos: sensação de choque elétrico (12 artigos), queimação (5 artigos), lancinante e percepção de facada (5 artigos). Outras características que foram representadas em menos de quatro artigos foram: tiro, latejante, ardor, agulhadas entre outras características. Outrossim, cinco referências classificam a dor como de intensidade forte e 4 artigos como de curta duração.

Características dolorosas da NT	Quantidade de artigo que apresenta determinada característica
Dor unilateral	8
Dor de curta duração	4
Dor hiperalge	1
Dor intensa	5
Dor paroxística	8
Dor súbita	4
Sensação de ardor	2
Sensação de agulhadas	1
Sensação de apunhalada	1
Sensação de choque elétrico	12
Sensação de facada	5
Sensação de ferroadada	1
Sensação de tiro	3
Sensação lancinante	5
Sensação latejante	1
Sensação de queimação	5

Tabela 1 - Características dolorosas de Neuralgia do trigêmeo apresentadas nos artigos de base

É válido ressaltar que não é somente essa enfermidade que cursa com dores orofaciais, mas também outras patologias, como odontalgias, portanto, torna-se necessário a atenção aos diagnósticos diferenciais. Assim, uma dor quando desencadeada a partir do ato da mastigação, podendo ser contínua ou não, com duração prolongada e que anticonvulsivos não melhoram remete a odontalgias. Nessa perspectiva, diferenciar as patologias é de extrema importância, a fim de evitar tratamentos invasivos, não invasivos ou desnecessários (QUEIROZ, 2018).

Percebe-se que a neuralgia do trigêmeo afeta execução diária de atividades dos indivíduos e sua qualidade de vida, isso ocorre porque a dor causa impactos no bem-estar, no sono, no humor e no estado geral de saúde do indivíduo, a exemplo, ataques graves de dor podem resultar na incapacidade de falar ou comer. Sendo assim, a neuralgia do trigêmeo interfere no estado psicológico do indivíduo, pois existe o medo constante de que a dor possa retornar a qualquer momento, logo a depressão acaba sendo comum entre os doentes (OBERMANN, 2019).

5 | CONCLUSÃO

Diante do exposto, nota-se que a neuralgia do trigêmeo cursa com uma dor intensa, intermitente e de curta duração que interfere em diversos aspectos na vida dos enfermos, tais como bem estar, humor, sono e no estado geral de saúde. Nessa perspectiva, nota-se a importância de um diagnóstico precoce, levando em consideração a história clínica do paciente, tendo atenção aos diagnósticos diferenciais. Isto posto, uma vez que a patologia é diagnosticada, o tratamento deve visar não somente tratar o aspecto biológico da doença, como também o psicológico do paciente, com a finalidade de proporcionar diminuição da dor, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida.

Ressalta-se, no entanto, que ainda existem conteúdos referentes a neuralgia do trigêmeo que precisam ser mais bem investigados tais como a fisiopatologia, a etiologia, a genética e o tratamento. Visto que por meio de estudos mais conclusivos em relação a esses aspectos, não somente as características da doença seriam melhores compreendidas como também poderiam proporcionar um tratamento mais efetivo, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BENDTSEN, L. et al. **European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia.** European journal of neurology, v. 26, n. 6, p. 831-849, 2019.

2. BUCKCANAN, A et al. **Neuralgia del Trigémimo.** Med. perna. Costa Rica, Heredia, v. 37, n. 1, p. 130-137, 2020.

3. CONSTANZO, F. et al. **Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: first case series from Latin America.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 77, n. 4, p. 232-238, 2019.
4. CRUCCU, G. **Trigeminal Neuralgia.** *Selected Topics in Outpatient Neurology*, v.23, n. 2, p.396-420, 2017.
5. EDWARDS, J. W.; SHAW, V. **Acupuncture in the management of trigeminal neuralgia.** *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*, 2020.
6. FELLER, L et al. **Postherpetic Neuralgia and Trigeminal Neuralgia.** *Pain research and treatment*, 2017.
7. JONES, M et al. **A Comprehensive Review of Trigeminal Neuralgia.** *Curr Pain Headache Reports*, 2019.
8. MAARBJERG, S et al. **Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment Stine.** *Cephalalgia*, v. 37, n.7, p.648-657, 2017.
9. MONTEROA, A; CARNEREROC, S. **Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino.** *SEMERGEN- Medicina da Família*, v. 42, n. 4, p. 244-253, 2015.
10. OBERMANN, M. **Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia.** *F1000Reserarch*, 2019.
11. QUEIROZ E. **Sistema Canabinoide: Um Possível Caminho para o Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia. Belo Horizonte, p. 81. 2018.
12. SABINO, J; FILHO A. **Neuralgia trigeminal: um breve referencial teórico.** *Ciências biológicas da Saúde*, v. 3, n. 3, p. 83-92, 2018.
13. SPINA, A et al. **Trigeminal Neuralgia: Toward a Multimodal Approach.** *World Neurosurgery*, v. 103, p. 220-230, 2017.
14. STEFANO, G et al. **Triggering trigeminal neuralgia.** *Cephalalgia*, v. 38, n. 6, p.1049-1056, 2018.
15. ZAKKA, T; JACOBSEN-TEIXEIRA, M. **Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento.** *Medicina Interna de México*, v. 36, 2020.

O PAPEL DA RADIOTERAPIA NO PROGNÓSTICO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER COLORRETAL

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 21/11/2020

Leandro Moreira da Costa

Faculdade Evangélica de Ceres (FECER)
Ceres – Goiás, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2293988987601781>
<https://orcid.org/0000-0001-7094-9199>

Rodrigo Henrique da Silva

Faculdade Evangélica de Ceres (FECER)
Ceres – Goiás, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6325545098494181>

Vera Aparecida Saddi

Universidade Federal de Goiás (UFG),
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Faculdade de Medicina (FM), Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO), Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde (MCAS)
Goânia - GO, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7496804650895441>
<https://orcid.org/0000-0001-9949-9988>

Larisse Silva Dalla Libera

Faculdade Evangélica de Ceres (FECER),
Universidade Federal de Goiás (UFG),
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e Faculdade de Medicina (FM)
Goânia - GO, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7309881045439522>
<http://orcid.org/0000-0003-3437-7458>

RESUMO: Introdução: O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete o intestino grosso, reto e ânus e representa em uma escala global a segunda maior causa de mortes entre os outros cânceres. A radioterapia em pacientes com câncer colorretal reduz as taxas de recidiva local e pode melhorar a sobrevida do paciente. No entanto, a radiação ionizante que é utilizada pode ter efeitos nocivos à saúde, como reações na pele, perda de pelos, alteração do ritmo intestinal, dentre outros, tanto a curto quanto a longo prazo. **Objetivo:** Conhecer o papel da radioterapia no tratamento e prognóstico do câncer colorretal. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional transversal de levantamento de dados, em que foram avaliadas informações em prontuários de 151 pacientes que foram submetidos a tratamentos radioterápico, quimioterápico e/ou cirúrgico e que apresentavam estadiamento clínico. Para análise estatística foram realizadas análises descritivas, X^2 e teste de *fisher*, com o $p < 0,05$ significativo. O *Odds ratio* e Intervalo de confiança foram observados. **Resultados e discussão:** Do grupo de indivíduos que foram submetidos à radioterapia, 58,1% apresentavam o tamanho do tumor menor, já o grupo que não recebeu radioterapia, apresentou 50% de indivíduos com tamanho do tumor menor. Todos os pacientes tratados com radioterapia também foram submetidos à quimioterapia. A sobrevida dos pacientes submetidos à radioterapia foi maior quando comparada à sobrevida dos pacientes tratados com outras modalidades. **Conclusão:** A radioterapia como tratamento do câncer colorretal tem papel fundamental para melhora do prognóstico dos indivíduos acometidos por

esta patologia. Quando aplicada no estágio correto, melhora significativamente o prognóstico do indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal, Prognóstico, Radioterapia.

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN PROGNOSIS OF INDIVIDUALS WITH COLORECTAL CANCER

ABSTRACT: Introduction: Colorectal cancer is a tumor that affects the large intestine, rectum and anus and represents on a global scale the second leading cause of death among other cancers. Radiotherapy in colorectal cancer patients reduces local recurrence rates and may improve patient survival. However, the ionizing radiation that is used can have harmful health effects, such as skin reactions, hair loss, altered intestinal rhythm, among others, both in the short and long term. **Objective:** To know the role of radiotherapy in the treatment and prognosis of colorectal cancer. **Methodology:** This is a cross-sectional observational study, which evaluated information in medical records of 151 patients who underwent radiotherapy, chemotherapy and/or surgical treatment and presented clinical staging. For statistical analysis, descriptive analyzes, X^2 and *fisher's* test were performed, with $p < 0.05$ significant. Odds ratio and Confidence Interval were observed. **Results and discussion:** Of the group that underwent radiotherapy, 58.1% had the smallest tumor size, while the group that did not receive radiotherapy had 50% of the smallest tumor size. All patients treated with radiotherapy also underwent chemotherapy. The survival of patients undergoing radiotherapy was higher compared to the survival of patients treated with other modalities. **Conclusion:** Radiotherapy as a treatment for colorectal cancer plays a fundamental role in improving the prognosis of individuals with this disease. When applied at the correct stage, it significantly improves the individual's prognosis.

KEYWORDS: Colorectal Neoplasm, Prognosis, Radiotherapy.

11 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia que acomete as porções do intestino grosso (cólon, reto e ânus) (MENEZES et al., 2016). Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (2018), O CCR como um todo (Classificação Internacional de Doenças (CID) C18-21) representa em uma escala global a terceira neoplasia mais incidente entre os cânceres, com um número estimado de mortes em torno de 880.792 casos no ano de 2018. Nos Estados Unidos, o CCR representa a quarta neoplasia mais incidente entre os cânceres (145.600 novos casos) e a segunda causa de morte por câncer (51.020 casos), sendo a sobrevida para o CCR em torno de 64,4% (SEER, 2019). No Brasil a incidência do CCR em 2018 foi de 36.360 casos, sendo 18.980 em mulheres e 17.380 em homens (BRASIL, 2018).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCR são obesidade, má alimentação, ingestão de carnes processadas e o consumo excessivo de carne vermelha (ZANDONÁ et al., 2011). Outros fatores associados à maior possibilidade de

desenvolvimento da neoplasia são histórico pessoal de câncer de ovário, útero, mama e/ou intestino, histórico familiar de câncer de intestino, além de etilismo e tabagismo (DIAS; GOLLNER; TEIXEIRA, 2007). Pacientes acometidos por doenças inflamatórias do intestino, como doença de Crohn e retocolite ulcerativa crônica, bem como doenças hereditárias como câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) e polipose adenomatosa familiar (FAP) também têm maior risco de desenvolver o CCR (BRASIL, 2018).

O CCR tem como métodos de diagnóstico exames laboratoriais e de imagem como a retossigmoidoscopia e colonoscopia e o tratamento é baseado no estadiamento do tumor, determinado pela avaliação da extensão de penetração da parede intestinal, presença ou ausência de metástases nos linfonodos ou metástases para órgãos a distância (CORDEIRO et al., 2001; MURAD, 2013; SOUZA, 2016).

Existem várias modalidades de tratamento para o CCR, como a cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), que podem ser usadas associadas ou isoladas. Tanto a QT como a RT podem ser utilizadas como tratamento para redução da massa tumoral antes da remoção cirúrgica (tratamento neoadjuvante). A RT é uma modalidade de tratamento em que se emprega raios-x de alta energia acelerados linearmente com intuito de cessar a atividade e crescimento de células tumorais, aplicando-se uma dose pré-calculada de radiação, causando o menor dano possível às células normais circunvizinhas. Portanto, pode-se afirmar que grande parte dos indivíduos diagnosticados com câncer, realizam seu tratamento baseado em RT ou combinando esta com outras modalidades de tratamento (SULTAN, 2006; SILVA; ERRANTE, 2016).

A RT em pacientes com CCR reduz as taxas de recidiva local e pode melhorar a sobrevida do paciente. No entanto, a radiação ionizante que é utilizada pode ter efeitos colaterais negativos, como reações na pele, perda de pelos, alteração do ritmo intestinal, dentre outros, tanto a curto quanto a longo prazo. O ganho deve, portanto, ser balanceado contra possíveis eventos adversos. Para avaliar corretamente quando a RT é exequível, é importante conhecer a extensão de todos os tumores e os efeitos colaterais que podem ocorrer (SOUZA, 2016; MARTLING et al., 2016).

A RT neoadjuvante no tratamento do CCR, isolada ou combinada à quimioterapia, é bastante empregada, especialmente em tumores de reto médio e baixo, estagio clínico T3/T4 e/ou N1/N2. As maiores vantagens da abordagem neoadjuvante incluem diminuição de implante de células tumorais durante o procedimento cirúrgico; toxicidade aguda menor comparado à RT adjuvante; sensibilidade das células tumorais maior à RT em virtude de um melhor suprimento de oxigênio; possibilidade de transformar tumores irresssecáveis em ressecáveis e aumento das chances de preservação esfinteriana nos tumores de reto baixo. A principal desvantagem da RT neoadjuvante é a sua eventual administração desnecessária a pacientes portadores de tumores iniciais (T1/2 N0) (ROSSI et al., 2005).

Terapias adicionais como a radioterapia, podem beneficiar os indivíduos com CCR, principalmente quando bem aplicadas (PINTO, 2010). No entanto, poucos trabalhos

demonstram o papel da RT no tratamento do câncer colorretal, principalmente ao avaliar seu impacto no prognóstico dos indivíduos com CCR. Desta forma, este estudo tem por objetivo investigar o papel da radioterapia no tratamento e prognóstico de pacientes diagnosticados com câncer colorretal em um centro de referência no tratamento do câncer.

2 | METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um estudo observacional transversal de levantamento de dados, em que foram coletados dados de 231 indivíduos com diagnóstico confirmado para câncer colorretal, a partir dos dados fornecidos em prontuários e laudos, realizado em um Hospital de referência no tratamento do câncer no Centro-Oeste do Brasil.

2.2 Coleta dos dados

As informações dos prontuários contidos em banco de dados foram selecionadas e revisadas por dois pesquisadores de maneira independente, e depois comparados para análise. Divergências de informações foram sanadas por um terceiro pesquisador.

As características sociais demográficas coletadas incluíram: gênero do paciente (feminino ou masculino); idade expressa em anos completos, por ocasião do diagnóstico do câncer; sexo; etnia; estado civil do paciente; procedência (residente na capital goiana, região de Goiás ou outros estados); hábitos como tabagismo e etilismo.

As características clinicopatológicas coletadas incluíram: localização do tumor (cólon e reto); tratamento dado ao paciente (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia); estadiamento do tumor ou TNM (avaliação do tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos regionais e metástases à distância) como recomendação da AJCC; sobrevida global (intervalo de tempo entre o diagnóstico e a última visita do paciente ou última informação obtida sobre o mesmo).

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Inicialmente, uma lista com 231 pacientes diagnosticados com cânceres de cólon e reto no período de 2008 a 2009 foi consultada. Após revisão clínica patológica e aplicação dos critérios de inclusão, 151 casos de cânceres colorretais foram incluídos no trabalho. Uma descrição dos critérios de exclusão dos casos é apresentada na figura 1.

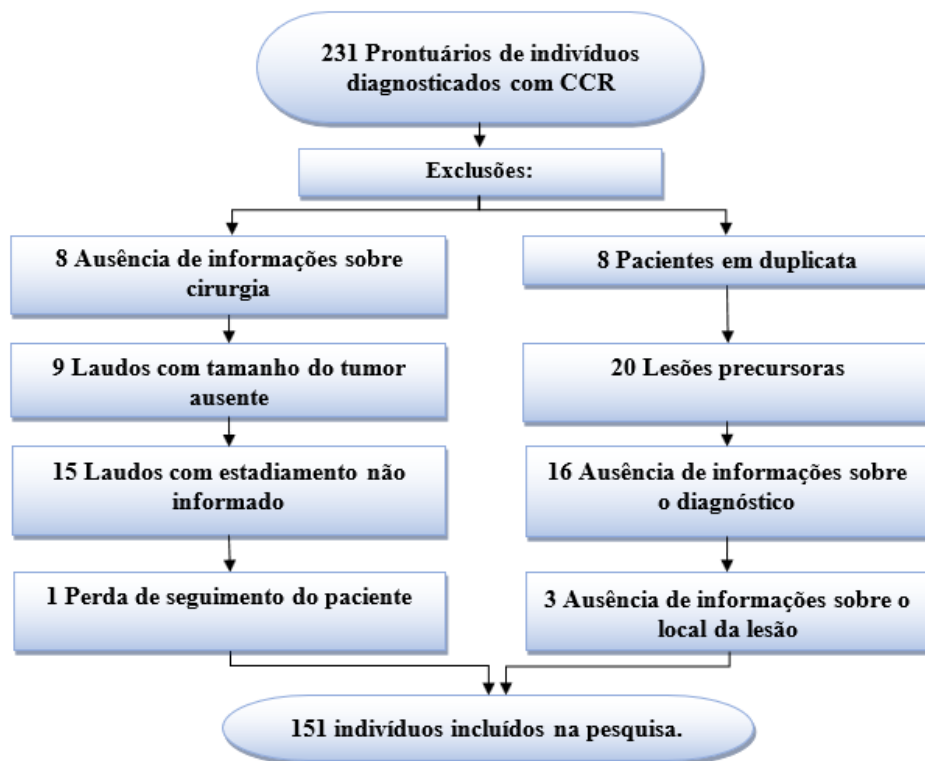


Figura 1. Fluxograma de seleção dos casos excluídos na pesquisa.

Foram incluídos indivíduos que apresentaram diagnóstico de câncer de cólon ou reto, com dados clínico-patológicos disponíveis nos prontuários. Foram excluídos os casos cujo sítio primário do tumor no cólon ou reto não foram confirmados.

2.4 Armazenamento de dados e Análise estatística

Os dados foram associados com o uso do tratamento radioterápico, dados estes que foram categorizados em idade, sexo, etnia, realização do tratamento quimioterápico, realização do tratamento cirúrgico, local da lesão, tabagismo, etilismo, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, metástases, estadiamento e sobrevida.

Todos os dados foram codificados e armazenados como banco de dados no Microsoft Excel, versão 2016. Os resultados foram analisados por meio do programa estatístico IBM SPSS *Statistics* v.20. A análise da associação entre as variáveis qualitativas foi feita utilizando o teste do χ^2 (qui-quadrado) ou teste exato de *fisher*. Para idade do grupo foi calculada a média e o desvio padrão. O odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) 95% também foi avaliado. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

2.5 Aspectos éticos

Este estudo faz parte de um projeto maior, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG) sob número consolidado 1.856.467.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como na maioria das neoplasias, a incidência e a mortalidade do CCR aumentam gradativamente com a idade, independente do sexo (ROSSI, et al., 2005). Neste estudo, houve um maior número de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos (68,2%), sendo notório a faixa predominante entre 61 e 70 anos (22,5%). Agrupando-se os pacientes com idades mais jovens, 31,8% apresentaram idade até 50 anos. A idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (desvio padrão 15,7). A maioria dos casos foram de indivíduos do gênero feminino (55,6%) (Tabela 1).

Variável	N	%
Idade		
≤50	48	31,8
>50	103	68,2
Total	151	100
Sexo		
Feminino	84	55,63
Masculino	67	44,37
Total	151	100
Etnia		
Branco	93	61,59
Pardo	55	36,42
Negro	3	1,99
Total	151	100
Estado Civil		
Solteiro	64	42,38
União estável	87	57,62
Total	151	100
Procedência		
Capital	48	31,79
Região de Goiás	100	66,23
Outros Estados	3	1,99
Total	151	100

Tabagismo		
Sim	30	19,87
Não	107	70,86
N.I.	14	9,27
Total	151	100
Etilismo		
Sim	114	75,50
Não	23	15,23
N.I.	14	9,27
Total	151	100
*N.I.: Não Informado		
Variação de idades	(18-92)	
Mediana das idades	60	
Desvio Padrão	15,71	

Tabela 1. Dados sociodemográficos de 151 indivíduo com CCR(N=151), 2019

Os estadiamentos T3 (45%), N0 (51,7%) e M0 (89,4%) predominaram e o estadiamento clínico geral da maioria dos pacientes foi o estágio I (29,8%). Houve um total de 51 (33,8%) óbitos, e 100 (66,2%) pacientes permaneceram vivos com ou sem a doença (Tabela 2).

Variável	N	(%)
Tamanho do tumor		
T1	16	10,60
T2	61	40,40
T3	68	45,03
T4	4	2,65
Tis	2	1,32
Total	151	100
Comprometimento linfonodal		
NX	2	1,32
N0	78	51,66
N1	44	29,14
N2	27	17,88
Total	151	100
Metástase a distância		
M0	135	89,40
M1a	10	6,62
M1b	6	3,97

Total	151	100
Estadiamento		
0	2	1,32
I	45	29,80
IIA	28	18,54
IIIA	22	14,57
IIIB	37	24,50
IIIC	1	0,66
IVA	10	6,62
IVB	6	3,97
Total	151	100
Óbito registrado		
Sim	51	33,77
Não	100	66,23
Total	151	100

Tabela 2. Dados clínico-patológicos de 151 indivíduo com CCR (N=151), 2019

Metástases a distância ocorreram em 10,6% dos casos, sendo o fígado (2%) e o intestino delgado (2%) os órgãos mais acometidos. Outros órgãos incluindo a parede abdominal (1,3%), bexiga (0,7%), apêndice cecal (0,7%), colo do útero (0,7%), omento (0,7%); baço e estômago (0,7%) além de linfonodos do mesentério (0,7%) e anais (0,7%) também apresentaram invasão tumoral. Por ser um câncer com alta prevalência o tratamento do CCR é muito amplo e envolve várias especialidades médicas e biomédicas, contudo, sua aplicação exige a avaliação prognóstica do paciente. Além disso, modalidades de tratamento mais invasivas e intensas, como a cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia e radioterapia, podem ser usadas associadas e isoladas (SILVA; ERRANTE, 2016).

Neste trabalho a associação da radioterapia foi investigada em relação aos aspectos sociodemográficos e clinicopatológicos (tabela 3).

Variável	Sim	(%)	Não	(%)	P	OR (IC 95%)
Idade						
≤50	12	27,9	36	33,3	0,56	0,77 (0,36-1,68)
>50	31	72,1	72	66,7		
Sexo						
Feminino	20	46,5	64	59,3	0,20	0,60 (0,29-1,22)
Masculino	23	53,5	44	40,7		

Etnia						
Branco	24	55,8	69	63,9		
Pardo	17	39,5	38	35,2	0,36	0,71 (0,35-1,46)
Negro	2	4,7	1	0,9		
Quimioterapia						
Sim	43	100,0	50	46,3	0,00*	2,16 (1,76-2,65)
Não	0	0,0	58	53,7		
Cirurgia						
Sim	39	90,7	105	97,2	0,10	0,28 (0,06-1,30)
Não	4	9,3	7	2,8		
Local da Lesão						
Cólon	7	16,3	63	58,3	0,00*	0,14 (0,06-0,34)
Reto	36	83,7	45	41,7		
Tabagismo						
Sim	12	27,9	18	16,7		
Não	29	67,4	78	72,2	0,18	1,79 (0,77-4,18)
N.I.	2	4,7	12	11,1		
Etilismo						
Sim	6	14,0	17	17,7		
Não	35	81,4	79	82,3	0,80	0,80 (0,29-2,19)
N.I.	2	4,7	12	11,1		
Tamanho do Tumor						
Tis-T2	25	58,1	54	50,0	0,47	1,39 (0,68-2,83)
T3-T4	18	41,9	54	50,0		
Comprometimento Linfonodal						
Nx-N0	19	44,2	61	56,5	0,21	0,61 (0,30-1,24)
N1-N2	24	55,8	47	43,5		
Metástases						
M0	40	93,0	95	88,0	0,56	1,82 (0,49-6,75)
M1	3	7,0	13	12,0		
Estadiamento						
0-II	19	44,2	56	51,9	0,47	0,73 (0,36-1,50)
III-IV	24	55,8	52	48,1		
Sobrevida						
Vivo	30	69,8	70	64,8	0,70	1,25 (0,58-2,68)
Óbito	13	30,2	38	35,2		

*N.I.: Não Informado

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com câncer colorretal, de acordo com o uso do tratamento radioterápico e variáveis analisadas (N=151), 2019

O grupo de indivíduos que foram submetidos à radioterapia apresentou o tamanho do tumor menor (58,1%), quando comparado ao grupo que não recebeu radioterapia (50%), no entanto esses dados não foram significativos ($p = 0,47$; OR 1,39; IC 95% 0,68-2,83). Não houve diferenças entre os grupos de estadiamento, mas 44,2% dos indivíduos pertencentes ao grupo submetido à RT estavam em estágio de 0 a II, enquanto 55,8% haviam sido estadiados em III a IV ($p = 0,47$; OR 0,73; IC 95% 0,36-1,50).

Todos os pacientes tratados com radioterapia também foram submetidos à quimioterapia ($p=0,00$). A combinação destes dois tratamentos pré-operatórios possui um potencial maior de diminuição do volume do tumor primário, quando comparado ao uso da RT isolada sem a participação da QT (ROSSI et al., 2005).

A QT é um tratamento que possui pequeno impacto sobre a sobrevida, no entanto reduz o risco de recidiva do tumor. (MARTLING et al., 2016). A QT pós-operatória (adjuvante) tem sido a opção de escolha para o tratamento de alguns casos de CCR, reduzindo a chance de recidiva e aumentando a sobrevida dos indivíduos acometidos. Uma vez removido cirurgicamente o tumor, há a possibilidade de a doença reincidir através de possíveis micrometástases ocultas. Portanto, a finalidade do tratamento quimioterápico adjuvante é unicamente, erradicar as micrometástases, aumentando a sobrevida e diminuindo a chance de recidiva (MACHADO; SAWADA, 2008).

A estratégia de tratamento para o câncer de cólon difere consideravelmente da do câncer retal. Existe uma percepção geral de que a radioterapia pode não ser o tratamento mais apropriado em tumores de cólon, retosuperiores e retossigmóides, dada a localização total e/ou parcialmente intraperitoneal desses segmentos do intestino. As justificativas contra o uso da radioterapia nestes segmentos incluem o aumento da mobilidade das estruturas intraperitoneais associadas à peristalse e a proximidade do intestino delgado aos volumes potenciais de radiação. O objetivo da radioterapia em tumores situados em órgãos com esse comportamento é a redução do risco de metástases à distância em vez de recorrência local, conforme preconizado pelas diretrizes de câncer de cólon (VENIGALLA et al., 2018).

A RT foi o tratamento de escolha para indivíduos que apresentaram lesões tumorais no reto (83,7%) ($p= 0,00$; OR 0,14; IC 95% 0,06-0,34). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do CCR preconizam que a RT não é indicada normalmente no tratamento adjuvante de indivíduos com câncer de cólon. Evidências sugerem que indivíduos enquadrados poderiam ser beneficiados pela irradiação em situações clínicas específicas, como na obstrução intestinal, presença de perfuração, em lesão T4 e doença residual pós-operatória. Além disso, a RT é indicada como tratamento de indivíduos com câncer retal em estágio II ou III (BRASIL, 2014).

A sobrevida dos pacientes submetidos à RT (69,8%,) foi maior quando comparada à sobrevida dos pacientes tratados com outras modalidades (64,8%) no entanto, foi insignificante nos testes de χ^2 e de *fisher* ($p= 0,70$; OR 1,25; IC 95% 0,58-2,68). De modo

geral, a estimativa de sobrevida para o CCR no ano de 2019 está em torno de 64,4% (SEER, 2019).

Em relação à idade não foram observadas diferenças nos pacientes que fizeram RT, mas 72,1% dos pacientes estavam acima dos 50 anos ($p = 0,56$; OR 0,77; IC 95% 0,36-1,68). Indivíduos com idade >50 anos e desprovidos de fatores de risco, fazem parte da população de baixo risco para o CCR. Aqueles que relatam histórico familiar de pólipos intestinais e/ou possuem antecedentes de câncer colorretal são classificados como de risco moderado.

O câncer de cólon acomete de forma similar homens e mulheres, enquanto o câncer de reto é mais frequente no sexo masculino (SÃO PAULO, 2009). Dos indivíduos submetidos à RT, houve discreta maioria por parte do grupo masculino (53,5%) do que do feminino (46,5%) ($p = 0,20$; OR 0,60; IC 95% 0,29-1,22).

Dos 151 indivíduos incluídos no estudo, 39 (25,8%) foram tratados por combinação da quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Observou-se que um maior número de pacientes realizou apenas cirurgia (38,4%). O menor índice foi ocupado por pacientes que fizeram somente quimioterapia sem associação com outro tratamento (1,3%) (Tabela 4).

Tratamento realizado	N	%
Quimioterapia + radioterapia + cirurgia	39	25,8
Somente quimioterapia + radioterapia neoadjuvante	4	2,6
Somente quimioterapia + cirurgia	48	31,8
Somente cirurgia	58	38,4
Somente quimioterapia	2	1,3

Tabela 4. Percentual de indivíduos tratados para o CCR por modalidade de tratamento (N=151), 2019.

A cirurgia constitui-se da retirada do tumor juntamente com os linfonodos adjacentes e parte do cólon ou reto acometidos. Na maioria dos casos é possível interligar novamente os segmentos sadios do cólon ou reto. Muitas vezes é necessário a execução de uma colostomia permanente ou temporária nos segmentos acometidos por tumores da porção baixa do reto (SANTOS JUNIOR, 2008). Neste sentido, observou-se, com base nas estatísticas que 90,7% dos indivíduos pertencentes ao grupo de pacientes submetidos à RT também foram tratados com cirurgia. No grupo dos indivíduos não submetidos à RT também foi observado esse alto índice de cirurgias (97,2%). Apesar da grande proporção, esses dados não foram estatisticamente significativos ($p = 0,10$; OR 0,28; IC 95% 0,06-1,30).

Foram limitações deste estudo a falta de informações específicas nos laudos e prontuários necessárias para a análise estatística. Dos dados relevantes ausentes, pode-

se citar a data do diagnóstico, local da lesão, informações sobre a realização ou não de procedimento cirúrgico, tamanho do tumor, estadiamento clínico e os últimos dados de seguimento. Além disso, por se tratar de um estudo observacional, não havia informações nos bancos de dados, sobre a dose de fracionamento da radioterapia e esquema de aplicação das doses para indivíduo com CCR. Acredita-se que dados como estes auxiliariam mais na escolha das dosagens futuras, pela análise do prognóstico dos pacientes.

São poucos os estudos que investigam o papel da radioterapia no prognóstico do paciente. O CCR é um dos tumores mais prevalentes no mundo e mesmo assim, ainda há muitas lacunas no que diz respeito ao seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Ainda é preciso aperfeiçoar as modalidades de tratamento existentes e desenvolver protocolos mais detalhados para cada estágio clínico, de forma a minimizar os efeitos adversos gerado ao paciente e aumentar a expectativa de vida pós-tratamento.

4 | CONCLUSÃO

A radioterapia no tratamento do indivíduo acometido por câncer colorretal é de suma importância para melhora do prognóstico deste. Esta modalidade de tratamento, quando aplicada no estágio correto, contribui consideravelmente para a sobrevida do indivíduo acometido por CCR.

Fatores como a idade, sexo, etnia, tabagismo e etilismo não obtiveram relevância estatística na análise conjunta à radioterapia. A quimioterapia teve relevância estatística ($p=0,00$), quando associada à radioterapia porque todos os pacientes submetidos à RT neste estudo foram submetidos prévio/posteriormente à quimioterapia. A combinação destes dois tratamentos é potencial na diminuição do volume do tumor primário, quando comparado ao uso da RT isolada sem a participação da QT.

Desta forma, o tratamento radioterápico no câncer de cólon é mais indicado em situações que objetivam a redução do risco de metástases à distância. Cumpre-se salientar que se deve observar o local da lesão previamente à indicação do tratamento, visto que a radioterapia é mais indicada em tumores de reto do que de cólon. Esse fator se dá pela proximidade do cólon aos outros órgãos pélvicos, como o ílio e por sua localização intraperitoneal. Outro fator determinante é a mobilidade do cólon, que é maior do que no reto.

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas em oncologia - carcinoma colorretal**. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf>. Acesso em 04 de março de 2019.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 – Brasil**, 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>>. Acesso em 04 de março de 2019.

CORDEIRO, F.; YAMAGUCHI, N. H.; HABR-GAMA, A.; CUTAIT, R.; REINAN R. J.; ABRAMOFF, R.; PERDICARIS, M.; MORAES, A.; QUILICI, F. A.; SUGAHARA, R.; VALÉRIO, F. **Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. Projeto Diretrizes.** Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diagnostico-estadiamento-e-tratamento-cirurgico-e-multidisciplinar-do-cancer-colorreta.pdf>. Acesso em 09 mar. 2019.

DIAS, A. P. T. P.; GOLLNER, A. M.; TEIXEIRA, M. T. B. **Câncer Colorretal Rastreamento, prevenção e controle.** rev. Juiz de Fora, v.33, n.4, p.125–131, 2007. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/67/53>>. Acesso em 25 fev. 2019.

IARC, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. **Cancer Today.** 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>>. Acesso em 04 de março de 2019.

MACHADO, S. M.; SAWADA, N. O. **Evaluation Quality of Life in Oncology Patients Submitted To Adjuvant.** Texto Contexto Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 750–757, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/17.pdf>>. Acesso em 09 nov. 2019.

MARTLING, A.; SMEDBY, K. E.; BIRGISSON, H.; OLSSON, H.; GRANATH, F.; EKBOM, A.; GLIMELIUS, B. **Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer.** Rev. Br J Surg, v.104, n.3, p.278–287, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802358>>. Acesso em 09 mar. 2019.

MENEZES, C. C. S.; FERREIRA, D. B. B.; FARO, F. B. A.; BOMFIM, M. S.; TRINDADE, L. M. D. F. **Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015.** Rev. Brasileira em Promoção da Saúde, v.29, n.2, p.172–179, 2016. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/408/40848190004.pdf>>. Acesso em 04 mar. 2019.

MURAD, L. D. **EFETOS DOS ÁCIDOS CAFEICO E 5-CAFEOILQUÍNICO SOBRE O CRESCIMENTO E CAPTAÇÃO CELULAR EM CÉLULAS DE ADENOCARCINOMA DE CÓLON HUMANO.** 2013. 119f. Dissertação (Pós-graduação em Alimentos e Nutrição) - Universidade Federal Do Estado Do Rio De Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2013. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/nutricao/ppgan_pt/dissertacoes-e-teses/efeitos-dos-acidos-cafeico-e-5-cafeoilquinico-sobre-o-crescimento-e-captacao-celular-em-celulas-de-adenocarcinoma-de-colon-humano>. Acesso em 04 mar. 2019.

PINTO, G. C. P. R. **Carcinoma colo-rectal: diagnóstico e tratamento.** 2010. 37f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Revista Portuguesa de Cirurgia, Porto, Portugal, 2010. Disponível em: <<http://www.europacoln.pt/Files/Ficheiros/PDFs/Downloads/Outros/Carcinomacolo-rectaldiagnosticoetratamento.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2019.

ROSSI, B. M. NAKAGAWA, W. T.; FERREIRA, F. O.; AGUIAR JUNIOR, S.; LOPES, A. **Câncer de Cólon, Reto e Ânus.** 1. ed. São Paulo: Lemar & Tecmedd, 2005.

SANTOS JUNIOR, J. C. M. **Câncer ano-retó-cólico: aspectos atuais IV - câncer de cólon - fatores clínicos, epidemiológicos e preventivos.** Revista Brasileira de Coloproctologia, v.28, n.3, p.378–385, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbc/v28n3/a19v28n3.pdf>> Acesso em 12 mai. 2019.

SEER, Surveillance epidemiology and end results. **Cancer Statistic.** 2019. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statistics/>>. Acesso em 04 de novembro de 2019.

SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE. Grupo Técnico de Avaliação e Informações de Saúde. **A relevância do câncer colorretal**. BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online), v. 6, n. 68, p. 1–14, 2009. Disponível em: <<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bepa/v6n68/v6n68a06.pdf>> Acesso em 25 out. 2019.

SILVA, M.; ERRANTE, P. R.; **CÂNCER COLORRETAL: FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**. Rev. UNILUS Ensino e Pesquisa, São Paulo, v.13, n.33, p.133–140, 2016. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/download/765/u2016v13n33e765>> Acesso em 25 fev. 2019.

SOUZA, R. H. S. **Dos primeiros sintomas ao início do tratamento: trajetória dos pacientes do Sistema Único de Saúde com neoplasia colorretal atendidos em Hospital Público de Curitiba**. Tese (Pós-Graduação em Medicina Interna, UFPR), v.1, n.2, p.1–90, 2016. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/41947/R%20-%20T%20-%20ROSA%20HELENA%20SILVA%20SOUZA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em 25 mai. 2019.

SULTAN, A. S. A. **Optimization of Beam Orientations in Intensity Modulated Radiation Therapy Planning**. 2006. 100f. Dissertação (Doutorado em Ciências Naturais) - Universidade Técnica de Kaiserslautern, Kaiserslautern, Alemanha, 2006. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/f670/60dc9664686a52b57257b425827d999c1c47.pdf>> Acesso em 30 mar. 2019.

VENIGALLA, S; CHOWDHRY, A. K.; WOJCIESZYNSKI, A. P.; LUKENS, N.; PLASTARAS. J. P.; METZ, J. M.; BEN-JOSEF, E.; MAHMOUD, N. N.; REISS, K. A.; SHABASON, J. E. **Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Chemoradiation versus Upfront Surgery in the Management of Recto-Sigmoid Junction Cancer**. Clin Colorectal Cancer, v.17, n.3, p.1-24, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534143/>> Acesso em 02 dez. 2019.

ZANDONÁ, B.; CARVALHO, P. C.; SCHIMEDT, J.; KOPPE, D. C.; KOSHIMIZU, R. T.; MALLMANN, A. C. M. **Prevalência de adenomas colorretais em pacientes com história familiar para câncer colorretal**. Revista Brasileira de Coloproctologia, v.31, n.2, p.147–154, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbc/v31n2/a06v31n2.pdf>> Acesso em 05 abr. 2019.

PANDEMIA DO COVID-19: ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO E OS IMPACTOS CEREBRAIS

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Beatriz Damilys Sousa da Gama

Centro Universitário São Lucas - UniSL
Porto Velho – RO
<http://lattes.cnpq.br/3371084418770294>

Kerollen Nogueira Cavalcante

Centro Universitário São Lucas - UniSL
Porto Velho – RO
<http://lattes.cnpq.br/7912426784790169>

RESUMO: Introdução: O novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), denominado de COVID-19, é um vírus de RNA de sintomatologia respiratória e gastrointestinal que em poucos meses se tornou uma pandemia e ainda é enigmático para os profissionais de saúde. Além dos sintomas descritos há relatos de acometimento neurológico, que pode ocorrer em qualquer pessoa contaminada, causando grandes impactos cerebrais e doenças neurológicas graves e mortais. **Objetivo:** Analisar os impactos cerebrais pelo novo coronavírus. **Metodologia:** Revisão de literatura do artigo “Impactos neuropatológicos do COVID-19” realizado a partir de 15 artigos do ano de 2020 elegidos para revisão. **Resultados e Discussão:** Os sintomas mais comuns do acometimento neurológico incluem redução ou perda do olfato (anosmia), perda do paladar (ageusia), dor de cabeça, tontura, sonolência e

fraqueza muscular. No entanto, há um novo perfil neurológico de pacientes jovens, sem quaisquer sintomas prévios, com acidente vascular cerebral (AVC) e COVID-19 positivo, ademais, casos de encefalite viral, meningite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda e síndrome de Guillain Barré associados ao vírus. Frente ao exposto é indispensável enfatizar que se o quadro neurológico decorrer de um AVC ou de uma encefalopatia viral poderão ocorrer déficits neurológicos definitivos, ou seja, sequelares, que podem acontecer em diferentes níveis nos pacientes após a recuperação do COVID-19. Vale ressaltar também que o comprometimento do sistema nervoso é mais comum na forma mais severa da doença e em pacientes com comorbidades significativas como hipertensão arterial e diabetes. **Conclusão:** Tendo em vista os relatos de acometimento neurológico pelo COVID-19 é necessário que os pacientes nesta pandemia sejam precisamente avaliados quanto ao sistema nervoso, o que possibilita ao profissional da saúde diagnosticar doenças precocemente e assumir conduta adequada, evitando os impactos neurológicos associados à COVID-19 e assim diminuir a morbimortalidade e as sequelas neurológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Acometimento neurológico, Coronavírus, COVID-19, Impactos cerebrais, Sistema nervoso.

COVID-19 PANDEMIC: NEUROLOGICAL ENVIRONMENT AND BRAIN IMPACTS

ABSTRACT: Introduction: The new coronavirus of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2), called COVID-19, is an RNA virus of respiratory and gastrointestinal symptoms that in a few months has become a pandemic and is still enigmatic for health professionals. Besides the symptoms described there are reports of neurological involvement, which can occur in any contaminated person, causing great brain impacts and severe and deadly neurological diseases. **Objective:** To analyze the brain impacts by the new coronavirus. **Methodology:** Literature review of the article “Neuropathological impacts of COVID-19” conducted from 15 articles of the year 2020 elected for review. **Results and Discussion:** The most common symptoms of neurological impairment include reduced or lost sense of smell (anosmia), loss of taste (ageusia), headache, dizziness, drowsiness, and muscle weakness. However, there is a new neurological profile of young patients, without any previous symptoms, with stroke and COVID-19 positive, in addition, cases of viral encephalitis, meningitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy and Guillain Barré syndrome associated with the virus. In view of the above, it is essential to emphasize that if the neurological picture is the result of a stroke or a viral encephalopathy, definitive neurological deficits may occur, i.e., sequelae, which may occur at different levels in patients after recovery from COVID-19. It is also worth mentioning that nervous system involvement is more common in the most severe form of the disease and in patients with significant comorbidities such as hypertension and diabetes. **Conclusion:** Considering the reports of neurological involvement by COVID-19, it is necessary that patients in this pandemic are precisely evaluated regarding the nervous system, which enables the health professional to diagnose diseases early and assume appropriate conduct, avoiding the neurological impacts associated with COVID-19 and thus reduce morbidity and mortality and neurological sequelae.

KEYWORDS: Neurological involvement, Coronavirus, COVID-19, Brain impacts, Nervous system.

1 | INTRODUÇÃO

O mundo em 2020 se transformou após o surgimento do novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), denominado de COVID-19, que é um vírus de RNA de fita simples. O coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) já era conhecido pela pandemia iniciada na Ásia em 2002/2003. Porém uma variação desse vírus surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, altamente semelhante ao SARS-CoV e com manifestações clínicas de uma pneumonia atípica, assim então foi denominado de SARS-CoV-2 (BRITO, SILVA, 2020).

O novo coronavírus começou a ser reconhecido por sua sintomatologia respiratória e gastrointestinal, manifestando-se como uma síndrome gripal com tosse, dor de garganta, mialgia, febre e coriza, e que por ser de fácil disseminação em poucos meses se tornou uma pandemia e enigmático para os profissionais de saúde.

Além dos sintomas descritos há relatos de acometimento neurológico, que pode ocorrer em qualquer pessoa contaminada, causando grandes impactos cerebrais e doenças

neurológicas graves e mortais. Não só doenças, mas o novo coronavírus gera sequelas envolvendo o sistema nervoso que ainda não se sabe se são reversíveis ou se continuarão por toda a vida (MATÍAS-GUIU et al., 2020).

Relatos na literatura revelam quadros de perda motora, anosmia e ageusia causados pelo COVID-19 em que alguns pacientes não retornaram a ter esses sentidos. Ademais muitos casos neurológicos graves já foram relatados como acidente vascular cerebral (AVC), encefalite viral, meningite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda e síndrome de Guillain Barré associados ao vírus (MORIGUCHI et al., 2020).

Vale ressaltar também que muitos pacientes são assintomáticos ou manifestam sintomas leves (ASADI-POOYA, SIMANI, 2020). Porém devido à grande quantidade de casos com sintomas neurológicos há a necessidade de elucidar a relação patogênica entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o sistema nervoso, assim como as manifestações e consequências desse acometimento.

2 | OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo fornecer uma breve revisão de literatura científica disponível a fim de discutir sobre os mecanismos de invasão e interação do SARS-CoV-2 com o sistema nervoso, bem como analisar os impactos cerebrais causados por esse novo coronavírus.

3 | METODOLOGIA

Neste artigo foi realizada uma revisão de literatura envolvendo o artigo “Impactos neuropatológicos do COVID-19” e os 15 artigos do ano de 2020 elegidos em sua revisão. Para isso foram realizadas pesquisas nas bases de dados Science Direct, Pubmed e Cochrane Library, utilizando como descritores Coronavirus, COVID-19, Neurological e Central Nervous System (CNS). Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem as manifestações neurológicas de provável interferência do COVID-19, em pacientes infectados. Foram excluídos artigos editoriais e comentários de especialistas.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos vírus podem acometer o sistema nervoso, causando alterações deste, atualmente o SARS-CoV-2 faz parte desses vírus. Entre as manifestações neurológicas as mais comuns incluem: cefaleia, tontura, alteração de consciência e distúrbios súbitos do olfato e paladar. Muitos desses sintomas tornaram-se sequelas em alguns pacientes acometidos pelo COVID-19 (BRITO, SILVA, 2020).

Em estudo de replicação e afinidade viral pelos tecidos do corpo humano, percebeu-se que o SARS-CoV-2 tem maior afinidade e replicação nas células neuronais do que

o SARS-CoV o que explica a maior quantidade de sintomas e sequelas neurológicas expressadas pelo novo coronavírus (CHU et al., 2020).

Em outro estudo, este sendo de série de casos, com 214 pacientes em Wuhan (China) foi possível observar que 34,6% dos pacientes apresentavam acometimento neurológico. Os sintomas mais comuns deste acometimento incluem redução ou perda do olfato (anosmia), perda do paladar (ageusia), dor de cabeça, tontura, sonolência e fraqueza muscular (MAO et al., 2020).

Ademais, há um novo perfil neurológico de pacientes jovens, sem quaisquer sintomas prévios, com acidente vascular cerebral (AVC) e COVID-19 positivo. Além disso, casos de encefalite viral, meningite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda e síndrome de Guillain Barré associados ao vírus já foram descritos, condições essas que diminuem a qualidade de vida e tempo de vida útil (MORIGUCHI et al., 2020).

Quanto à fisiopatologia da doença, sabe-se que o COVID-19 leva o paciente à um estado de hipercoagulabilidade, predispondo à trombos e ao AVC isquêmico, além da alteração da barreira hematoencefálica pelas citocinas e uma resposta imune exacerbada, o que gera um processo inflamatório e edema dos tecidos cerebrais convergindo para diversos sintomas neurológicos (WU et al., 2020).

As possibilidades que existem de invasão cerebral são as que o vírus tem uma grande afinidade pelo receptor de membrana da enzima conversora de angiotensina, que além de outros órgãos também está presente no sistema nervoso (BAIG et al., 2020).

Em outra análise, o vírus chega à via neuronal trans-sináptica pela invasão do nervo olfatório, que se origina nas cavidades nasais, atravessa a base do crânio pelo osso etmoide e atinge o cérebro, isto explicaria como esse vírus reduz o olfato, além de causar uma neuroinvasão com inúmeras consequências (BAIG et al., 2020).

Frente ao exposto é indispensável enfatizar que se o quadro neurológico decorrer de um AVC ou de uma encefalopatia viral poderão ocorrer déficits neurológicos definitivos, ou seja, sequelares, que podem acontecer em diferentes níveis nos pacientes após a recuperação do COVID-19 (ASADI-POOYA, SIMANI, 2020).

Vale ressaltar também que o comprometimento do sistema nervoso é mais comum na forma mais severa da doença e em pacientes com comorbidades significativas como hipertensão arterial e diabetes, além de ser mais grave em idosos e imunocomprometidos por já ter um déficit do sistema imune (ASADI-POOYA, SIMANI, 2020).

5 | CONCLUSÃO

Tendo em vista os relatos de acometimento cerebral pelo COVID-19 foi necessário esse estudo para enfatizar a importância da identificação precoce dos sintomas neurológicos que atingem os pacientes acometidos por essa doença, evidenciando o mecanismo fisiopatológico, as manifestações clínicas e as sequelas geradas por esse vírus.

Há necessidade dos pacientes com suspeita ou positivos para COVID-19 serem precisamente avaliados quanto ao sistema nervoso, o que possibilita ao profissional da saúde diagnosticar doenças precocemente e assumir conduta adequada, evitando os impactos cerebrais associados ao novo coronavírus e assim diminuir a morbimortalidade e as sequelas neurológicas.

REFERÊNCIAS

ASADI-POOYA, Ali A.; SIMANI, Leila. **Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review.** Journal Of The Neurological Sciences, [s.l.], v. 413, jun. 2020.

BAIG, Abdul Mannan; KHALEEQ, Areeba; ALI, Usman; SYEDA, Hira. **Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.** Acs Chemical Neuroscience, [s.l.], v. 11, n. 7, p. 995- 998, 13 mar. 2020. American Chemical Society (ACS).

BELTRÁN-CORBELLINI, Álvaro; CHICO-GARCÍA, Juan Luís; MARTÍNEZ- POLES, Javier; RODRÍGUEZ-JORGE, Fernando; NATERA-VILLALBA, Elena; GÓMEZ-CORRAL, Jorge; GÓMEZ-LÓPEZ, Ana; MONREAL, Enric; PARRA-DÍAZ, Paloma; CORTÉS-CUEVAS, Jose Luís. **Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter pcr based case control study. A pilot multicenter PCR-based case-control study.** European Journal Of Neurology, [s.l.], 22 abr. 2020.

BRITO, W. G. F. D.; SILVA, J. P. D. O. D. **Impactos neuropatológicos do COVID-19.** Brazilian Journal of health Review, Curitiba-PR, Brasil., v. 3, n. 3, p. 4227-4235, mai./jun./2020.

CHU, Hin; CHAN, Jasper Fuk-woo; YUEN, Terrence Tsz-tai; SHUAI, Huiping; YUAN, Shuofeng; WANG, Yixin; HU, Bingjie; YIP, Cyril Chik-yan; TSANG, Jessica Oiling; HUANG, Xiner. **Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study.** The Lancet Microbe, [s.l.], abr. 2020

DAS, Gaurav; MUKHERJEE, Nabanita; GHOSH, Surajit. **Neurological Insights of COVID-19 Pandemic.** Acs Chemical Neuroscience, [s.l.], 22 abr. 2020. American Chemical Society (ACS).

FELICE, Fernanda G. de; TOVAR-MOLL, Fernanda; MOLL, Jorge; MUNOZ, Douglas P.; FERREIRA, Sergio T.. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System.** Trends In Neurosciences, [s.l.], abr. 2020.

GUTIÉRREZ-ORTIZ, Consuelo; MÉNDEZ, Antonio; RODRIGO-REY, Sara; PEDRO-MURILLO, Eduardo San; BERMEJO-GUERRERO, Laura; GORDO-MANAS, Ricardo; ARAGÓN-GÓMEZ, Fernando de; BENITO-LEÓN, Julián. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.** Neurology, [s.l.], 17 abr. 2020.

LI, Yan-chao; BAI, Wan-zhu; HASHIKAWA, Tsutomu. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.** Journal Of Medical Virology, [s.l.], v. 92, n. 6, p. 552-555, 11 mar. 2020

MAO, Ling; JIN, Huijuan; WANG, Mengdie; HU, Yu; CHEN, Shengcai; HE, Quanwei; CHANG, Jiang; HONG, Candong; ZHOU, Yifan; WANG, David. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** *Jama Neurology*, [s.l.], 10 abr. 2020. American Medical Association (AMA)

MATÍAS-GUIU, J.; GOMEZ-PINEDO, U.; MONTERO-ESCRIBANO, P.; GOMEZ-IGLESIAS, P.; PORTA-ETESSAM, J.; MATIAS-GUIU, J.a.. **¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2?** *Neurología*, [s.l.], abr. 2020.

MORIGUCHI, Takeshi; HARII, Norikazu; GOTO, Junko; HARADA, Daiki; SUGAWARA, Hisanori; TAKAMINO, Junichi; UENO, Masateru; SAKATA, Hiroki; KONDO, Kengo; MYOSE, Natsuhiko. **A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2.** *International Journal Of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 94, p. 55-58, maio 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J.; RODRIGUEZ-MORALES, Andrea Gabriela; MÉNDEZ, Claudio A.; HERNÁNDEZ-BOTERO, Sebastián. **Tracing New Clinical Manifestations in Patients with COVID-19 in Chile and Its Potential Relationship with the SARS-CoV-2 Divergence.** *Current Tropical Medicine Reports*, [s.l.], 18 abr. 2020.

WILSON, Mitchell P; JACK, Andrew S. **Coronavirus disease (COVID-19) in neurology and neurosurgery: a scoping review of the early literature. A scoping review of the early literature.** *Clinical Neurology And Neurosurgery*, [s.l.], abr. 2020.

WU, Yeshun; XU, Xiaolin; CHEN, Zijun; DUAN, Jiahao; HASHIMOTO, Kenji; YANG, Ling; LIU, Cunming; YANG, Chun. **Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses.** *Brain, Behavior, And Immunity*, [s.l.], mar. 2020

YIN, Rong; FENG, Wei; WANG, Tonghui; CHEN, Gang; WU, Tao; CHEN, Dongrui; LV, Tangfeng; XIANG, Dawei. **Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019.** *Journal Of Medical Virology*, [s.l.], 15 abr. 2020.

PERFIL DAS INTERNAÇÕES POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS ATÉ 5 ANOS EM MATO GROSSO, 2017

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Letícia Nunes Torres

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/5550540868042422>

Maria Luisa Ribeiro Pissolato

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/5038646289208959>

Vanessa Maria Almeida Araujo

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/6397785154141209>

Ageo Mário Candido da Silva

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/0860844016463817>

Rosa Maria Elias

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/4761852958348800>

Hugo Dias Hoffmann-Santos

Centro Universitário de Várzea Grande-
UNIVAG
Várzea Grande- Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/3806179760311361>

RESUMO: As doenças respiratórias são uma das principais causas de morbimortalidade da população, e o presente trabalho teve como objetivo avaliar os fatores de risco, proteção e as principais características das internações por doenças respiratórias em crianças de até 5 anos de idade no estado de Mato Grosso no ano de 2017. Trata-se de um estudo transversal feito por meio dos dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH-DATASUS) através do DwWeb da Secretaria de Estado de Saúde (SES-MT). Observou-se que de 15.897 internações hospitalares no ano de 2017, 5.595 foram associadas às doenças respiratórias. Em relação ao sexo houve 4% a mais de internações do sexo masculino em comparação com o feminino. Quanto a idade, a incidência de internação na faixa etária de 1 a 5 anos foi 6 vezes maior que a da faixa etária de menores de 1 ano. Quanto a zona residencial houve 62% a mais de internações por doenças respiratória em residentes do interior. Com isso, concluiu-se que o sexo masculino, crianças na faixa etária de 1 a 5 anos, e zona residencial localizada no interior do estado são fatores de risco para internação por doenças respiratórias. Ademais, ao contrário do que se esperava, o período climático de chuva ou seca não influencia no número de internações por doenças respiratórias.

PALAVRAS-CHAVE: Internações, Doenças respiratórias, Fator de risco, Crianças.

PROFILE OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN UNDER 5 YEARS IN MATO GROSSO, 2017

ABSTRACT: Respiratory diseases are one of the main causes of population morbidity and mortality, and the present study aimed to evaluate the risk factors, protection factors and main characteristics of hospitalizations of respiratory diseases in children up to 5 years old in the state of Mato Grosso in the year 2017. This is a cross-sectional study carried out using data from the Hospital Information System (SIH-DATASUS) through the DwWeb of the State Department of Health (SES-MT). It was observed that out of 15,897 hospital admissions in 2017, 5,595 were associated with respiratory diseases. Regarding gender, there were 4% more hospitalizations of males than women. As for age, the incidence of hospitalization in the age group from 1 to 5 years old was 6 times higher than in the age group of children under 1 year old. As for the residential area, there was 62% more hospitalizations for respiratory diseases in Mato Grosso's inland cities. Thus, it was concluded that males, children aged 1 to 5 years and living on inland cities of the state are risk factors for hospitalization for respiratory diseases. In addition, contrary to what was expected, the climatic period of rain or drought does not influence the number of hospitalizations for respiratory diseases.

KEYWORDS: Hospitalizations, Respiratory diseases, Risk factor, Children.

1 | INTRODUÇÃO

Doenças respiratórias são aquelas que acometem o trato respiratório (Pulmões-brônquios, brônquiolos e alvéolos, pleuras e traqueia, laringe e faringe). Existem diferentes doenças que se alojam no trato respiratório, cada uma com suas particularidades quanto ao agente etiológico, o modo de transmissão, a virulência, tropismo, danos ao hospedeiro, tratamento e outras características. (SOUSA et al., 2012).

No Brasil, as doenças que acometem o trato respiratório ocupam uma posição de destaque como uma das principais causas de morbidade e mortalidade populacional, o que é evidenciado pelo alto número de internações por doenças respiratórias, principalmente em crianças de até 5 anos. (AZEVEDO et al., 2015; ROSA et al., 2008).

Atualmente, a incidência de internações por doenças respiratórias no Brasil, um país em desenvolvimento, tornou-se maior, isso se deve, principalmente, a fatores ambientais como a poluição do ar respirado e as variáveis climáticas cada vez mais marcantes - os períodos secos ou chuvosos e de frio ou calor, caracterizados por mudanças bruscas de temperatura e umidade, além da ação da massa de ar frio que dificultam a corrente de ventos e faz precipitar o material particulado da atmosfera nas grandes cidades. (SOUSA et al., 2012; BOTELHO et al., 2003).

No estado de Mato Grosso, em especial na região dos municípios pertencentes à Depressão Cuiabana – entre a Serra dos Parecis e da Chapada dos Guimarães, há associação relevante entre as características climáticas e geográficas da região com a ampliação das internações por doenças respiratórias em uma época específica do ano: o período de seca. Isso se deve, principalmente, a ampliação do número de queimadas

no cerrado e na mata, por causas naturais ou criminosas, a queima de lixo doméstico em quintais ou terrenos baldios, somadas às alterações que o período climático da seca predispõe, como a inversão térmica, a ausência de chuvas, que ocasiona o aumento de partículas dispersas na atmosfera, além da diminuição da velocidade dos ventos, que dificulta a dispersão de partículas na atmosfera. (BOTELHO et al.,2003).

2 | OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi avaliar os fatores de risco, proteção e as principais características das internações por doenças respiratórias em crianças de até 5 anos de idade no estado de Mato Grosso no ano de 2017.

3 | MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal com casos de internações hospitalares por causas respiratórias registradas no estado de Mato Grosso em pessoas de até cinco anos de idade, no ano de 2017. Os dados foram coletados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH-DATASUS) através do DwWeb da Secretaria de Estado de Saúde (SES-MT).

As variáveis selecionadas para esse estudo foram faixa etária, sexo, evolução ao óbito, custo da internação, período climático, tempo de internação, zona residencial e uso de UTI.

A associação estatística foi avaliada por meio do qui-quadrado de Mantel-Haenszel e foi considerado significativo P-valor < 0,05. Utilizou-se o software Epi Info 7.2 (CDC, Atlanta, EUA). A magnitude da associação estatística foi avaliada por meio da razão de prevalência (RP) e do seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC95%).

4 | RESULTADOS

Foram observadas no período de estudo 15.897 internações hospitalares no geral. Na tabela 1 estão apresentados os dados descritivos das internações hospitalares da pesquisa, e na tabela 2 estão expostas as análises bivariadas em relação ao desfecho, internações hospitalares por doenças respiratórias.

Variáveis	n	%
Faixa etária		
Menor de 1 ano	1.829	11,51%
1-5 anos	14.068	88,49%

Sexo		
Masculino	8.935	56,21%
Feminino	6.962	43,79%
Morte		
Sim	330	2,08%
Não	15.567	97,92%
Custo		
Acima de R\$1.000,00	2.384	15,00%
Até R\$1.000,00	13.513	85,00%
Período climático		
Chuva	6.166	38,79%
Seca	9.731	61,21%
Tempo de internação		
5 ou mais dias	3.985	25,07%
Até 4 dias	11.912	74,93%
Zona Residencial		
Capital	3.945	24,82%
Interior	11.952	75,18%
Uso de UTI		
Sim	1.528	
Não	14.369	
Internação por doenças respiratórias		
Sim	5.595	35,20%
Não	10.302	64,80%

Tabela 1- Dados descritivos do perfil das internações hospitalares

Variável	Sim (%)	Não (%)	RP	(IC 95%)	P
Sexo					
Masculino	3.202 (35,84%)	5.733 (64,16%)	1,04	(0,99 - 1,08)	0,05
Feminino	2.393 (34,37%)	4.569 (65,63%)	1,00		
Período climático					
Chuva	2.136 (34,64%)	4.030 (65,36%)	0,97	(0,93 - 1,01)	0,24
Seca	3.459 (35,55%)	6.272 (64,45%)	1,00		
Zona residencial					
Interior	4.651 (38,91%)	7.301 (61,09%)	1,62	(1,53 - 1,62)	0,00
Capital	944 (23,93%)	3.001 (76,07%)	1,00		
Uso de UTI					
Sim	215 (14,07%)	1.313 (85,93%)	0,37	(0,33 - 0,42)	0,00
Não	5.380 (37,44%)	8.989 (62,56%)	1,00		

Morte						
Sim	44 (13,33%)	286 (86,67%)	0,37	(0,28 - 0,49)	0,00	
Não	5.551 (35,66%)	10.016 (64,34%)	1,00			
Custo						
Acima de R\$1.000,00	5.271 (39,01%)	8.242 (60,99%)	2,58	(2,58 - 3,18)	0,00	
Até R\$1.000,00	324 (13,59%)	2.060 (86,41)	1,00			
Tempo de internação						
Até 4 dias	4.256 (35,73%)	7.456 (64,27%)	1,06	(1,01 - 1,11)	0,01	
5 ou mais dias	1.339 (33,60%)	2.646 (66,40%)	1,00			
Faixa etária						
1 a 5 anos	5.478 (38,94%)	8.590 (61,06%)	6,08	(5,10 - 7,26)	0,00	
Menor de 1 ano	117 (6,40%)	1.712 (93,60%)	1,00			

Tabela 2- Análise bivariada

5 | CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, o sexo masculino é fator de risco para internações hospitalares por doenças respiratórias, com 4% a mais do que o sexo feminino. Também são fatores de risco crianças de 1 a 5 anos de idade, cuja incidência de internação por doenças respiratórias é 6 vezes maior do que em crianças menores de 1 ano de idade.

Além disso, de acordo com a análise, o período de chuva ou seca não influencia nas internações por doenças respiratórias nesse caso, ou seja, essa variável não teve significância estatística. Ademais, o estudo revelou que morar no interior é fator de risco para as internações por doenças respiratórias em crianças com até 5 anos de idade, com 62% a mais de incidência do que em crianças nessa mesma faixa etária com zona de residência na capital.

Foi constatado, também, que a maioria das crianças de até 5 anos de idade internadas por doenças respiratórias não necessitam do uso de UTI, sendo essa diferença 63% menor, e que a prevalência de morte nesse caso de internação é muito baixa.

Somado a isso, os dados expõem que o tempo de internação predominante em internações por doenças respiratórias nessas crianças é de até 4 dias, e que o custo de internação, em sua maioria, não ultrapassa mil reais.

REFERÊNCIAS

ROSA, A.M. et al. **Análise das internações por doenças respiratórias em Tangará da Serra - Amazônia Brasileira.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, v.34, n.8, p.575-582, 2008.

SOUSA, C.A. et al. **Doenças respiratórias e fatores associados: estudo de base populacional em São Paulo, 2008-2009.** Revista Saúde Pública, São Paulo, v.46, n.1, p.16-25, 2012.

BOTELHO, C. et al. **Fatores ambientais e hospitalizações em crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.19, n.6, p.1771-1780, 2003.

AZEVEDO, J.V.V. et al. **Influência do clima na incidência de infecção respiratória aguda em crianças nos municípios de Campina Grande e Monteiro, Paraíba, Brasil.** Revista Brasileira de Meteorologia, São Paulo, v.30, n.4, p.467-477, 2015.

CAPÍTULO 13

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS MULHERES ATENDIDAS PELO SERVIÇO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE MINEIROS – GO

Data de aceite: 01/02/2021

Data da submissão: 20/11/2020

Maria Luiza de Castro Cerutti

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/8355019699473845>

Ariel Alysio Hermann

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/7396447225953842>

Daniella Guimarães Peres Freire

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/2252110767642483>

Felipe Mendes Faria

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/7891778400395141>

Franciele Cardoso

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/8328936735566513>

Giovanna Maria Gontijo

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/4103439646468068>

João Paulo Quintão de Sá Marinho

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/3135103734233556>

Márcio Gonçalves Linares Junior

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/3947833921326361>

Marina Medeiros de Queiroz

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/0997160973867370>

Matheus Augusto Fagundes Rezende

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/5417456801703434>

Wander Júnior Ribeiro

Faculdade Morgana Potrich- FAMP
Mineiros-GO
<http://lattes.cnpq.br/0322780913678754>

RESUMO: As mulheres compõem a maioria da população brasileira, sendo as principais usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, possuem expectativa de vida superior à dos homens, porém, adoecem mais facilmente. Sendo assim, o serviço de ginecologia no SUS é de suma importância para a população. esse trabalho objetiva conhecer o perfil clínico e epidemiológico das mulheres atendidas pelo serviço de ginecologia e obstetrícia da Unidade Básica de Saúde Ubaldina Rezende Carvalho. A geração desses dados epidemiológicos locais torna-se de grande valor para o planejamento futuro de medidas educativas, preventivas e assistenciais para essa população. Trata-se de um estudo descritivo, documental e quantitativo que foi realizado através da coleta de dados de

prontuários médicos do serviço de ginecologia e obstetrícia, no último ano (período de Agosto de 2017 à Agosto de 2018) na Unidade Básica de Saúde Ubaldina Rezende Carvalho no município de Mineiros – GO. A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e só se iniciou após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa. A maioria dos dados obtidos nesse trabalho são condizentes com a literatura. Observou-se uma forte necessidade de orientação às mulheres quanto às formas de se prevenir infecções bacterianas como vaginites e candidíase. Além disso, a necessidade de esclarecimentos de dúvidas e estímulos quanto à necessidade do uso de métodos contraceptivos, tanto para prevenção de DST's quanto para um planejamento familiar adequado evitando, assim, gravidez indesejada.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia, ginecologia, obstetrícia

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL OF WOMEN SERVED BY THE GYNECOLOGY AND OBSTETRICS SERVICE IN A BASIC HEALTH UNIT IN THE MUNICIPALITY OF MINEIROS-GO

ABSTRACT: Women make up the majority of the Brazilian population, being the main users of the Unified Health System (SUS). In addition, they have a longer life expectancy than men, but they get sick more easily. Thus, the gynecology service at SUS is of paramount importance to the population. this work aims to know the clinical and epidemiological profile of women assisted by the gynecology and obstetrics service of the Basic Health Unit Ubaldina Rezende Carvalho. The generation of these local epidemiological data becomes of great value for the future planning of educational, preventive and assistance measures for this population. This is a descriptive, documentary and quantitative study that was conducted through the collection of data from medical records of the gynecology and obstetrics service, in the last year (from August 2017 to August 2018) at the Basic Health Unit Ubaldina Rezende Carvalho in the municipality of Mineiros - GO. The research was conducted within ethical standards and only started after approval by the research ethics committee. Most of the data obtained in this work are consistent with the literature. There was a strong need for guidance to women on how to prevent bacterial infections such as vaginitis and candidiasis. In addition, the need to clarify doubts and stimuli regarding the need to use contraceptive methods, both for the prevention of sexually transmitted diseases and for adequate family planning, thus preventing unwanted pregnancies.

KEYWORDS: Epidemiology, gynecology, obstetrics.

1 | INTRODUÇÃO

A saúde pública é primordial para o crescimento, bem-estar e desenvolvimento da sociedade¹. Para que haja uma saúde geral melhor da população é essencial a educação como forma de prevenção primária. A promoção da saúde vem se tornando cada vez mais importante, pois abrange toda a sociedade e minimiza os impactos de diversas doenças devido ao acompanhamento e aconselhamento efetivo da população². Nesse contexto, a Unidade Básica de Saúde (UBS) é considerada uma das principais ferramentas promotoras de prevenção, favorecendo redução de doenças³. Ou seja, para poder planejar e melhorar a saúde é importante conhecer as necessidades e o perfil dos pacientes das UBS⁴.

As mulheres compõem a maioria da população brasileira (50,77%), sendo as principais usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, possuem expectativa de vida superior à dos homens, porém, adoecem mais facilmente. Sendo assim, o serviço de ginecologia no SUS é de suma importância para a população⁵. O cuidado com a saúde da mulher nas últimas décadas também contribuiu para a melhoria da saúde populacional. Muitas doenças podem ser prevenidas, curadas ou ter suas morbidades diminuídas quando diagnosticadas precocemente. Hoje, a população que mais procura pelos serviços públicos de saúde é aquela que geralmente não possui instruções e recursos financeiros e por isso tem maior risco de adoecer e conseqüentemente morrer⁶.

Ademais, vários outros problemas vêm surgindo na esfera da saúde pública, sobretudo na saúde da mulher, que necessita de uma atenção importante dos programas de saúde. Por exemplo, acredita-se que o abortamento, a gravidez e as doenças sexualmente transmissíveis se devam a falta de informação, principalmente sobre os métodos contraceptivos e o início precoce da vida sexual. Portanto, é importante saber os aspectos epidemiológicos e clínicos de uma população, para que assim possa ser criado um programa que supra as necessidades daquela região, intervindo de maneira positiva na vida dos pacientes⁶.

Acredita-se que o abortamento, a gravidez e as doenças sexualmente transmissíveis se devam a falta de informação, principalmente sobre os métodos contraceptivos e o início precoce da vida sexual. Portanto, é importante saber os aspectos epidemiológicos e clínicos de uma população, para que assim possa ser criado programas que suprem as necessidades daquela região, intervindo de maneira positiva na vida dos pacientes⁶. Sendo assim, esse trabalho objetiva conhecer o perfil clínico e epidemiológico das mulheres atendidas pelo serviço de ginecologia e obstetrícia da Unidade Básica de Saúde Ubaldina Rezende Carvalho. A geração desses dados epidemiológicos locais torna-se de grande valor para o planejamento futuro de medidas educativas, preventivas e assistenciais para essa população.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, documental e quantitativo que foi realizado através da coleta de dados de prontuários médicos do serviço de ginecologia e obstetrícia, no último ano (período de Agosto de 2017 à Agosto de 2018) na Unidade Básica de Saúde Ubaldina Rezende Carvalho no município de Mineiros – GO. A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e só se iniciou após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa.

A partir dos critérios de inclusão foram selecionados os prontuários de todas as pacientes atendidas no serviço de ginecologia e obstetrícia na Unidade Básica de Saúde Ubaldina Rezende Carvalho no município de Mineiros – GO no último ano (período de Agosto de 2017 à Agosto de 2018). Obedecendo aos critérios de exclusão, foram retirados

os prontuários ilegíveis e/ou com informações inconsistentes (ausência de idade e/ou diagnóstico).

O acesso aos prontuários foi realizado com a finalidade de detectar informações como idade, queixa principal, diagnóstico e métodos anticoncepcionais adotados. A coleta dos dados dos prontuários foi realizada semanalmente pelos alunos pesquisadores sob orientação da professora responsável. A qual foi realizada impreterivelmente no interior da UBS de forma a evitar o deslocamento dos prontuários. Então, através das informações coletadas dos prontuários, foi realizada uma análise descritiva, quantitativa, tabelas de frequência e tabelas cruzadas, com o objetivo de verificar aspectos relevantes à pesquisa.

3 | RESULTADOS

De acordo com os critérios estabelecidos foram selecionados 190 prontuários, dos quais 33 foram descartados obedecendo aos critérios de exclusão, ou seja, foram analisados um total de 157 prontuários.

Em relação à média da idade das mulheres atendidas pelo serviço, observou-se um maior número com idade próxima de 32,4 anos. No entanto, o maior número das pacientes atendidas estavam na terceira década de vida (20 à 29 anos de idade), sendo a mais jovem com 12 anos e mais velha com 72 anos.

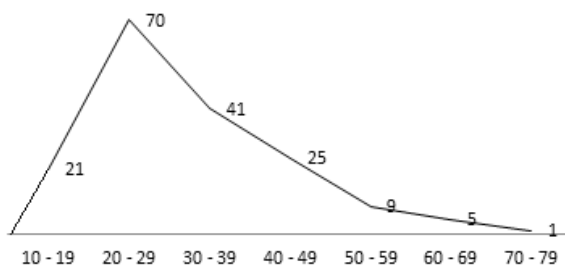


Gráfico 1 - Faixa Etária das Pacientes atendidas na UBS de Mineiros de agosto de 2017 à agosto de 2018

Fonte: própria

O principal motivo da busca pelo serviço foi a consulta de rotina, seguido por outras queixas como disfunções menstruais, prurido, descargas vaginais, odor fétido, planejamento familiar (gravidez), dor em baixo ventre, queixas urinárias e métodos contraceptivos (Gráfico 2). As demais causas foram relacionadas à alterações na mama, disfunções sexuais e sinusorragia, além das queixas não ginecológicas, como cefaleia e constipação.

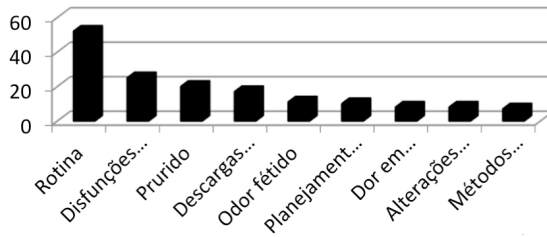


Gráfico 2 - Queixas Principais Prevalentes das Pacientes atendidas na UBS de Mineiros de agosto de 2017 à agosto de 2018

Fonte: própria

Através do Gráfico 3 pode-se observar que, dentre os principais diagnósticos obtidos, encontra-se a vaginose, candidíase e gravidez, porém o mais predominante está relacionado as consultas de rotina referente a realização de exames periódicos como o citopatológico de colo de útero, acompanhamento de afecções ginecológicas já instaladas (endometriose, climatério e mioma), alteração dos métodos contraceptivos e demais orientações. Os diagnósticos menos recorrentes são infecções do trato urinário (ITU), BIRADS entre 1 e 3, síndrome do ovário policístico (SOP), doenças sexualmente transmissíveis (DST), vírus do papiloma humano (HPV), aborto, climatério, infertilidade e doença inflamatória pélvica (DIP) e demais diagnósticos que não se relacionam à ginecologia.

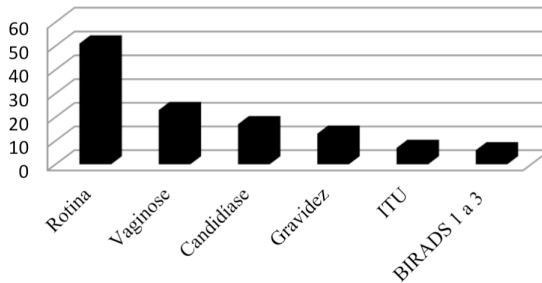


Gráfico 3 - Principais Diagnósticos das Pacientes atendidas na UBS de Mineiros de agosto de 2017 à agosto de 2018

Fonte: própria

Associando os principais diagnósticos com as idades, foram alcançados os seguintes resultados: a idade média das pacientes que buscaram o serviço para acompanhamento regular de rotina foi de 37,8 anos; as que tiveram diagnóstico confirmado de vaginose possuem em média 28,6 anos; enquanto que as com candidíase apresentam 31,5 anos e as com confirmação de gravidez tiveram em média 27 anos (Tabela 1).

Diagnóstico	%	Idade (Média)
Rotina	32,5	37,8
Vaginose	14,6	28,8
Candidíase	10,2	31,5
Gravidez	7,7	27
ITU	4,4	32,5
BIRADS	3,8	41,4

Tabela 1 - Principais Diagnósticos X Idade das Pacientes atendidas na UBS de Mineiros de agosto de 2017 à agosto de 2018

Fonte: Própria

Já em relação ao método contraceptivo adotado, foi possível notar que 22,3% das mulheres usam anticoncepcional oral (ACO) ou não usam nenhum método contraceptivo; 17,2% optaram por laqueadura; 8,9% fazem uso de anticoncepcional injetável; 5% realizaram histerectomia; 3,8% relataram fazer uso de preservativo; 1,9% implantaram dispositivo intra-uterino (DIU) e 0,6% acreditam no coito interrompido. Ainda, um total de 17,8% dos prontuários não haviam informações sobre adoção de contracepção (Tabela 2). Além disso, foi contabilizado que, as pacientes que usam anticoncepcional injetável ou fazem coito interrompido estão entre a idade média de 22 e 24 anos, as que usam DIU ou utilizam preservativo estão entre 26 e 27 anos, as que usam ACO ou nenhum método estão entre 29 e 32 anos; Já a laqueadura é escolhida por mulheres com idade média de 40 anos, enquanto a histerectomia de 52 anos.

MAC*	%	Idade (Média)
ACO	22,3	31,8
Nenhum	22,3	29,9
Laqueadura	17,2	40,4
Injetável	8,9	22,5
Histerectomia	5	52,1
Preservativo	3,8	27,2
DIU Cobre	1,9	26
Coito Interrompido	0,6	24
Sem informação no PRT	17,8	-

Legenda: *MAC: Método Anticoncepcional

Tabela 2 – MAC* X Quantidade de pacientes X Idade Média das Pacientes atendidas na UBS de Mineiros de agosto de 2017 à agosto de 2018

Fonte: Própria

4 | DISCUSSÃO

De todos os prontuários analisados, a maioria das mulheres apresentaram idade entre 20 à 29 anos. Estudos apontam que as pacientes atendidas na Unidade Básica de Saúde (UBS), na área de ginecologia e obstetrícia possuem média de idade de 27 anos⁷. Nesse ambiente UBS, sabe-se que o acompanhamento ginecológico é um hábito que deve ser praticado por todas as mulheres, antes mesmo do início da sua vida sexual (sexarca). Dessa forma a prevenção se torna uma medida eficaz em todas as etapas da vida da mulher^{7,8}. A principal busca das pacientes pelo serviço foi em relação às rotinas ginecológicas, como a realização de preventivo periódico, acompanhamento de alterações ginecológicas crônicas, como a endometriose e a miomatoses, busca no alívio dos sintomas do climatério, iniciar ou trocar os métodos contraceptivos utilizados e orientações gerais.

A vaginose bacteriana (VB) é vista como uma das principais infecções das mulheres em idade reprodutiva. É ocasionada devido ao desequilíbrio da flora bacteriana vaginal normal, principalmente da *Gardnerella vaginalis* sendo muitas vezes associada a descargas vaginais. Esse desequilíbrio pode ser acarretado por disfunções hormonais e do sistema imunológico. A procura é recorrente devido ao desconforto gerado pelos sintomas, sendo eles, leucorreia e odor fétido, entretanto, em alguns mínimos casos é assintomática⁹. É válido ressaltar que a VB não é considerada uma DST, porém, ela é mais prevalente em mulheres com vida sexual ativa do que inativa¹⁰⁻¹². O diagnóstico é basicamente clínico, mas é importante a realização da colpocitologia para a confirmação da afecção. O objetivo do tratamento é restaurar a microbiota vaginal e aliviar os sintomas^{10,13}. A VB é o segundo principal diagnóstico (14,6%) obtido segundo a pesquisa e a sua prevalência esta entre as mulheres em idade fértil com a média de 28,8 anos de idade.

O terceiro diagnóstico mais prevalente foi de candidíase vulvovaginal (CVV) (10,2%) entre as mulheres com média de idade de 31,5 anos. A CVV é um processo infeccioso no trato genital feminino ocasionado principalmente pela *Candida spp*, também não está relacionada à DST e sim a uma descompensação da flora normal das mulheres e os sintomas descritos são prurido vulvar, descargas vaginais intensas e com aspecto atípico, disúria e dispareunia. Portanto, VB e CVV são infecções semelhantes tanto em suas sintomatologias, quanto no diagnósticos, destoando em seus agentes etiológicos, em alguns aspectos clínicos e no tratamento^{14,15}.

A confirmação da gravidez foi o quarto diagnóstico mais prevalente na pesquisa (7,7%) entre as mulheres com média de 27 anos. Isso mostra a importância do planejamento, que hoje é um dos principais focos do programa da de saúde da família (PSF), o que é muito importante para um bom desenvolvimento familiar^{7,17,18}.

O quinto diagnóstico mais evidente na pesquisa foi a Infecção do Trato Urinário (ITU), com prevalência de 4,4% nas pacientes com média de idade de 32,5 anos. Ela acomete mais as mulheres devido à anatomia feminina, sendo seus sintomas relacionados à disúria, dor em baixo ventre, urgência miccional, polaciúria e noctúria¹⁸.

Os diagnósticos de BIRARDS foi o sexto mais evidente (3,8%) na pesquisa e foi encontrada a classificação de 1, 2 ou 3 entre as mulheres de 42 anos, ou seja, alterações de caráter benigno. BIRARDS (*Breast Image Reporting and Data System*) serve para classificar os resultados de mamografia, que é um exame indicado a partir dos 50 anos de acordo com MS e a partir de 40 anos de acordo com a sociedade brasileira de mastologia e antes disso apenas por indicação médica, se a paciente apresentar história familiar ou alterações no auto-exame^{20,21,22}.

Em relação aos métodos contraceptivos, é importante entender que os anticoncepcionais orais (ACO), quando utilizados corretamente e continuamente, proporcionam à mulher controle efetivo e seguro da sua fecundidade. De acordo com a literatura, aproximadamente mais de 60% das mulheres em idade reprodutiva utilizam algum método contraceptivo, de forma que o ACO é o método mais comum representando 23% das mulheres^{23,24}. Dados que são semelhantes aos encontrados nesse estudo, pois a maioria das mulheres (aproximadamente 59%) faz uso de algum método contraceptivo, sendo o anticoncepcional oral o mais utilizado (22,3%) (Tabela-2).

No Brasil existe um alto índice de mulheres que optam pela esterilização definitiva, isto é, a laqueadura tubária, mesmo existindo outros meios contraceptivos disponíveis e facilmente encontrados nos postos de saúde. Um estudo realizado constatou que a idade média para laqueadura das mulheres está em torno dos 24 anos²⁴. Os resultados dessa pesquisa mostram que a laqueadura foi o segundo método contraceptivo mais utilizado pelas mulheres (17,2%). Não foi possível saber qual a idade que as mulheres estudadas realizaram esse procedimento cirúrgico, mas a média das idades daquelas já laqueadas foi de 40,4 anos (Tabela-2), sendo a mais jovem com 27 anos de idade. Já a histerectomia é definida pela retirada cirúrgica do útero da mulher, sendo que a maioria delas são submetidas a esse procedimento até a sexta década de vida²³, dados que também estão em concordância com esse estudo já que a idade média das mulheres histerectomizadas foi de 52,1 (Tabela-2).

Um dado em destaque nesse estudo foi o fato de 22,3% das mulheres com idade média de 29,9 anos não fazerem uso de nenhum método contraceptivo. Além da maioria delas estarem em idade fértil, mais de 50% não são casadas, ou seja, dados que refletem o risco de gravidez indesejada e de transmissão de DSTs. A literatura mostra que para muitas mulheres e homens o uso do preservativo diminui o prazer sexual²³, o que diminui a adesão dos mesmos ao método. Nesse estudo, apenas 3,8% das mulheres fazem uso do preservativo sendo que a maior porcentagem dessas não são casadas.

Alguns estudos apontam que 40,3% das relações sexuais entre adolescentes não são planejadas, cerca de 23,1% consideram que o preservativo diminui o prazer sexual e que 42% não tem o costume de levar preservativo aos encontros²⁵. Alguns fatores são apontados como responsáveis pelo não uso, entre eles, ao constrangimento de pais e filhos, à falta de conhecimento sobre DST e à pouca liberdade de diálogo com os adolescentes,

resultados de uma cultura onde sexo é um assunto ainda envolto por preconceitos e além disso, as diferenças socioeconômicas e culturais existentes no nosso país, exercem influência sobre o comportamento sexual dos adolescentes²⁶.

5 | CONCLUSÃO

A maioria dos dados obtidos nesse trabalho são condizentes com a literatura. Observa-se uma forte necessidade de orientação às mulheres quanto às formas de se prevenir infecções como vaginites bacterianas e candidíase. Além disso, a necessidade de esclarecimentos de dúvidas e estímulos quanto à necessidade do uso de métodos contraceptivos, tanto para prevenção de DST's quanto para um planejamento familiar adequado evitando, assim, gravidez indesejada.

REFERÊNCIAS

1. Cardoso, S. M. **Plano Nacional de Saúde 2012-2016 – Roteiro de Intervenção em Saúde Pública**. Novembro 2014. Disponível em: <http://1nj5ms2lli5hdggbe3mm7ms5.wpengine.netdnacloud.com/files/2014/12/2014_14_Saude-Publica.pdf> Acessado em 01 de Setembro de 2018.
2. Buss, P. M. **Health promotion and quality of life**. Ciência e saúde coletiva. Rio de Janeiro. V. 5, n. 1, p. 163-177, 2000
3. Ministério Da Saúde- Departamento de Atenção Básica - **Como funciona?** Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/smp_como_funciona.php>.3> Acesso em: Setembro de 2018.
4. Felchilcher, E.; Araújo, G.; Traverso, M. E. D. – **Perfil Dos Usuários De Uma Unidade Básica De Saúde Do Meio Oeste Catarinense**. Unoesc & Ciência – ACBS. Joaçaba, v. 6, n. 2, p. 223-230, Jul./ Dez. 2015.
5. Brasil, Ministério da Saúde. **Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nac_atencao_mulher.pdf> Acesso em Agosto de 2018.
6. Zimmermann, J. B.; Rezende, D. F.; Nunes, A. A.; Tourino, A. G.; Almeida, F. C.; Teixeira, L. M. C.; Moreira, M. C. A. **Epidemiologic and clinical aspects of gynecology patients under medical assistance in Barbacena Faculty of Medicine**. Revista Médica de Minas Gerais. Minas Gerais, v. 18, n. 3, Jul./ Set. 2008.
7. Zimmermann, J. B.; Nani, A. C. G.; Junqueira, C. B.; Iani, G. C. M.; Bahia, G. G. S. **Aspectos ginecológicos e obstétricos de pacientes atendidas nos serviços público e privado de saúde. Há diferenças?** Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia. São Paulo, v.33, n.12, p.401-407, 2011.
8. Carvalho, LF. **A importância da prevenção ginecológica**. CREMEPE, 2016. Disponível em: <http://www.cremepe.org.br/2016/03/20/a-importancia-da-prevencao-ginecologica/>. Acessado em 25/04/2019.

9. Ronzani, T. M.; Silva, C. M. **O Programa Saúde da Família segundo profissionais de saúde, gestores e usuários.** *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(1):23-34, 2008
10. Dall'alba, M. P., Jaskulski, M. R. **Prevalência de vaginoses bacterianas causadas por *Gardnerella vaginalis*, em um laboratório de análises clínicas na cidade de Santo Expedito do Sul, RS.** *Perspectiva. São Caetano do Sul*, v.38, edição especial, p. 91-99, març/2014.
11. Ferracin, I.; Oliveira, R. M. W. **Corrimento vaginal: causa, diagnóstico e tratamento farmacológico.** *Infarma. Maringá*. v. 17, n. 5/6, 2005.
12. Diaz, C. M. G.; Hoffmann, I. C.; COSTENARO, R.G.S.; SOARES, R. S.; SILVA, B. R.; LAVALL, B. C. **Educational experience of health staff at a gynecological and obstetric unit.** *Cogitare Enfermagem. Curitiba*, v. 15, n. 2, p. 364-367, Abr./Jun. 2010.
13. Fernandes, A. C. U. R.; Costa, D. D. O.; Costa, J. M.; Duarte, K. M. M.; Silva, M. P.; Garcia, P. T.; Reis, R. S.; Abreu, S. B. **Saúde da Mulher.** *Cadernos de Saúde da Família – Universidade Federal do Maranhão UNA- SUS/UFMA*. p.35, 2017.
14. David E. Soper, MD, J. Marion Sims Professor, **Department of Obstetrics and Gynecology**, Medical University of South Carolina.
15. Motta, E. V.; Da Fonseca, A. M.; Bagnoli, V. R.; Ramos, L. O.; Pinotti . **Colpocitologia em Ambulatório de Ginecologia Preventiva.** *Revista da Associação Médica Brasileira*. v.47, n.4, p. 302-10, 2001.
16. Diaz, C. M. G.; Hoffmann, I. C.; Costenaro, R.G.S.; Soares, R. S.; Silva, B. R.; Lavall, B. C. **Educational experience of health staff at a gynecological and obstetric unit.** *Cogitare Enfermagem. Curitiba*, v. 15, n. 2, p. 364-367, Abr./Jun. 2010.
17. Rohden, F. **Ginecologia, Gênero e Sexualidade na Ciência do Século XIX.** *Horizontes Antropológicos*, Porto Alegre, v.8, n.17, p.101-125, junho de 2002.
18. Mendes, E. V. **O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família.** Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília, 2012. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49107/9788579670787-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em Setembro de 2018
19. Martins, L. F. L.; Thuler, L. C. S.; Valente, J. G. **Coverage of the Pap smear in Brazil and its determining factors: a systematic literature review.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo*, v. 27, n. 8, August 2005.
20. Perpétuo, Iho; Wong, Llr. **Desigualdade socioeconômica na utilização de métodos anticoncepcionais no Brasil: uma análise comparativa com base nas PNDS 1996 e 2006.** In: Ministério da Saúde; CEBRAP: PNDS 2006: Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, p. 87-104.
21. Correa, DAS *et al.* **Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil.** *Rev Saúde Pública* 2017;51:1.

22. Holanda, Lca. **Laqueadura tubária: uma reflexão sobre a experiência da maternidade Nossa Senhora de Nazaré**, Boa Vista, Roraima.2014
23. Ferronato, C.C.S. et al. **Laqueadura tubária em mulheres entre 20 a 25 anos de idade atendidas em uma UBS de Pimenta no Bueno -RO no período de 2005 a 2006**. Saúde Coletiva, São Paulo,v. 6, n.31, p. 150-154, 2009.
24. Carreno, I; Costa, Jsd. **Uso de preservativos nas relações sexuais: estudo de base populacional**. Rev Saúde Pública 2006; 40(4):720-6.
25. Alves A, Lopes M. **Conhecimento, atitude e prática do uso de pílula e preservativos entre adolescentes universitários**. Revista Brasileira de Enfermagem. 2008; 61:11-7.
26. Martins LBM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Souza MH, Pinto-Neto AM, Tadini V. **Fatores associados ao uso de preservativo masculino e ao conhecimento sobre DST/ AIDS em adolescentes de escolas públicas e privadas do Município de São Paulo, Brasil**. Cad. Saúde Pública. 2006; 22:315-23

CAPÍTULO 14

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CÂNCER GÁSTRICO ATENDIDOS NA ESPECIALIDADE DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PASSO FUNDO, RS

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 31/12/2020

André Lunardi Mondadori Messaggi

Faculdade Meridional- IMED
Passo Fundo- Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7202013202517905>

Emanuela Lando

Faculdade Meridional- IMED
Passo Fundo- Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/1896783952371089>

Julia Pastorello

Médica, Oncologista Clínica do Hospital de
Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3082020542289782>

Luiz Artur Rosa Filho

Coordenador do Curso de Medicina da
Faculdade Meridional- IMED
Passo Fundo- Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/5385649626675990>

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer gástrico é uma das neoplasias mais frequentes no mundo, sendo o quarto em frequência e o segundo quanto a mortalidade. Considera-se multifatorial a origem do câncer gástrico e tem variação conforme a localização geográfica, etnia, fatores genéticos e ambientais, hábitos de vida ou exposição a agentes oncogênicos. O presente trabalho tem como objetivo caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes diagnosticados com câncer gástrico atendidos no Hospital de Clínicas

de Passo Fundo (RS). **MÉTODOS:** Realizou-se um estudo descritivo, transversal, quantitativo através da análise retrospectiva da base dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Clínicas de 2007 a 2016. **RESULTADOS:** Foram analisados 501 registros de pacientes com câncer gástrico. A maioria era do sexo masculino (67%), a idade de diagnóstico concentrou-se entre os 50 e 79 anos (75%), o nível de escolaridade foi considerado baixo (até fundamental completo) em sua grande maioria (72%). Além disso, o tabagismo apresentou elevada incidência (43%). A história familiar esteve presente em (23%) da população. Em relação às características do tumor, a localização primária mais acometida foi o corpo (23,8%). Quanto ao estadiamento, o estágio 4 foi o mais comum (32,3%) e houveram no total 191 óbitos (38%) confirmados. **CONCLUSÃO:** O câncer gástrico é diagnosticado em estágios muito avançados e segue a epidemiologia na literatura como a idade, sexo, nível educacional e localização anatômica.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Gástrico, Epidemiologia, Oncologia.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF GASTRIC CANCER PATIENTS SERVED IN ONCOLOGY SPECIALTY OF THE HOSPITAL OF CLINICS OF PASSO FUNDO, RS

ABSTRACT: BACKGROUND: Gastric cancer is one of the most frequent cancers in the world, being the fourth in frequency and the second in mortality. The origin of gastric cancer is considered multifactorial and varies according to geographic location, ethnicity, genetic and environmental

factors, lifestyle or exposure to oncogenic agents. The present study aims to characterize the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with clinical cancer treated at the Passo Fundo Clinical Hospital (RS). **METHODS:** Conducted a descriptive, cross-sectional, quantitative study through retrospective analysis of data from the Hospital Cancer Registry of the Clinical Hospital from 2007 to 2016. **RESULTS:** 501 records of patients with gastric cancer were analyzed. Most were male (67%), a concentrated age of diagnosis between 50 and 79 years (75%), the level of education was considered low (until elementary school) in the vast majority (72%). In addition, smoking had a high incidence (43%). Family history was present in 23% of the population. Regarding the characteristics of the tumor, the most affected primary location was the body (23.8%). As for status, stage 4 was the most common (32.3%) and there are total of 191 deaths (38%) confirmed. **CONCLUSION:** Clinical cancer is diagnosed in very advanced stages and follows a literature epidemiology such as age, gender, educational level, and anatomical location.

KEYWORDS: Gastric Câncer, Epidemiology, Oncology.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é descrito na literatura há milhares de anos e, no século XVIII, foi considerado como o câncer mais comum e mortal. Constitui a primeira neoplasia maligna do trato digestivo, sendo o quarto em frequência e o segundo em mortalidade. Apesar dos avanços no seu diagnóstico, a doença geralmente é detectada após a invasão da camada muscular própria (CORTE *et al.*, 2010).

No ano de 2018, no mundo, os novos casos de câncer gástrico se encontraram entre quarta (homens) e quinta (mulheres) posições entre os tipos de cânceres mais prevalentes. A maior incidência por idade é entre 50 e 70 anos, com uma incidência máxima em torno de 60 anos, sendo pouco frequente antes dos 30 anos (INCA, 2018).

No entanto, apesar do declínio da incidência dessa malignidade, na população mundial, tem sido verificado um aumento de casos em pacientes jovens (IKEDA *et al.*, 1995; ZHU e SONNENBERG, 2012).

No Brasil, a incidência desse câncer, em homens, ocupa o terceiro lugar. Já em mulheres, a quinta posição. As regiões brasileiras com maior concentração do tumor gástrico são a Sudeste e Sul. Segundo o INCA, no ano de 2018 a estimativa de novos casos foi de 21.290. Desses, 13.540 em homens e 7.750 em mulheres. As pessoas mais velhas são mais acometidas, sendo o diagnóstico realizado com a média de idade aos 68 anos. Estima-se que o risco de desenvolvimento do câncer gástrico é de 1:154 indivíduos (INCA, 2018).

Considera-se multifatorial a origem do câncer gástrico. A nível mundial, a frequência da neoplasia gástrica varia conforme a localização geográfica, a etnia, aos fatores genéticos e ambientais, aos hábitos alimentares ou exposição a agentes oncogênicos (ROESCH-DIETLEN *et al.*, 2012; LEVER-ROSAS, SILVA-ORTIZ e ALMANZA-MUÑOZ, 2014).

Geograficamente, a incidência varia em diferentes regiões. As que contemplam as maiores taxas são a América do Sul, o Oeste Europeu e o Oeste Asiático (como no Japão, com valores de 77.9 por 100,000 em homens e 33.3 em mulheres), e as menores no Norte da África, Estados Unidos e Canadá, com taxas de 5.9 a 9.0 por 100,00 em homens e de 2.6 a 5.3 em mulheres (Mohar *et al.*, 2002). Os maiores percentuais dos casos estão descritos em países em desenvolvimento (mais de 70%), sendo uma das principais causas de óbito relacionadas ao câncer mundialmente (JEMAL *et al.*, 2011).

A neoplasia gástrica também está relacionada a fatores ambientais, principalmente dietéticos. O tabagismo, etilismo, obesidade, baixo consumo de frutas e de vegetais e menor nível socioeconômico são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento da doença (HAMADA *et al.*, 2002).

Estudos baseados em censos educacionais, renda familiar e ocupação mostrou a associação do câncer gástrico e o baixo nível socioeconômico, onde a taxa de indivíduos com menor nível socioeconômico pode ser de 2-3 vezes maior em relação a classes mais altas (NOMURA, 1996).

Os fatores de risco ocupacionais também têm sido observados em funcionários de diversas indústrias, expostos a substâncias como sílica, chumbo e amianto, que irritam a mucosa gástrica e atuam como carcinógenos. O aumento de câncer proximal em países desenvolvidos parece estar relacionado com a incidência aumentada de esôfago de Barrett (ROMERO e SIANCAS, 2003; SERRANO *et al.*, 2009; LEVER-ROSAS, SILVA-ORTIZ e ALMANZA-MUÑOZ, 2014).

Nas últimas décadas houve uma rápida queda na incidência mundial de câncer gástrico. O declínio está relacionado com o reconhecimento dos fatores de risco como *Helicobacter pylori* e de dietas de alto risco que contém escassa quantidade de gordura e proteína animal, alta quantidade de carboidratos complexos, cereais em grãos e tubérculos, poucos vegetais folhosos e frutas frescas, principalmente cítricos, e sal em abundância. Outra hipótese é que com a popularização do uso de refrigeradores os alimentos foram preservados de tal forma que preveniram a contaminação com fungos e bactérias. Além de reduzir a contaminação alimentar, a refrigeração contribuiu para uma maior disponibilidade de vegetais frescos e conseqüente a um maior consumo de antioxidantes (ZHU e SONNENBERG, 2012).

Desde 1959, o consumo de sal é descrito como um possível fator de risco para câncer gástrico. Os mecanismos envolvidos incluem a potencialização da colonização e virulência de *H. Pylori*; alteração da camada muco protetora, principalmente pela exposição a compostos carcinogênicos como N-nitroso; e inflamação do epitélio gástrico, o que leva ao aumento da proliferação celular epitelial sendo esta parte do processo e probabilidade de mutação endógena (WANG, TERRY e YAN, 2009).

Um estudo epidemiológico realizado por INTERSALT *Cooperative Research Group*, analisou a importância do alto consumo de sal e nitrato em relação a mortalidade por

câncer gástrico a nível populacional em 24 países. Como principal resultado observou-se correlação da mortalidade por câncer gástrico com consumo de sódio e nitrato, a relação de mortalidade foi maior aos que consumiram sal em relação ao nitrato (JOOSSENS, J. V. *et al.*, 1996).

Numa meta-análise do ano de 2012, estudou-se a relação do sal com o câncer de estômago por uma análise de estudos prospectivos. Foi comparado o consumo alto e moderado de sal com o baixo consumo. O resultado demonstrou associação significativa com o aumento do risco de câncer gástrico, com RR de 1,68 (IC 95% 1.17-2.41) para alto e moderado consumo e 1.41 (1.03-1.93) para baixo consumo de sal (D'ELIA *et al.*, 2012).

Estudos prospectivos têm apresentado significantes reduções no risco de câncer gástrico (cardia e não cardia) pelo consumo de frutas e vegetais frescos. Associação inversa foi encontrada entre ingestão de frutas e incidência de câncer (RR 0.82, IC 95% 0,73-0,93) (LUNET, LACERDA-VIEIRA e BARROS, 2005).

Existem diferentes tipos de câncer gástrico, o mais prevalente são os adenocarcinomas (90-95%), enquanto os linfomas e leiomiossarcomas respondem por cerca de 4 e 2% respectivamente. Também, podem apresentar-se tumores mais raros como: estromal gastrointestinal (GIST; 1%) e neuroendócrino (menos de 1%) (INCA, 2018).

Os adenocarcinomas apresentam variantes histológicas, conforme a classificação de Lauren (1965): Intestinal (leva esse nome pela similaridade morfológica ao adenocarcinoma do trato intestinal, é o mais frequente em homens e grupos etários mais velhos; está mais relacionado aos fatores ambientais; desenvolve-se a partir de lesões pré-cancerosas como gastrite atrófica e metaplasia intestinal) e Difuso (infiltrativo; não se origina a partir de lesões pré-cancerosas; igualmente frequente em ambos os sexos; mais comum em grupos mais jovens, assim como em indivíduos com o sangue do grupo A; tem um pior prognóstico em comparação ao tipo intestinal; caracterizado por mutação numa célula de adesão) (BERMÚDEZ, INSUASTY e GAMARRA, 2006; LAUREN, 1965).

O prognóstico está relacionado com a localização anatômica do carcinoma. Cerca de 60% dos casos se encontram no piloro e antro; 25% cárdia; restante no corpo e fundo. Há um predomínio dos tumores no terço médio ou inferior. Contudo, nos últimos anos evidenciou-se um aumento na incidência dos tumores proximais, na região da cárdia (DUPONT *et al.*, 1978; LIU, KANEKO e SOBUE, 2004; CREW e NEUGUT, 2006).

A incidência do câncer – não cardial – distal, tem diminuído globalmente de forma significativa. As razões para essa diminuição podem estar relacionadas com o aumento da refrigeração e da disponibilidade de frutas e verduras frescas, com uma redução de 30% do câncer gástrico; diminuição do consumo de comida salgada e enlatados; aumento de consumo de produtos lácteos nos Estados Unidos e Europa; diagnóstico de casos de câncer com antecedência; redução da infecção por *Helicobacter pylori* por melhor condição sanitária e tratamento (CSENDES e FIGUEROA, 2017).

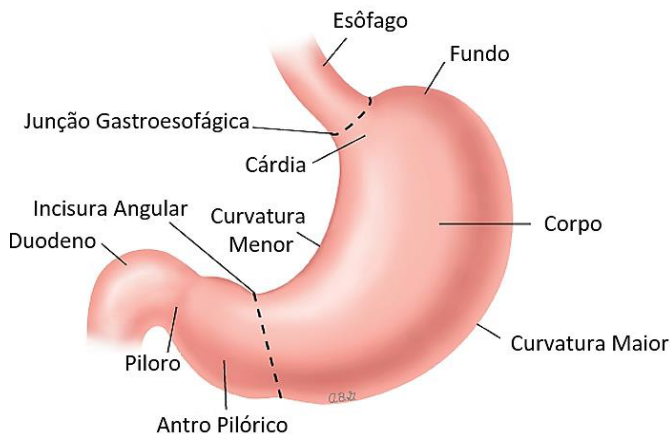


Figura 1 – Representação de subdivisões anatômicas da face anterior do estômago. O corpo é separado do antro pilórico por uma linha oblíqua que se estende desde a incisura angular da curvatura menor até a curvatura maior.

Fonte: Adaptado de (MEDICINE BTG, 2018)

Enquanto o câncer na região distal tem diminuído, foi observado um importante e significativo aumento do câncer na cardia. Esse aumento foi relacionado com comorbidades como o refluxo gastroesofágico crônico e também com o aumento da obesidade global. Ou seja, o carcinoma na cardia pode ter uma diferente etiologia em comparação com o restante dos carcinomas gástricos (FOCK, 2014).

Em relação ao estadiamento, o mais utilizado mundialmente, principalmente em países do ocidente, é o critério TNM. Essa classificação é baseada quanto a existência de tumor primário, nódulo linfático regional e metástase distante. É o fator prognóstico mais importante. Pacientes com estádios I e II tem melhor prognóstico. No entanto, mais de 50% dos indivíduos com a doença são diagnosticados em estádios III e IV (sobrevida de 33,4% e 2%, respectivamente) (HAMADA *et al.*, 2002).

As manifestações clínicas não são específicas. Muitas vezes, podem ser confundidos com doenças mais simples. Geralmente, a doença não tem manifestação em seu início. Conforme a progressão do câncer ocorre a piora do quadro clínico. Na maioria dos pacientes observa-se perda ponderal, fadiga, anorexia, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, massa palpável, anemia e/ou abdômen agudo. É de enorme importância diagnosticar qualquer tipo de câncer em seu início, para evitar a progressão de sua malignidade e metástase (SERRANO *et al.*, 2009).

Considerando que a prevalência de câncer gástrico na literatura tem enorme variação em diferentes grupos populacionais, torna-se importante conhecer quais as características dos pacientes com câncer gástrico atendidos num hospital de referência da região Norte do RS.

O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com neoplasia de estômago atendidos no serviço oncológico do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, no RS (HCPF), no período de 2007 a 2016. Com esse estudo, é possível conhecer as características de um câncer específico, de alta mortalidade, em pacientes atendidos num hospital localizado na região Norte do estado do Rio Grande do Sul.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, quantitativo e de caráter retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF). A população estudada compreende todos os pacientes com câncer gástrico atendidos no HCPF, no período de 2007 a 2016.

A identificação das neoplasias foi realizada na base de dados do Registro Hospitalar de Câncer, que forneceu informações acerca dos pacientes e da doença. As variáveis analisadas foram: sexo, idade de diagnóstico, escolaridade, etnia, estado civil, tabagismo, etilismo, histórico familiar, sublocalização anatômica, primeiro tratamento recebido no hospital, estadiamento e óbitos.

Foram incluídos todos os pacientes com câncer gástrico atendidos no HCPF, no período de 2007 a 2016. Não houve exclusão de pacientes. A base de dados foi fornecida pelo Hospital de Clínicas de Passo Fundo após aprovação do projeto de pesquisa. Os mesmos foram analisados pelo autor da pesquisa.

Após análise da base de dados do registro hospitalar de câncer, foi avaliada as variáveis da população específica como sexo, idade de diagnóstico, escolaridade, etnia, estado civil, tabagismo, etilismo, histórico familiar, sublocalização anatômica, primeiro tratamento recebido no hospital, estadiamento e óbitos.

Para descrever o comportamento das variáveis de exposição em relação ao desfecho optou-se por analisá-las de maneira categórica usando o Software SPSS. As variáveis categóricas serão expressas com números (percentual).

Para a realização do trabalho não foi necessário a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visto que foi analisado o banco de dados hospitalar previamente coletado. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da IMED com parecer 3.545.773 em 31/08/2019.

3 | RESULTADOS

No estudo, foram analisados todos os 501 prontuários (Registro Hospitalar de Câncer) de pacientes diagnosticados com Câncer Gástrico, referente aos anos de 2007 a 2016, atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo - RS.

Aproximadamente 67% são do sexo masculino e 33% do sexo feminino. Quanto a idade de diagnóstico, 26 (5%) dos pacientes foram diagnosticados com menos de 40 anos, 51 (10%) entre 40 e 49 anos, 115 (23%) 50 e 59 anos, 127 (25%) 60 e 69, 133 (27%) 70 e 79 anos e 49 (10%) com mais de 80 anos. A maior parte dos casos estão concentrados entre os 50 e 79 anos (75 %), com maior incidência entre os 70-79 anos (27%) (tabela 1).

Observou-se a predominância de estado civil casado em 340 (68%), seguido por solteiro 66 (13%), viúvo 59 (12%), separado 25 (5%) e união consensual 6 (1%). Constava como sem informação 5 (1%) dos pacientes.

Variáveis	n = 501 (100%)
Idade Diagnóstico (anos)	
< 40	26 (5%)
40-49	51 (10%)
50-59	115 (23%)
60-69	127 (25%)
70-79	133 (27%)
80 +	49 (10%)
Gênero	
Masculino	335 (67%)
Feminino	166 (33%)
Nível Escolaridade	
Nenhuma	32 (6%)
Fundamental incompleto	275 (55%)
Fundamental completo	56 (11%)
Nível médio	36 (7%)
Superior completo	28 (6%)
Sem informação	71 (14%)

Tabela 1: Distribuição dos pacientes com CG, segundo as variáveis idade de diagnóstico, gênero e nível de escolaridade.

No que diz respeito à etnia, a branca apresentou maior amostra com 463 (92%), seguido da parda 17 (3%) e preta 7 (1%). A maior parte da população observada era natural do estado do Rio Grande do Sul 451 (90%).

A respeito do nível de escolaridade, 32 (6%) dos pacientes apresentavam nenhum nível, 275 (55%) fundamental incompleto, 56 (11%) fundamental completo, 36 (7%) nível médio, 3 (1%) superior incompleto, 28 (6%) superior completo e 71 (14%) não havia informação (tabela 1).

O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico. Na presente análise, 146 (29%) eram tabagistas, 69 (14%) ex-consumidores, 145 (29%) nunca haviam fumado e 141 (28%) sem informação. Já em relação ao etilismo, 69 (14%) consumiam, 61 (14%) eram ex-consumidores, 211 (42%) nunca haviam consumido e 160 (32%) sem informação. A história familiar positiva da neoplasia estava presente em 115 (23%) e não apresentava história familiar em 146 (29%) dos pacientes. O histórico familiar não tinha informação em 240 (48%) dos registros hospitalares (tabela 2).

Variáveis	n = 501 (100%)
Tabagismo	
Nunca	145 (29%)
Ex-consumidor	69 (14%)
Sim	146 (29%)
Sem informação	141 (28%)
Alcoolismo	
Nunca	211 (42%)
Ex-consumidor	61 (12%)
Sim	69 (14%)
Sem informação	160 (32%)
Histórico Familiar	
Sim	115 (23%)
Não	146 (29%)
Sem informação	240 (48%)

Tabela 2: distribuição dos pacientes com CG, segundo as variáveis de tabagismo, alcoolismo e histórico familiar de câncer gástrico.

A base mais importante do diagnóstico foi a histologia do tumor primário (80%). Em relação às características do tumor, observou-se que as localizações primárias mais acometidas foram o corpo 119 (23,8 %), seguido do antro 102 (20,4%) e cardia 52 (10,4%). Quanto a localização, a maioria era na região proximal 178 (35%). O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma 268 (53,8 %).

Em relação ao primeiro tratamento recebido no hospital para o câncer gástrico, grande parte dos pacientes 200 (39,9 %) realizaram a quimioterapia, seguido de terapia combinada de cirurgia e quimioterapia 116 (23,2%) e somente cirurgia em 64 (12,8%). Além disso, não houve tratamento recebido no hospital em 117 (23,4%) dos pacientes. Quanto ao estadiamento clínico, a maioria dos pacientes 162 (32,3 %) apresentavam metástases a distância, estágio 4, seguido do estágio 3 com 72 (14,4 %), estágio 2 com 49 (9,8%) e estágio 1 com 30 (6 %). No estadiamento não havia informação em 136 (27,1 %) e constava como não se aplica em 52 (10,4 %) dos registros (tabela 3).

No presente estudo, houveram 191 óbitos. Destes, 131 óbitos eram confirmados pelo câncer gástrico.

Variáveis	n = 501 (100%)
Localização	
Cardia	52 (10,4%)
Fundo	7 (1,4%)
Corpo	119 (23,8%)
Antro	102 (20,4%)
Piloro	8 (1,6%)
Invasivo	5 (1%)
Não informado	208 (41,5%)
Estadiamento	
I	30 (6%)
II	49 (9,8%)
III	72 (14,3 %)
IV	162 (32,3%)
Não se aplica	52 (10,4%)
Sem informação	136 (27,1%)

Tabela 3: distribuição dos pacientes com CG, segundo as variáveis de localização primária do tumor e estadiamento TNM.

4 | DISCUSSÃO

O estudo analisou o perfil clínico e epidemiológico de todos os 501 pacientes com câncer de estômago atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS ao longo de mais de uma década. Conforme a análise do registro hospitalar de tumor, observou-se que a maioria dos pacientes com câncer gástrico são do sexo masculino. Este resultado confirma os estudos internacionais onde as taxas são mais elevadas no sexo masculino tanto em países Asiáticos como também na América do Sul. No continente Sul Americano, a incidência do sexo masculino é de 12.7/100.000 e de 6.9/100.000 pessoas para o sexo feminino (BRAY *et al.*, 2018).

Estudos nacionais também demonstraram um maior acometimento do sexo masculino como em Arregi et al e Diniz et al, com respectivamente 63,3 % e 59,5% (ARREGI *et al.*,2009; DINIZ *et al.*,2017). Questões como a ingesta de menor quantidade de frutas e hortaliças, maior consumo de refrescos artificias, refrigerantes, carnes, sal e alimentos processados pelos homens podem estar relacionados a um maior acometimento do sexo masculino como demonstra estudo prévio (GUIMARÃES, 2017).

No que se refere a naturalidade e etnia, a maioria era natural do estado do Rio Grande do Sul (90%) e 92% tinham a etnia branca. Segundo IBGE, no estado do RS, a população autodeclara-se branca em 82,3 %, pardos 11,4%, pretos 5,9% e amarelos ou indígenas 0,4% (IBGE, 2013).

A incidência do câncer gástrico é maior em indivíduos com idade mais avançada. Crew e Neugut relataram que a incidência aumenta conforme o avanço da idade e o pico observa-se entre 50 e 70 anos (CREW e NEUGUT, 2006). Este estudo corrobora com essa análise, pois a maior parte dos casos está entre os 50 a 79 anos.

Segundo Basaran et al, menos de 10 % de todos os pacientes tem uma faixa etária menor que 40 anos (BASARAN *et al.*, 2015). No presente estudo, somente 5% dos pacientes apresentaram idade menor que 40 anos. Sabe-se que, com o envelhecimento, os efeitos deletérios de fatores como risco ambiental e estilo de vida não favoráveis acumulam-se no organismo e alteram os mecanismos de proteção e reparação da mucosa gástrica e levam ao desenvolvimento de neoplasias.

O câncer gástrico tem uma maior incidência em indivíduos com baixo nível socioeconômico. Estudos baseados em censos educacionais, renda familiar e ocupação mostrou a associação do câncer gástrico e o baixo nível socioeconômico, onde a taxa de indivíduos com menor nível socioeconômico pode ser de 2-3 vezes maior para o desenvolvimento da neoplasia em relação a classes mais altas, de tal modo que Nomura considera o câncer gástrico como uma doença de indivíduos com menores condições econômicas (NOMURA, 1996).

Uma das possibilidades para este achado é que indivíduos com baixa instrução educacional, geralmente, desconhecem de uma boa nutrição como baixa ingestão de sal, frituras e embutidos. Somado a isso, a deficiência do saneamento básico leva a uma somatização com a infecção pela bactéria *Helicobacter Pylori*. Desde 1959, o consumo de sal é descrito como um possível fator de risco para câncer gástrico. Os mecanismos envolvidos incluem a potencialização da colonização e virulência de *H. Pylori*; alteração da camada muco protetora, principalmente pela exposição a compostos carcinogênicos como N-nitroso; e inflamação do epitélio gástrico, o que leva ao aumento da proliferação celular epitelial sendo esta parte do processo e probabilidade de mutação endógena (WANG, TERRY e YAN, 2009).

A baixa escolaridade dos pacientes com câncer gástrico pode ser associado alimentação de pouca qualidade, menos acesso ao saneamento básico e a serviços de saúde. Neste estudo, não foram analisados dados de renda familiar ou ocupação, porém explorou-se o nível de escolaridade onde ficou evidente a elevada quantidade de indivíduos com câncer gástrico e baixo nível educacional, onde 72% das pessoas haviam estudado, somente, até o ensino fundamental completo.

O risco de câncer gástrico está relacionado ao hábito de fumar (MOREIRA *et al.*, 2017). Diversos estudos demonstram evidências na relação quanto ao hábito de fumar e o câncer gástrico. González demonstrou, numa metanálise, que aproximadamente 18% dos casos de câncer gástrico estão relacionados ao hábito de fumar (GONZÁLEZ, 2010). Outro estudo fez a associação entre o risco de fumar e câncer gástrico: fumar 30 cigarros ao dia tem um risco de desenvolver câncer gástrico de 1,62 em homens e 1,2 em

mulheres (CSENDES e FIGUEROA, 2017). No atual estudo, 29 % eram tabagistas e 14% ex-tabagistas, ou seja, 43% dos pacientes analisados fizeram o uso do tabaco.

Segundo dados de um estudo, em 2018, realizado nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal com adultos maiores de 18 anos, o percentual total de fumantes no Brasil é de 9,3%, sendo 12,1% entre homens e 6,9% entre mulheres (VIGITEL, 2018). Neste estudo, observa-se um elevado número de pacientes que consumiam cigarro, o que indica uma provável relação do câncer gástrico com o tabagismo.

Também, observa-se que há um maior consumo de cigarro por homens em relação as mulheres em nível nacional (VIGITEL, 2018). Nesta análise, o câncer gástrico mostrou-se maior predisposição em indivíduos do sexo masculino o que leva a crer a uma tendência em associar câncer gástrico com tabagismo e sexo masculino.

Por outro lado, a maioria dos indivíduos nunca haviam consumido álcool. Conforme o Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), 32% da população brasileira ingere álcool de forma moderada e 16% consomem de forma nociva (LENAD, 2014). No estudo realizado, 12% eram ex-consumidores e 14% consumidores, valor abaixo ao hábito de consumo brasileiro.

Em relação ao histórico familiar, quase a metade dos registros não apresentavam informação, o que prejudicou a análise, mas dentre aqueles com câncer gástrico 23% tinham história familiar o que é um dado bastante relevante. Estudos em relação ao consumo de álcool e o desenvolvimento de câncer gástrico ainda são controversos. Bartard et al e Tramacere et al, em suas análises, não demonstram associação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de CG. Além do mais, o consumo diário de vinho em baixas doses pode ser um fator protetor (BARTARD *et al.*, 2005; TRAMACERE *et al.*, 2012). No entanto, outros estudos epidemiológicos sugerem que o álcool possui papel fundamental na carcinogênese, ao causar lesões na mucosa, principalmente quando age sinergicamente com o tabaco (GALBIATTI *et al.*, 2013).

Acredita-se que o álcool atue de forma indireta promovendo o aumento de acidez e reduzindo propriedades do suco gástrico que promovem proteção a mucosa. (GALBIATTI *et al.*, 2013). Embora o presente estudo não tenha demonstrado elevada quantidade de pacientes que eram etilistas, não se pode desconsiderar o fato de que o álcool é nocivo ao organismo humano e de que provavelmente tenha relação sinérgica a outros maus hábitos, como tabagismo, obesidade e dieta alimentar pobre em verduras e hortaliças.

Indivíduos com história familiar apresentam elevada incidência de Câncer Gástrico. Brenner et al, realizou um estudo de base populacional, caso-controle na Alemanha para avaliar as atribuições individuais e conjuntas de história familiar e infecção por *H. pylori* para o risco de carcinoma gástrico. Verificou-se que, embora a infecção por *H. pylori* e a história familiar estivessem relacionadas, ambos estavam independentemente e fortemente associados com o risco de câncer gástrico (BRENNER *et al.*, 2000). Neste estudo, o histórico familiar esteve presente em 23 % dos pacientes. No entanto, houve um elevado

número de registros sem informação (48%), o que torna a análise de histórico familiar pouco relevante pela falta de dados.

No tocante a localização do tumor primário, observa-se diferenças conforme diferentes regiões geográficas, etnias e condições socioeconômicas. Estudos demonstram que a incidência do câncer no antro e corpo tem diminuído significativamente de forma global. Entre as razões para a essa diminuição podem estar relacionadas com o aumento da refrigeração e da disponibilidade de frutas e verduras frescas, com uma redução de 30 % nos casos da doença; diminuição de comida salgada e enlatados; aumento de consumo de produtos lácteos; diagnóstico de casos de câncer com antecedência; redução da infecção por *Helicobacter pylori* por melhor condição sanitária e tratamento (CSENDES e FIGUEROA, 2017). No presente estudo, a maioria dos tumores estavam localizados no corpo (23,8%), seguida do antro (20,4%). Este dado pode revelar que, pelo fato do Brasil não ser um país considerado desenvolvido, a população pode ainda encontrar dificuldade em diagnóstico precoce, condições sanitárias e alimentação saudável. No entanto, houve um considerável número de localizações não informadas (41,5%) o que prejudica sobremaneira a análise desta variável.

Em nível global, observou-se aumento do câncer na cardia. Esse aumento foi relacionado com comorbidades como refluxo gastroesofágico crônico e também com o aumento da obesidade global. Sugere-se que o carcinoma na cardia pode ter uma diferente etiologia em comparação com o restante dos carcinomas gástricos (FOCK, 2014). No atual estudo, 10,4% dos pacientes tiveram a cardia como a localização primária do tumor. No Brasil, segundo IBGE, um em cada cinco brasileiros são obesos. Também, o Banco de dados do Observatório Global da Organização Mundial da Saúde, demonstrou que a América Latina apresenta taxas semelhantes de obesidade como as regiões Asiática, Europeia e Oceania. Portanto, o tumor localizado na cardia pode estar associada com a elevada massa corporal, pois a população local apresenta considerável relação com a obesidade.

Em relação ao estadiamento, o CG é descoberto em sua grande maioria já em estágios avançados (III ou IV), com sobrevida de 33,4 % e 2 %, respectivamente. (HAMADA *et al*, 2002). Neste estudo, a maioria dos pacientes eram estágio 4 (32,3%), seguido do estágio 3 (14,3%). Portanto, é evidente que o câncer gástrico é diagnosticado tardiamente, isso pode ser explicado pela precariedade de disponibilidade de métodos mais tecnológicos para diagnóstico e rastreamento deste tipo de neoplasia no Brasil em comparação com países, como Japão, onde o diagnóstico é realizado de forma mais precoce. Assim, devido a esses fatores, o CG apresenta-se com elevada mortalidade.

Na presente análise, fica evidente que o número de óbitos é mais elevado que o descrito no Registro Hospitalar, pois estes dados são de pacientes que vem ao óbito no próprio hospital e os indivíduos que vem a falecer fora da instituição, geralmente, não são

contabilizados. No atual estudo, houveram 191 (38%) óbitos, sendo que 131 (26%) eram confirmados pelo câncer gástrico.

5 | CONCLUSÃO

O resultado da análise do perfil clínico epidemiológico de Câncer Gástrico é compatível com a literatura, sendo mais incidente no sexo masculino, em pacientes acima de 50 anos e na população com baixa instrução educacional. O aumento da população idosa pode manter a ocorrência da doença em níveis crescentes. O hábito de fumar mostrou-se elevado em cerca de 4 vezes a prevalência da população, no entanto, o mesmo não se pode afirmar para o consumo de álcool. Quanto ao histórico familiar houve um grande número de registros sem informação, fato que pode ser aprimorado no atendimento. As localizações dos tumores foram mais incidentes na região do corpo e antro. O estadiamento foi descoberto em estágios já avançados, o que revela a necessidade de aprimoramento de diagnóstico precoce e rastreamento de pacientes com fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

ARREGI MMU. et al. Perfil clínico epidemiológico das neoplasias de estômago atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2004. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2009

BARTARD, B. et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 1, p. 239–243, 2005.

BASARAN, H. et al. Treatment outcomes and survival study of gastric cancer patients: a retrospective analysis in an endemic region. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 5, p. 2055-2060, 2015.

BERMÚDEZ, C.; INSUASTY, J.; GAMARRA, G. Grupo sanguíneo A y riesgo de cáncer gástrico en el Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia). **Acta Médica Colombiana**, v. 31, n. 4, p. 400-410, Outubro/Dezembro 2006.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Setembro 2018.

BRENNER, H. et al. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. **Cancer**, v. 88, n. 2, p. 274-279, Janeiro 2000.

CORTE, Z. et al. Marcadores tumorales en neoplasias gastricas, v. 1756, n. 1, p. 45-52, Janeiro 2010.

CREW, K. D.; NEUGUT, A. I. Epidemiology of gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 3, p. 354-362, Janeiro 2006.

CSENDES, A.; FIGUEROA, M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. **Revista Chilena de Cirugía**, v. 69, n. 6, p. 502-507, Novembro/Dezembro 2017.

D'ELIA, L. et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 489-498, Agosto 2012.

DINIZ, LL. et al. Prevalência de doenças gástricas não infecciosas em idosos. **Mostra Científica da Farmácia**. 2017

DUPONT, J. B. et al. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. **Cancer**, v. 41, n. 3, p. 941–947, Março 1978.

FOCK, K. M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 40, n. 3, p. 250-260, Agosto 2014.

GONZÁLEZ, C. Cáncer gástrico: factores de riesgo, carcinogénesis, bases moleculares. **Gen**, v. 64, n. 3, p. 214-220, 2010.

GUIMARÃES, A.V.S., and SALES, M.L. (2017). Fatores de risco no desenvolvimento de câncer gástrico. **Revista Brasileira de Ciências Da Vida** v. 5, n. 1, 1–24.

HAMADA, G. S. et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among Japanese Brazilians in São Paulo. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 8, p. 284-90, Agosto 2002.

IBGE (2014). **Pesquisa Nacional de Saúde** 2013.

IKEDA, Y. et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. **British Journal of Cancer**, v. 72, n. 2, p. 424–426, Agosto 1995.

INCA. **Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2018**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, p. 69-90, Março/Abril 2011.

JOOSSENS, J. V. et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. **International Journal of Epidemiology** 1996; 25:494-504.

LADEIRAS-LOPES, R. et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Cancer Causes Control**, v. 19, n. 7, p. 689-701, Setembro 2008.

LAUREN, P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. **Acta pathologica et microbiologica Scandinavica**, v. 64, n. 1, p. 31-49, 1965.

LEVER-ROSAS, C. D.; SILVA-ORTIZ, J.; ALMANZA-MUÑOZ, J. J. Cáncer gástrico. Abordaje multidisciplinario, cirugía, psico-oncología y calidad de vida. **Revista de Sanidad Militar**, v. 68, n. 3, p. 177-188, 2014.

LIU, Y.; KANEKO, S.; SOBUE, T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. **International Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 1, p. 808-815., 2004.

LUNET, N.; LACERDA-VIEIRA, A.; BARROS, H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Nutrition and Cancer**, v. 53, n. 1, p. 1-10, 2005.

LARANJEIRA, R. et al (2014). II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP 85.

MEDICINE BTG. Anatomy Of Human Stomach. **Medicine BTG**, 2018. Disponível em: <<http://medicinebtg.com/anatomy-of-human-stomach/wider-end-of-funnel-pyloric-antrum-body-de-anatomy-of-human-stomach-nov-the-stomach-is-first-intraabdominal-part/>>. Acesso em: 10 Outubro 2018.

MOHAR, A. et al. Alta frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico asociadas a Helicobacter pylori y respuesta al tratamiento, en Chiapas, México. **Gaceta Médica de México**, v. 138, n. 5, p. 405-410, 2002.

NOMURA, A. Stomach cancer. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J. F. **Cancer Epidemiology and Prevention**. New York: Oxford University Press, 1996. p. 707-724.

ROESCH-DIETLEN, F. et al. Comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas del tracto digestivo en un periodo de 5 años en Veracruz, México. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 77, n. 1, p. 1-50, Janeiro 2012.

ROMERO, H. E.; SIANCAS, J. N. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. **Revista de Gastroenterología del Perú**, Lima, v. 23, n. 3, p. 199-212, Julho/Setembro 2003.

SERRANO, A. et al. Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico. **Cancerología**, v. 4, n. 1, p. 193-204, 2009.

TRAMACERE, I. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 1, p. 28-36, Janeiro 2012.

VIGITEL (2018). Ministério Da Saúde. Secretária de Vigilância Em Saúde. 1, 1-132.

WANG, X.-Q.; TERRY, P. D.; YAN, H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 18, p. 2204–2213, Maio 2009.

ZHU, A. L.; SONNENBERG, A. Is Gastric Cancer Again Rising? **Journal of clinical gastroenterology**, v. 46, n. 9, p. 804-806, Agosto 2012.

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO DO AVC ISQUÊMICO: UMA ABORDAGEM DESCRITIVA

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Mariana Marianelli

Universidade Vila Velha - UVV
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9311053352991553>

Camila Marianelli

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/0132241056598686>

Tobias Patrício de Lacerda Neto

Universidade Vila Velha – UVV
Vila Velha, ES
<http://lattes.cnpq.br/0530271447587218>

RESUMO: O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é um déficit neurológico focal persistente, resultado de uma isquemia seguida de infarto. Existem vários fatores de risco associados a esse evento e estes podem ser classificados como não modificáveis e modificáveis. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi analisar os principais fatores de risco para os AVCI. Para isso, foram analisados vários estudos transversais, prospectivos e coortes realizadas em vários países. Em relação aos fatores de risco não modificáveis foi evidenciado que as chances de AVC duplicam após os 55 anos de idade, o sexo masculino é o mais acometido pelo AVC em idades inferiores aos 85 anos, os negros têm cerca de duas vezes

mais chances de AVC do que os brancos e os hispânicos tem 1,5 vezes mais chances de AVC do que não-hispânicos. Já em relação aos fatores de risco modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica foi apontada como o mais comum deles, além da fibrilação atrial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e o tabagismo que pode inclusive dobrar o risco de AVCI. Fatores de risco modificáveis para o AVCI estão cada vez mais presentes em nossa sociedade, porém, através da prevenção e promoção da saúde é possível educar a população quanto os benefícios da mudança de hábitos de vida visando diminuir o risco para um episódio de AVCI futuro.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente Vascular Cerebral, Isquemia encefálica, Fatores de risco, Hábitos saudáveis.

MAIN RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE: A DESCRIPTIVE APPROACH

ABSTRACT: Ischemic cerebrovascular accident (ICVA) or ischemic stroke, is a persistent focal neurological deficit, resulting from ischemia followed by an infarction. There are several risk factors associated with this event which can be classified as non-modifiable and modifiable. In this context, the aim of the present study was to analyze the main risk factors involving ischemic stroke. For this, several cross-sectional, prospective and cohort studies performed in several countries were analyzed. Regarding the non-modifiable risk factors, it was evidenced that after the age of 55 chances of having a stroke double; males are the most affected by stroke at ages below 85; blacks are about twice as likely

to suffer a stroke than whites; and Hispanics are 1.5 times more likely than non-Hispanics. Regarding the modifiable risk factors, systemic arterial hypertension was identified as the most common among them, in addition to atrial fibrillation, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, and smoking, which can even double the risk of ischemic stroke. Modifiable risk factors for ICVA are increasingly present in our society, however, through prevention and health promotion it is possible to educate the population about the benefits of changing lifestyle habits in order to reduce the risk of a future ICVA episode.

KEYWORDS: Stroke, Cerebral ischemia, Risk factors, Healthy habits.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares (DCV) correspondem a um grupo de lesões do Sistema Nervoso Central (SNC) decorrentes de alterações endoteliais. Este grupo inclui o Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCI), o Acidente Vascular Cerebral hemorrágico (AVCH) e as anomalias vasculares, como aneurismas intracranianos e malformações arteriovenosas (KASPER et al., 2017; DE BRAUN et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC refere-se a um rápido desenvolvimento de sinais clínicos de distúrbios focais com a apresentação dos sintomas durando 24 horas ou mais e provocando dessa forma alterações nos planos cognitivo e sensório – motor (BRASIL, 2013).

O AVC cursa com altos níveis de morbimortalidade, de modo que nos casos em que a doença não é fatal, os indivíduos acometidos poderão apresentar quadros de incapacidades funcionais provisórias ou permanentes (DAMATA et al., 2016). Desse modo, é uma patologia com grande impacto a nível mundial, sendo em 2013 a segunda causa mais comum de morte e a terceira causa mais comum de incapacidade (FEIGIN et al., 2017).

As sequelas provenientes de um AVC podem tornar o indivíduo parcial ou totalmente incapaz, impactando negativamente na vida produtiva e gerando altos custos financeiros relacionados ao tratamento de reabilitação. Dessa maneira, o paciente sofre como consequência uma importante queda na qualidade na maioria dos casos (SMELTZER et al., 2011).

O AVC pode se manifestar de duas formas: isquêmica ou hemorrágica, sendo que o AVCI é a forma mais frequente correspondendo a aproximadamente 87% do total (ROGER et al., 2012).

O AVCI é definido como um déficit neurológico focal persistente, devido a ocorrência de uma isquemia seguida de infarto, consequência da obstrução proximal de uma artéria. Essa obstrução pode se dar por um trombo, êmbolo ou compressão por tumor. Como ocorre interrupção do aporte de glicose aos neurônios da área afetada, o quadro clínico instaura-se rapidamente. Alguns minutos após a isquemia, sobrevém o infarto (morte do tecido cerebral acometido) (LONGO et al., 2013).

Os fatores de risco para o AVCI podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis (JABAUDON et al., 2004; TAYAL et al., 2008; ROGER et al., 2012). Os modificações englobam hipertensão arterial, fibrilação atrial, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemias (TSANG et al., 2003; ADAMS et al., 2008; REEVES et al., 2008). Enquanto sexo, idade, hereditariedade e localização geográfica fazem parte dos não modificáveis (JABAUDON et al., 2004; TAYAL et al., 2008).

Entretanto, uma grande parte dos pacientes não tem esta condição devidamente diagnosticada. Além disso, alguns fatores de risco ainda são desconhecidos, e em muitos doentes o AVCI não tem etiologia esclarecida (GAGLIARD e REIMÃO, 1998; RADANOVIC, 2000).

Com o aumento da expectativa de vida da população em geral nos últimos anos houve um concomitante aumento na prevalência das doenças crônicas, que constituem importantes fatores de risco para o AVCI. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi analisar os principais fatores de risco para o AVCI, com ênfase nos fatores de risco modificáveis objetivando dessa forma incentivar a prevenção e a promoção da saúde, que são meios eficazes para diminuir o risco de um episódio de AVCI futuro, visto que o mesmo apresenta alta morbimortalidade.

2 | MÉTODOS

Trata-se de um revisão da literatura buscando os principais fatores de risco para o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI), com ênfase nos fatores de risco modificáveis, entretanto, os fatores de risco não modificáveis também foram analisados. A pesquisa foi baseada em análises de diversos estudos transversais, prospectivos e coortes realizadas em vários países. Alguns dos termos usados na pesquisa foram: ischemic stroke AND modifiable risk factors, ischemic stroke AND non-modifiable risk factors, ischemic stroke and age, ischemic stroke AND hypertension, ischemic stroke AND fibrillation, ischemic stroke AND genetic diseases, ischemic stroke AND sickle cell disease.

Os principais fatores de risco modificáveis para o ACVI encontrados foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e tabagismo.

A HAS é caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), sendo uma condição clínica multifatorial (BRANDÃO et al., 2012) e é considerada o fator de risco modificável para AVCI mais comum (ADAMS et al., 2008; MC MANUS e LIEBESKIND, 2016). Além de ser um grande problema de saúde pública em todo mundo, é a condição clínica mais comumente encontrada na Atenção Primária à Saúde (WHO, 2013; JAMES et al., 2014), com cerca de 30% da população mundial sendo afetada pela doença (SOLER e RUIZ, 2010). Este dado é extremamente preocupante visto que a HAS atua como fator de risco para uma série de doenças, como doença arterial coronariana, acidentes vasculares

cerebrais, insuficiência renal e outras lesões de órgãos-alvo (PIRES et al., 2004; MESCHIA et al., 2014; SOLER e RUIZ, 2010; ARBOIX, 2015; MC MANUS e LIEBESKIND, 2016).

Em geral, quanto mais alta for a PA (mesmo em pacientes não hipertensos), maior o risco de AVCI, sendo que esse risco aumenta de forma linear a partir dos níveis pressóricos > 115/75 mmHg (LEWINGTON et al., 2002). Estudos indicam que o tratamento farmacológico anti-hipertensivo diminui o risco de AVCI (SOLER e RUIZ, 2010; MESCHIA et al., 2014).

O cardioembolismo é responsável por cerca de 20 a 30% de todos os AVC e a fibrilação atrial (FA) é a principal causa cardiogênica (A WOLF et al., 1991; JABAUDON et al., 2004). A FA aumenta em cinco a oito vezes o risco de AVC sendo um fator de risco muito significativo para AVCI, dessa forma deve ser devidamente abordada uma vez que estes doentes podem se beneficiar com a anticoagulação profilática (FUSTER et al., 2006). A medicação mais usada é a varfarina e estudos clínicos indicam que esta droga apresenta ótimos resultados, evidenciando uma redução do risco relativo do AVC em cerca de 60 a 70% e da mortalidade em 26% (Atrial Fibrillation Investigators, 1994; HART et al., 2007; YOU et al., 2012).

O diabetes mellitus (DM) também é considerado um fator de risco modificável para AVCI, além de ser uma grande causa de morbimortalidade em geral (GUARIGUATA et al., 2014). Aproximadamente 382 milhões de pessoas vivem com DM (8,3%) e estima-se que cerca de metade dos diabéticos não sabem que possuem a doença (BEAGLEY et al., 2014).

Como acelera o processo aterosclerótico, o DM constitui um fator de risco independente para a doença cerebrovascular (WEINBERGER et al., 1983).

A estimativa é que o DM contribua com cerca de 25% dos casos de acidentes vasculares cerebrais, sendo que desses até 90% são de origem isquêmica (AL-RUBEAN et al., 2016). A pessoa diabética tem risco relativo de 1,8 a 6 de desenvolver AVC, além disso, a DM se associa a um pior prognóstico e a um maior risco de desenvolver eventos isquêmicos subsequentes (ROMERO et al., 2008).

Obesidade e dislipidemias também são fatores que aumentam o risco de AVCI (CHAVES, 2000; KHOURY et al., 2003; ZHANG et al., 2013). Estudos envolvendo o uso de estatinas evidenciam diminuição no risco de AVC com a redução das concentrações séricas de lipídeos, sendo que essa diminuição no risco pode variar de 10 a 50% (ROMERO et al., 2008). Dessa forma, atualmente é recomendado o uso de estatinas como forma de prevenção secundária de AVC (MECHIA et al., 2014).

Além desses fatores, o sedentarismo também pode aumentar o risco de AVCI uma vez que favorece o desenvolvimento de doenças como HAS, DM, dislipidemia e obesidade.

O tabagismo está relacionado a doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM), doenças cerebrovascular como AVC, DPOC e câncer (do pulmão e de outros sítios) (WHO, 2014), atuando como um fator de risco para o AVC e podendo inclusive dobrar este risco (CHAVES, 2000; MELO E SILVA et al.). Aumento da agregação plaquetária,

aumento da concentração de fibrinogênio sérico e formação de carboxihemoglobina são alguns dos mecanismos pelos quais a exposição ao tabaco favorece a ocorrência do AVCI (SHAH e COLE, 2010).

Por outro lado, idade, sexo, raça, hereditariedade e localização geográfica foram os principais fatores de risco não modificáveis encontrados para o AVCI.

Após os 55 anos de idade o risco de ACV duplica. Em relação ao sexo mais acometido pelo AVC ocorre variação de acordo com a idade. Em idades abaixo de 85 anos o sexo masculino é o mais acometido. Já em idades acima de 85 anos, o sexo feminino é o mais acometido uma vez que as mulheres apresentam maior expectativa de vida (JAMES et al., 2014).

É importante frisar que os fatores de risco modificáveis exercem certa influência sobre os fatores de risco não modificáveis. Por exemplo, com o envelhecimento ocorre aumento da pressão arterial, principalmente da pressão arterial sistólica (PAS), de modo que indivíduos normotensos, aos 55 anos de idade, apresentam um risco de 90% de desenvolver HAS (SOLER e RUIZ, 2010), que é o principal risco modificável para o AVCI. Outro exemplo seria a fibrilação atrial, cuja incidência está diretamente ligada à idade, chegando a aproximadamente 2% no indivíduo acima de 60 anos (DIKER et al., 1996). Esses dados reforçam o fato de que com o avançar da idade há aumento do risco de um acidente cerebrovascular.

Em relação ao grupo étnico, as taxas de incidência, letalidade e mortalidade são maiores em negros do que em brancos nos Estados Unidos, o que pode ser explicado por diferenças nas médias da PAS e por fatores socioeconômicos (JUDD et al., 2013). Uma pesquisa realizada no município de São Paulo, em 1999-2001 abordando sexo, raça e mortalidade cerebrovascular evidenciou maior mortalidade entre os negros e os pardos ficam em situação intermediária, próxima à dos brancos (LOTUFO et al., 2007).

Dessa forma, negros tem aproximadamente duas vezes mais chances do que brancos de desenvolverem um episódio de acidente cerebrovascular. Já no que diz respeito a localização geográfica, hispânicos tem cerca de 1,5 vezes mais chances de AVC do que não-hispânicos (ROGER et al., 2012).

A prevalência de doença cerebrovascular não-aterosclerótica é maior em doentes mais jovens, por isso, o rastreamento de fatores monogênicos de AVC é sobretudo feito em doentes com AVC em idade jovem (GUIMARAES e AZEVEDO, 2010), uma vez que várias doenças hereditárias explicam o fenômeno de vasculopatia associada aos eventos vasculares (AUSTIN et al., 2002). Um exemplo seria a anemia das células falciformes onde uma mutação na cadeia alfa da hemoglobina (Hemoglobina S) leva a deformidade do eritrócito, podendo cursar com doença vascular cerebral venosa ou arterial (CASAS et al., 2005) havendo inclusive uma alta frequência de doença cerebrovascular em pacientes portadores da doença falciforme e sendo o AVC a manifestação clínica mais grave desta

condição clínica, além de constituir uma das principais causas de morte tanto em adultos como em crianças (MAGALHÃES et al., 2020).

Isso corrobora o fato de que no idoso a aterosclerose predomina como causa de doença cerebrovascular, já no doente jovem há predominância de condições hereditárias, malformações e uso de drogas ilícitas (GREENBERG et al., 1996; BOTREL et al., 2000; LEE et al., 2002).

3 | CONCLUSÕES

Os fatores de risco para AVCI englobam fatores modificáveis (HAS, FA, DM, dislipidemia, obesidade e tabagismo) e não modificáveis (idade, sexo, raça, hereditariedade e localização geográfica). Os fatores de risco modificáveis para o AVCI estão cada vez mais presentes em nossa sociedade, desse modo ressalta-se a importância da prevenção e promoção da saúde. Para isto, é preciso educar a população quanto aos benefícios da mudança de hábitos de vida visando a adoção de hábitos mais saudáveis com o intuito de diminuir o risco de doenças e condições que atuam como fatores de risco modificáveis para o AVCI. Por outro lado, nos indivíduos que já apresentam esses fatores de risco estabelecidos é essencial que seja feito o manejo adequado dessas condições clínicas com acompanhamento médico regular visando assim diminuir o risco para um episódio de AVCI futuro, visto que o mesmo apresenta alta morbimortalidade. Além disso, é essencial reforçar a importância da busca da etiologia do AVCI a fim de proporcionar tratamento adequado para as doenças e condições que possam ter atuado na patogênese do acidente cerebrovascular a fim de diminuir o risco de uma possível recidiva.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Robert J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and ischemic attack. **Stroke**. 2008;39:1647-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.189063.13.

AL-RUBEAN, Khalid et al. Ischemic stroke and its risk factors in a registry-based large cross-sectional diabetic cohort in a country facing a diabetes epidemic. **Journal Of Diabetes Research**. p. 1-9, 2016; Article ID 4132589. doi: 10.1155/2016/4132589.

ARBOIX, A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. **World Journal of Clinical Cases**, v. 3, n. 5, p. 418-429, 2015. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.418

Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. **Archives of Internal Medicine**, v. 154, n. 13, p. 1449-1457, 11 jul. 1994;. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420130036007> h

AUSTIN, Harland et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. **Stroke**, v. 33, n. 12, p. 2762-2768, dez. 2002. <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000038094.79901.3b>.

A WOLF, P.; ABBOTT, R. D.; JANNEL, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. **Stroke**, v. 22, n. 8, p. 983-988, ago. 1991. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983

BEAGLEY, Jessica et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p. 150-160, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>.

BOTREL, Tobias Engel Ayer et al. Doenças cardiovasculares: causas e prevenção. **Rev. Bras. Clín. Ter**, v. 26, n. 3, p. 87-90, maio 2000.

BRANDÃO, Andréa A.; AMODEO, Celso., NOBRE, Fernando. Hipertensão. 2ª edição. Rio de Janeiro: **Elsevier Medicina**; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CASAS, JP et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. **The Lancet**, v. 365, p. 224-232, 2005.

CHAVES, Márcia L. F. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. Revista Brasileira Hipertensão, v. 7, n. 4, p. 372-382 out./dez. 2000. [Http:// departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-4/012.pdf](http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-4/012.pdf).

DAMATA, Sâmea Rafaela Rodrigues et al. Perfil epidemiológico dos idosos acometidos por acidente vascular cerebral. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 1, p. 107-117, 2016.

DEBAUN, M. R. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. **Blood Advances**, v. 4, n. 8, p. 1554-1588, 16 abr. 2020. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001142>

DIKER, Erdem et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. **The American Journal Of Cardiology**, v. 77, n. 1, p. 96-98, jan. 1996. doi: 10.1016/S0002-9149(97)89145-X.

FEIGIN, Valery L.; NORRVING Bo; MENSAH, George A. Global Burden of Stroke. **Circulation Research**, v. 120, n. 3, p. 439-448, 3 fev 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.

FUSTER, Valentin et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 48, n. 4, p. 854-906, ago. 2006. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.009

GAGLIARD, Rubens José.; REIMÃO Rubens. **Clínica neurológica**. São Paulo: Lemos, 1998.

GREENBERG, David A.; AMINOFF, Michael J.; SIMON, Roger P. **Neurologia clínica**, 2.Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996; 273-306.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Research And Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p. 137-149, fev. 2014. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.

GUIMARAES, Joana; AZEVEDO, Elsa. Causas Genéticas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. **Arq Med**, Porto, v. 24, n. 1, p. 23-28, fev. 2010. Disponível em http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132010000100004&lng=pt&nrm=iso acesso em 15 nov. 2020.

HART, Robert G.; PEARCE, Lesly A.; AGUILAR, Maria I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. **Annals Of Internal Medicine**, v. 146, n. 12, p. 857-867, 19 jun. 2007. Doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

HERON, Melonie et al. Deaths: final data for 2006. **Natl Vital Stat Rep.**, v. 57, n. 14, p. 1-134, 17 abr. 2009. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf

JABAUDON, Denis et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1647-1651, jul. 2004. doi: 10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9.

JAMES, Paul A. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507-520, 5 fev. 2014. doi: 10.1001/jama.2013.284427.

JUDD, Suzanne E. et al. Self-report of stroke, transient ischemic attack, or stroke symptoms and risk of future stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. **Stroke**, v. 44, n. 1, p. 55-60, jan. 2013. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.675033.

KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 19th ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KHOURY, Jane C. et al. Diabetes: a risk factor for ischemic stroke in a large bi-racial population. **Stroke**, v. 44, n. 6, p. 1500-1504, jun. 2003. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318.

LEE, Tsong-Hai et al. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. **Stroke**, v. 33, n. 8, p. 1950-1955, ago. 2002. doi: 10.1161/01.str.0000021409.16314.16

LEWINGTON, S. et al. Prospective Studies Collaboration. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-1913, dez. 2002. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.

LONGO, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 18a ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. 2v, p.3270-98.

LOTUFO, Paulo A.; GOULART, Alessandra C.; BENSENOR, Isabela M. Race, gender and stroke subtypes mortality in São Paulo, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3, p. 752-757, set. 2007. DOI:10.1590/S0004-282X2007000500004

MAGALHÃES, Nathalia Noyma Sampaio *et al.* Doença Cerebrovascular: Aspectos de uma população com Doença Falciforme. **Brazilian Journal Of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 15440-15450, set. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/19049/15308>. Acesso em: 13 nov. 2020.

MARINI, Carmine et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. **Stroke**, v. 36, n. 6, p. 1115-1119, jun. 2005. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a

MCMANUS, Michael; LIEBESKIND David S. Blood pressure in acute ischemic stroke. **Journal Of Clinical Neurology**, v. 12, n. 2, p. 137-146, 2016. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.137.

MELO E SILVA, Luciana Leite; MOURA, Carlos Eduardo Maciel; GODOY, José Roberto Pimenta. Fatores de risco para o acidente vascular encefálico. **Universitas Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 145-160. Disponível em: <https://www.cienciasaude.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/551/371>

MESCHIA, James F. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 45, n. 12, p. 3754-3832, 2014. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.

PIRES, Sueli Luciano; GAGLIARDI, Rubens José; GORZONI, Milton Luiz. Estudo das frequências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, n. 3, p. 844-851, set. 2004. doi: 10.1590/S0004-282X2004000500020.

RADANOVIC, Márcia. Características do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 1, p. 99-106, mar. 2000. doi: 10.1590/S0004-282X2000000100015.

REEVES, Mathew J. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 10, p. 915-926, out. 2008. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.

ROGER, Véronique L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, e2-e220, jan. 2012. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046

ROMERO, José Rafael; MORRIS, Jane; PIKULA, Aleksandra. Stroke prevention: modifying risk factors. **Therapeutic Advances In Cardiovascular Disease**, v. 2, n. 4, p. 287-303, ago. 2008. doi: 10.1177/1753944708093847.

SHAH, Reena S.; COLE, John W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. **Expert Review Of Cardiovascular Therapy**, v. 8, n. 7, p. 917-932, jul. 2010. doi: 10.1586/erc.10.56.

SMELTZER, Suzanne C. et al. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

SOLER, Ernest Palomeras; RUIZ, Virginia Casado. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. **Current Cardiology Reviews**, v. 6, n. 3, p. 138-149, 1 ago. 2010. doi: 10.2174/157340310791658785

TAYAL, A. H. et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. **Neurology**, v. 71, n. 21, p. 1696-1701, 24 set. 2008. doi: 10.1212/01.wnl.0000325059.86313.31.

TSANG, Teresa S. M. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 42, n. 1, p. 93-100, jul. 2003. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00500-X.

WEINBERGER, J. et al. Factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of great vessels: the role of diabetes. **Stroke**, v. 14, p. 709-712, 1983. doi: 10.1161/01.STR.14.5.709

World Health Organization. **A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013**. Geneva: WHO; 2013.

World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneve: WHO; c2016. **Global Status Report on noncommunicable diseases 2014**. [Adobe Acrobat document, 302p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf

YOU, John J. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141 (2 Suppl.), e531S-e575S, fev. 2012. doi: 10.1378/chest.11-2304

ZHANG, Zian; YAN, Jingqi, SHI H. Hyperglycemia as a risk factor of ischemic stroke. **Journal Of Drug Metabolism & Toxicology**, v. 4, n. 4, 2013. doi: 10.4172/2157-7609.1000153.

CAPÍTULO 16

PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM O ÁLCOOL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2021

Victória Rocha Freitas

Universidade Tiradentes, Aracaju-SE
<https://orcid.org/0000-0002-0745-3593>

Carlos Eduardo Ximenes da Cunha

Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
<https://orcid.org/0000-0002-8649-5096>

Louise Aragão Barbosa

Centro Universitário Tiradentes, Maceió – AL
<https://orcid.org/0000-0002-5551-2631>

Laís Rytholz Castro

Centro Universitário Tiradentes, Maceió- AL
<https://orcid.org/0000-0003-2058-099X>

Pablo Anselmo Suisso Chagas

Centro Universitário Tiradentes, Maceió – AL
<https://orcid.org/0000-0002-5818-3474>

Ariadne Figueiredo Oliveira

Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
<https://orcid.org/0000-0003-2939-4966>

Fernanda Freire Dantas Portugal

Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
<https://orcid.org/0000-0002-3953-6158>

Guilherme Fernandes Góis Dantas

Centro Universitário Tiradentes, Maceió - AL
<https://orcid.org/0000-0002-0442-4156>

Talles Antônio Coelho de Sousa

Universidade Tiradentes, Aracaju – SE
<https://orcid.org/0000-0002-1301-8651>

Michele Fraga de Santana

Universidade Tiradentes, Aracaju - SE
<https://orcid.org/0000-0002-5557-260X>

Maria Gabriella Ribeiro Carvalho

Centro Universitário Tiradentes, Maceió – AL
<https://orcid.org/0000-0003-2220-3039>

Lorena Rebouças da Silva

Centro Universitário Tiradentes, Maceió – AL
<https://orcid.org/0000-0001-8368-0870>

RESUMO: A interação medicamentosa ocorre a partir da administração de fármacos os quais podem interferir na absorção, ação, metabolização e eliminação de outras substâncias, tais como o álcool. Dessa forma, diversas reações podem ser induzidas, desde situações mais leves e toleráveis até eventos graves de intoxicação aguda. Outrossim, fatores inerentes ao organismo interferem nos processos de interações medicamentosas e é nesse sentido que torna-se válido o estudo sobre as principais interações entre o uso concomitante de álcool e fármacos comuns no cotidiano. Portanto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver um estudo bibliográfico sobre a relação entre uso de álcool e administração de outros medicamentos, tema de suma importância para a prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Interação Medicamentosa, álcool, prescrições.

MAIN DRUG INTERACTIONS WITH ALCOHOL: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The medication interaction occurs from the administration of drugs that can interfere with the absorption, action, metabolization and elimination of other substances, such as alcohol. Thus, several reactions can be induced, from lighter and more tolerable situations to serious events of acute intoxication. Furthermore, factors inherent to the organism interfere in the processes of drug interactions and it is in this sense that the study of the main interactions between the concomitant use of alcohol and common drugs in daily life becomes valid. Therefore, this study aimed at developing a bibliographic study on the relationship between the use of alcohol and the administration of other medications, a subject of utmost importance for clinical practice.

KEYWORDS: Interaction Medicine, alcohol, prescriptions.

1 | INTRODUÇÃO

Na última década, o estudo da farmacologia nos cursos de graduação médica tornou-se ainda mais importante tendo em vista as recentes descobertas no tratamento e cura de doenças. Com isso, questões relacionadas à necessidade do uso de substâncias para cessar processos fisiopatológicos, bem como as possíveis interações de fármacos com o organismo ou outras drogas tem ganhado destaque no meio científico (WHITING; HOLFORD; BEGG, 2020).

Farmacologia é a ciência que estuda os efeitos e ação das drogas, substâncias capazes de provocar efeitos fisiológicos no organismo vivo. A farmacologia é dividida em farmacocinética, estudo da ação do organismo sobre uma droga, e farmacodinâmica, estudo da interação droga-organismo. Diversos fatores podem influenciar nesses dois processos, podendo citar: interações com receptores orgânicos, especificidade, seletividade, afinidade, potência, dose medicamentosa e interações entre fármacos (CURRIE, 2018).

Nesse contexto, o fígado exerce uma importante função quanto a metabolização e eliminação dos fármacos através de enzimas como as oxidases, redutases e hidrolases (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2016). O sistema CYP450 compreende o principal conjunto enzimático no nosso organismo responsável pela biotransformação e eliminação de drogas (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2016). Paralelo a isso, o consumo de bebidas alcoólicas pode provocar alterações nas enzimas metabolizadoras de drogas, sendo capaz de aumentar a concentração sérica de um fármaco (intoxicação) ou até mesmo inibir a sua ação (SOUZA et. al, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de dois bilhões de pessoas consomem álcool de forma regular no mundo, sendo o etanol considerado a droga mais utilizada na história da humanidade. A síndrome da dependência do álcool é considerada, pela OMS, como uma doença na qual se observa danos físicos, mentais ou sociais ligados ao consumo do etanol (SOUZA et. al, 2015).

Segundo diretrizes nacionais, o médico da atenção primária tem a responsabilidade de identificar e encaminhar, quando possível, pacientes com síndrome de dependência alcoólica à especialistas e aos Centro de Atenção Psicossocial (CAPS-ad). Tendo por referência a atual cultura de consumo de bebidas alcoólicas no Brasil, é de grande valor para o médico generalista reconhecer as principais alterações fisiológicas e interações farmacológicas que decorrem do consumo abusivo de etanol.

2 | METODOLOGIA

Estudo bibliográfico do tipo revisão narrativa, orientado pelas seguintes etapas: reconhecimento do tema e formação da questão de pesquisa; definição de critérios de inclusão e exclusão de amostragem; categorização de estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; discussão dos resultados e síntese do conhecimento.

A questão norteadora da pesquisa foi a influência estabelecida pelo etanol e seus derivados na metabolização de fármacos. Foi empregado filtro de tempo para a elaboração da revisão, sendo utilizados trabalhos publicados nos últimos 10 anos.

Os descritores foram utilizados nas bases de dados LILACS, SCIELO e MEDLINE: consumo de álcool; farmacologia e interação medicamentosa, utilizando AND/OR, estabelecendo a seguinte relação: “consumo de álcool OR interação medicamentosa AND farmacologia” e seus correspondentes na língua inglesa.

A revisão foi produzida no mês de outubro de 2020 utilizando-se 19 artigos científicos. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra na internet; artigos publicados em inglês e português; artigos indexados nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Os critérios de exclusão foram: tese, monografia, recursos não científicos, artigos cujos textos completos não estavam disponíveis na íntegra e textos que após a leitura dos resumos não apresentaram conteúdo significativo sobre o tema proposto.

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

As medicações podem interagir com o álcool a partir de dois mecanismos: envolvendo a farmacocinética, essa está relacionada a alteração do metabolismo do fármaco ou por meio da farmacodinâmica em que o álcool interfere nos efeitos da medicação, ora aumentando, ora diminuindo. Para entendermos como se dá esse processo de interação, precisamos de alguns conceitos que serão abordados logo abaixo.

3.1 Farmacocinética

A farmacocinética engloba o estudo da absorção, distribuição, metabolização e excreção das drogas, processos que podem ser influenciados por diversos fatores, como:

biodisponibilidade, estado patológico, dose e interações farmacológicas. A absorção representa o transporte da droga até a circulação sistêmica e influencia diretamente na biodisponibilidade das drogas, ou seja, a fração do fármaco administrado que alcançou o sistema circulatório.

Existem diversas formas de administração de fármacos, dentre elas, a oral e parenteral são as mais conhecidas e apresentam vantagens e desvantagens uma sobre a outra, podendo citar: 100% de biodisponibilidade da via parenteral em relação a via oral que depende de outros fatores e não transformação pelo metabolismo de primeira passagem no fígado que as drogas orais possuem (CURRIE, 2018).

A distribuição é referente ao movimento do fármaco da circulação sistêmica até o seu local de ação em um dado tecido. Essa etapa pode ser influenciada pela ligação às proteínas plasmáticas, albumina e algumas glicoproteínas são exemplos de proteínas que possuem afinidade com fármacos, e pelo volume de distribuição da droga. Algumas drogas podem competir pelo mesmo sítio de ligação com proteína, como é o caso da aspirina e varfarina, dessa forma, as concentrações do fármaco livre no sangue podem estar aumentadas a ponto de causar importante efeito adverso. Volume de distribuição é a relação entre a quantidade de droga administrada sobre a sua concentração plasmática. Sendo assim, uma droga com alto volume de distribuição é capaz de realizar os seus efeitos fisiológicos com concentrações menores quando comparadas àquelas que possuem um menor volume de distribuição.

O processo de metabolização dos fármacos tem por objetivo tornar substâncias mais lipofílicas, solúveis em água, e, assim, facilitar a sua excreção, seja ela por via urinária ou hepática. As enzimas do grupo CYP450 são encontradas no retículo endoplasmático celular e representam a principal via de inativação de medicamentos. As principais constituintes desse grupo enzimático são: CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, tais enzimas podem ser encontradas em células sanguíneas, glândulas adrenais, pulmões e rins, todavia, a maior parte delas está presente no fígado e intestino delgado (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2016).

A expressão e atividade do sistema CYP450 pode sofrer influência de algumas substâncias. Quando um componente externo estimula a síntese de RNAm e a produção de proteínas, o CYP450 é estimulado e aumenta o clearance de drogas metabolizadas por esse sistema, o contrário ocorre quando o grupo enzimático é inibido, ou seja, o organismo fica exposto a determinadas drogas por mais tempo. (ALMAZROO; MIAH; VENKATARAMANAN, 2016)

Quando a reação com CYP450 não é capaz de tornar o fármaco inativo ou mais hidrossolúvel, o mesmo passa por outro conjunto de reações conhecidas por reações de fase 2, na qual a substância é conjugada enzimaticamente com componentes endógenos hidrofílicos, sendo os principais: UDP-Glucuroniltransferase, sulfotransferase,

N-acetiltransferase, catecol-O-aminotransferase. Após ser inativada e transformada em um composto hidrofílico, a droga está pronta para ser eliminada. (CURRIE, 2018).

A eliminação do fármaco, na maioria das vezes, só se inicia após o processo de metabolização da droga para deixá-la na sua forma inativa e, principalmente, mais hidrofílica, já que a maioria dessas são lipossolúveis. Por outro lado, quando o composto é hidrofílico, pode ocorrer a excreção direta da droga, sem que precise passar pelo processo de metabolização.

O principal órgão envolvido na eliminação do fármaco é o rim, no entanto, pode haver também excreção via biliar, onde as drogas podem chegar até o trato digestivo e serem eliminadas pelas fezes ou então reabsorvidas pela circulação entero-hepática. Desse modo, alguns fatores podem levar a interferência desse processo, tais como: disfunção do órgão de eliminação e alteração de pH urinário. Caso a urina esteja mais básica e o medicamento seja ácido, ocorre uma excreção aumentada, do mesmo modo que ocorre quando medicamentos básicos em urina ácida. (GARZA; PARK; KOCZ, 2020).

3.2 Farmacodinâmica

As interações farmacodinâmicas são atribuídas às alterações decorrentes nas respostas dos pacientes quando há uma interação entre drogas, sem que ocorra a modificação da farmacocinética e sem causar mudanças nos níveis séricos. Nesse sentido, é fundamental pontuar que as proteínas compõem a classe mais importante de receptores de drogas e os principais alvos proteicos para ação delas são: os canais iônicos, as enzimas, as moléculas transportadoras e os receptores (LANÇA; GUERREIRO, 2014).

Nessa perspectiva, as interações medicamentosas podem causar danos devido ao aumento no efeito da droga (levando à toxicidade) ou diminuição do efeito da droga (levando à falha terapêutica). Além disso, os efeitos das interações podem ser cumulativos, como por exemplo, álcool e sedativos têm um efeito maior do que a soma dos medicamentos individuais (caracterizando uma ação sinérgica). Por isso, a farmacodinâmica diz respeito ao que a droga faz com o organismo, através da ação da droga e seus efeitos esperados/desejados e os indesejáveis/colaterais (CURRIE, 2018).

Quanto ao efeito dos fármacos, os medicamentos que ativam os receptores (agonistas) possuem duas características entre suas propriedades: devem ter efetiva afinidade com os seus receptores; e devem possuir atividade intrínseca, o complexo droga-receptor precisa ser capaz de produzir uma resposta no sistema-alvo. Em outro contexto, as drogas que bloqueiam os receptores (antagonistas) ligam-se efetivamente, no entanto, tem pouca ou nenhuma atividade intrínseca, a função seria impedir a interação das moléculas agonistas com os seus receptores. Nesse sentido, os conceitos farmacodinâmicos podem ser utilizados para desenvolver estratégias para otimizar a dosagem dos medicamentos, em muitos casos, sem por em risco a segurança do paciente.

3.3 Absorção, distribuição e metabolismo do álcool

A absorção do álcool ocorre na boca e mucosas em menor quantidade e, em maior proporção, no estômago e na porção superior do intestino delgado. Sendo que no estômago ocorre de forma mais lenta quando comparada ao intestino. (CEDERBAUM, 2012). Desse modo, quando o etanol é absorvido, o mesmo segue para a corrente sanguínea, onde vai ser transportado pela veia porta até o fígado para ser metabolizado, e depois segue para circulação sistêmica para ser distribuído para o corpo. Pelo fato do álcool ser uma substância bastante hidrossolúvel, essa fase de absorção ocorre de forma rápida por difusão passiva, especialmente se não houver ingestão alimentar concomitantemente.

Uma vez que o álcool chega no estômago, além do processo de absorção, uma parte dele também é metabolizada. Isso é resultante da existência das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e o citocromo P450, que participam ativamente da metabolização do álcool em acetaldeído no estômago. Estudos mostram que há diferença desse processo em homens e mulheres, sendo nesta última diminuído devido a redução da atividade da ADH, bem como acontece em alcoólatras (CEDERBAUM, 2012).

Apesar dessa pequena metabolização que ocorre no estômago, o fígado é o principal órgão responsável por esse processo. Participam dessa etapa as enzimas álcool desidrogenase (ADH), o citocromo P450 e a ALDH, sendo que essa segunda tem maior participação da conversão do álcool em acetaldeído em indivíduos etilistas crônicos enquanto que a primeira em etilistas ocasionais (CEDERBAUM, 2012).

Desse modo, o álcool é metabolizado em acetaldeído, componente tóxico para o corpo humano, e posteriormente esse metabólito sofre ação da aldeído desidrogenase (ALDH) para formar acetato. Diante do exposto, é importante frisar que muitos medicamentos são capazes de inibir a ALDH, sendo assim, o uso do fármaco de forma concomitante com a ingestão de álcool traz como consequência o acúmulo de acetaldeído induzindo reação de rubor, náuseas e vômitos. Ademais, o acetato formado por essa reação vai sair do fígado e cair na circulação onde sofrerá transformação em acetil-CoA, uma vez formada, essa pode ser usada como fonte de energia (CEDERBAUM, 2012).

Em seguida, o álcool que não foi metabolizado pelo mecanismo de primeira passagem segue para a circulação sistêmica para ser distribuído por todo o organismo. Devido a essa substância ser hidrossolúvel, a concentração deste no tecido varia de acordo com a quantidade de água existente na estrutura. É por essa razão que a distribuição se encontra em menor capacidade nas mulheres, visto elas terem maior porcentagem de gordura quando comparadas ao homem. O mesmo acontece com os idosos por terem menor quantidade de líquido corporal em comparação aos jovens.

3.4 Efeitos do álcool em outras drogas

3.4.1 *Acetaminofeno*

É um analgésico simples e antipirético com seu uso amplamente difundido, que utiliza como mecanismo de ação a inibição central das ciclooxigenases (COX). Seu nome comercial é Paracetamol e, quando administrado via oral, é absorvido pelo trato gastrointestinal, metabolizado pelo fígado e excretado através das vias urinárias (JÓŹWIAK-BEBENISTA et. al, 2014).

Apesar de ser considerada uma droga segura do ponto de vista clínico, seu principal efeito adverso é a lesão hepática. Essa injúria ocorre mais comumente através da superdosagem, por sobrecarregar a detoxificação do fígado. No entanto, pode haver ainda uma ativação excessiva do sistema de enzimas oxidativas do Citocromo P450 (CYP), envolvidas nas reações de fase 1 da metabolização de xenobióticos. Ou também um consumo do estoque das enzimas de fase 2 deste processo, impedindo que ocorra uma adequada atenuação de metabólitos tóxicos.

Uma vez que o álcool também se beneficia dos mesmos processos de metabolização que o acetaminofeno, há maior risco de lesão hepática. Quando o etanol é usado simultaneamente ao Paracetamol, há uma proteção hepática do primeiro sobre o segundo pela inibição da ativação do metabólito tóxico do analgésico. Porém, uma vez que o etanol é eliminado do sistema, a proteção é perdida e a toxicidade aumenta muito.

Além do que foi dito em alcoolistas crônicos há, associado aos mecanismos de lesão descritos, jejum ou possível desnutrição. Isso diminui a glutatona hepática, que auxilia na metabolização dos xenobióticos, ampliando a predisposição à hepatotoxicidade em doses baixas de Paracetamol.

3.4.2 *Cafeína*

Pertencente à classe das metilxantinas (1, 3, 7-trimetilxantina), a cafeína é um alcalóide purínico encontrado naturalmente em plantas como o mate e o cacau. Dentre suas ações, a de estimulante do sistema nervoso central (SNC) tem sido vastamente utilizada no tratamento de diversas doenças, como a apneia infantil, enxaqueca, dor (TAVARES, 2012).

Nos últimos anos, além de ser encontrada em medicamentos, ela também vem sendo usada em bebidas alcoólicas com o intuito de, possivelmente, reduzir o efeito depressor do álcool através da estimulação do córtex cerebral. Entretanto, deve-se tomar cuidado ao usar esta combinação pois em pessoas com predisposição a eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares a cafeína pode induzir efeitos ruins, tais como aumentos moderados na velocidade dos batimentos cardíacos até arritmias cardíacas sérias, aumento da pressão arterial ou até mesmo induzir acidentes vasculares cerebrais.

3.4.3 *Metilfenidato*

O hidrocloreto de metilfenidato é um dos estimulantes mais prescritos no mundo e licenciado em muitos países para o tratamento farmacológico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), embora casos específicos de transtorno depressivo e fadiga – em populações com idade avançada – também possam beneficiar-se desse medicamento (CÉSAR et al., 2012).

Seu mecanismo de ação é o estímulo de receptores alfa e beta-adrenérgicos diretamente, ou a liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, indiretamente. Seu início de ação dá-se em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e meia-vida de duas a três horas.

O etanol interfere no metabolismo de metilfenidato. Em pequeno ensaio clínico cruzado, metilfenidato foi administrado 30 minutos antes de etanol, 30 minutos depois de etanol e sem etanol a 10 homens e 10 mulheres saudáveis. Etanol antes e depois de metilfenidato aumentou significativamente as concentrações plasmáticas deste em relação ao valor sem o álcool, bem como as médias das áreas sob a curva correspondentes. Efeitos estimulantes foram mais relatados por mulheres de que por homens.

No Brasil, as recomendações da Anvisa sobre o uso de MPH são claras, ou seja, pacientes submetidos a tratamento com MPH são fortemente aconselhados a absterem-se de álcool ou outras drogas, uma vez que essas substâncias podem aumentar os efeitos adversos do MPH. O álcool quando é consumido simultaneamente ou em proximidade temporal ao MPH pode interferir sobre seus mecanismos de ação, aumentando sua toxicidade, predispondo os usuários a riscos de saúde significativos (CÉSAR et al., 2012).

3.4.4 *Varfarina*

O alcoolismo crônico é um dos fatores que contraindicam o uso da Varfarina. O aumento da ingestão de álcool faz pacientes portadores de disfunção hepática serem mais susceptíveis aos cumarínicos pois estes pacientes possuem deficiência de fatores de coagulação, assim como estados hipermetabólicos que ampliam a ação dessa droga. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, nas Diretrizes de antiagregantes plaquetários e Anticoagulantes de 2013, a ingestão alcoólica aguda diminui o metabolismo da varfarina e aumenta seu efeito.

3.5 Efeitos de outras drogas sobre o álcool

3.5.1 *Dissulfiram*

O dissulfiram é uma droga utilizada para tratar abstinência alcoólica, o seu principal efeito de abstinência envolve o fator psicológico, uma vez que, o indivíduo evita fazer uso de etanol devido aos sintomas experimentados pelo consumo da bebida alcoólica. Tal

droga não atua nos mecanismos neurobiológicos da adição, o dissulfiram produz efeito de aversão quando combinado com o álcool.

Este fármaco inibe a aldeído desidrogenase (LADH), enzima que metaboliza o acetaldeído produto do etano, dessa forma, ao utilizar pequenas doses de álcool, o indivíduo experimenta sintomas decorrentes do acúmulo de acetaldeído, como: rubor facial, náusea, vômito e taquicardia (SKINNER et al., 2014).

O conjunto desses sintomas é conhecido como reação álcool-dissulfiram, sendo a intensidade dos mesmos relacionada a dose de etanol consumida pelo paciente. Não existe tratamento específico para essa situação, embora sejam utilizados corticoide, ácido ascórbico, anti-histamínicos e antídoto do álcool, a fomepizola (MUTSCHLER et al., 2016).

3.5.2 *Metronidazol*

Nitroimidazólicos são drogas utilizadas nas infecções parasitárias e por agentes anaeróbicos sendo parte deste grupo: metronidazol, secnidazol e tinidazol. Estudos recentes sugerem que o metronidazol é responsável pela inibição da enzima aldeído desidrogenase (ALDH), sendo que essa é responsável pela oxidação do acetaldeído para formação do acetato, o que resulta numa reação dissulfiram símile (MERGENHAGEN et al., 2019).

A inibição enzimática ocasiona o acúmulo de acetaldeído no organismo, sendo este relacionado ao surgimento da reação álcool-dissulfiram com presença de rubor facial, náuseas e vômitos. Dessa forma, a maior parte da literatura recomenda a privação do uso de álcool durante o uso da medicação (SKINNER et al., 2014).

3.5.3 *Sulfametoxazol/Trimetoprima*

Essa classe de antibióticos é utilizada no tratamento de infecções no trato urinário e nos casos de pneumocistose (MERGENHAGEN et al., 2019). O cotrimoxazol é responsável pela inibição do sistema enzimático P450 3C9 inibindo a aldeído desidrogenase (ALDH). O consumo dessa medicação associado ao etanol pode resultar em uma reação álcool dissulfiram símile com início dos sintomas como: rubor facial, náusea e vômito de 5-15 minutos após a ingestão do álcool.

3.5.4 *Cloranfenicol*

O cloranfenicol é um antimicrobiano de amplo espectro, reservado para infecções graves onde não existe uma melhor alternativa (URGER et al., 2016). É ativo contra vários tipos de microrganismos, entre os quais clamídeas, riquetsias, espiroquetas e anaeróbios, sendo um fármaco primariamente bacteriostático. O cloranfenicol inibe a síntese das proteínas bacterianas ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano (RANG et al., 2016). A ingestão de bebidas alcoólicas concomitante ao tratamento com o cloranfenicol é contraindicada, pois pode causar reação similar à do dissulfiram.

3.5.5 *GRISEOFULVINA*

A griseofulvina é indicada para o tratamento de infecções micóticas da pele, couro cabeludo, pés e unhas quando não há efetividade no tratamento tópico. A medicação age inibindo a função dos microtúbulos e conseqüentemente ocasiona o rompimento do arranjo do fuso mitótico. Desta forma, a mitose do fungo é inibida (RANG et al., 2016).

Alguns tipos de antibióticos, assim como a griseofulvina, em associação com o álcool, podem levar a efeitos graves do tipo antabuse, ou seja, o acúmulo da substância tóxica vai causar vômitos, palpitação, cefaleia, rubor facial, hipotensão, dispneia podendo evoluir para óbito (NORONHA, 2012).

3.5.6 *Glibenclamida*

Esse é um medicamento utilizado no controle da glicemia em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. A glibenclamida estimula a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas, diminuindo assim a glicemia (RANG et al., 2016).

A glibenclamida faz parte de um grupo de medicamentos que são os fármacos indutores de reações do tipo dissulfiram. Esses fármacos quando entram em contato com o álcool apresentam reações similares às do dissulfiram, como rubor, cefaleia, náuseas, vômitos e taquicardia (NERES, 2018).

4 | CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, torna-se imprescindível que a prática da clínica médica esteja atenta para importância de compreender de forma abrangente a relação entre o uso de álcool e a administração de medicamentos. Os efeitos causados a partir dessas interações podem ser múltiplos sendo capazes de potencializar ou diminuir a ação das medicações.

5 | CONFLITO DE INTERESSES:

Os autores declaram ausência de conflito de interesses

REFERÊNCIAS

ALMAZROO, Omar Abdulhameed; MIAH, Mohammad Kowser; VENKATARAMANAN, Raman. Drug Metabolism in the Liver. **Clinics In Liver Disease**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-20, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>

AUTRUP, Herman; BARILE, Frank A.; BLAUBOER, Bas J.; DEGEN, Gisela H.; DEKANT, Wolfgang; DIETRICH, Daniel; DOMINGO, Jose L.; GORI, Gio Batta; GREIM, Helmuth; HENGSTLER, Jan G.. Principles of Pharmacology and Toxicology Also Govern Effects of Chemicals on the Endocrine System. **Toxicological Sciences**, [S.L.], v. 146, n. 1, p. 11-15, 30 maio 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfv082>

CEDERBAUM, Arthur I.. Alcohol Metabolism. **Clinics In Liver Disease**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 667-685, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>

CÉSAR, EDUARDO *et al.* Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, 16 out. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpc/v39n6/01.pdf>

CURRIE, GEOFFREY M.. Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. **J. Nucl. Med. Technol**, v. 46, n. 2, p. 81-86, jun. 2018

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, [s. l.], 3 set. 2013

GARZA AZ, PARK SB, KOCZ R. Drug Elimination. [Updated 2020 Jul 27]. In: **StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662>

JÓZWIAK-BEBENISTA M, NOWAK JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. **Acta Pol Pharm**. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23. PMID: 24779190

LANÇA, TERESA MARTINS NOBRE; GUERREIRO, MARA PEREIRA. Interações medicamentos-álcool com relevância clínica no ambulatório. 2014. v. 1. Dissertação (Mestrado) - **Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, Instituto Universitário Egas Moniz, 2014

MERGENHAGEN KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. **Antimicrob Agents Chemother**. 2020 Feb 21;64(3):e02167-19. doi: 10.1128/AAC.02167-19. PMID: 31871085; PMCID: PMC7038249.

MUTSCHLER, J.; GROSSHANS, M.; SOYKA, M.; RÖSNER, S.. Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence. **Pharmacopsychiatry**, [S.L.], v. 49, n. 04, p. 137-141, 17 mar. 2016. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-103592>

NERES, LARISSA. Efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2. 2018. Efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2 (Farmácia) - **Universidade Federal de São Paulo** - Campus Diadema, Diadema, São Paulo, 2018.

NORONHA, THAIS. Álcool x medicamentos. Pesquisa mostra que o álcool pode aumentar em até três vezes a dose original de medicamento e seu efeito no organismo. **CRF SP**. São Paulo, 30 jul. 2012. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/noticias/3622-alcool-x-medicamentos.html>

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: **Farmacologia**. 8. ed. [S. l.: s. n.], 2016.

SKINNER, Marilyn D.; LAHMEK, Pierre; PHAM, Héloïse; AUBIN, Henri-Jean. Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: a meta-analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 2, 10 fev. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087366>

SOUZA, Luiz Gustavo Silva; MENANDRO, Maria Cristina Smith; MENANDRO, Paulo Rogério Meira. O alcoolismo, suas causas e tratamento nas representações sociais de profissionais de Saúde da Família. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 1335-1360, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312015000400015>

TAVARES, Cristiane; SAKATA, Rioko Kimiko. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.L.], v. 62, n. 3, p. 394-401, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942012000300011>

TELES, JULIANA SOUTO; FUKUDA, ELLEN YUKIE; FEDER, DAVID. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, v. 10, n. 1, 2012

URGER, NATHAN R. *et al.* Antimicrobianos inibidores da síntese proteica. *In*: WHALEN, Karen *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2016. cap. 39, p. 499-512

CAPÍTULO 17

SÍNDROME DE WEST COM SUSPEITA DE CORRELAÇÃO COM CITOMEGALOVIROSE CONGÊNITA: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Paula Moreira Sena

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/5627959141599170>

Pedro Henrique Coelho Pinto

Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG
<http://lattes.cnpq.br/7324006892479432>

Ana Cláudia Felipe Santiago

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/8173418435500032>

Vitória Dias Riquete Chaves

Universidade Federal de Juiz de Fora
Campus avançado de Governador Valadares
Governador Valadares - MG
<http://lattes.cnpq.br/8964258690317167>

Pedro Duarte Moreira Andrade

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/4354282464282666>

Isabela Guedes Paiva

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<https://orcid.org/0000-0001-5789-3573>

Larissa Mariani Rezende Almeida

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/9560717857160619>

Gabriel Calafange Cunha

Instituto Metropolitano de Ensino Superior
(IMES-Univaço)
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/6425605624861432>

Laiz Bahia Lacerda

Universidade Federal de Juiz de Fora
Campus avançado de Governador Valadares
Governador Valadares - MG
<http://lattes.cnpq.br/3308807045424286>

Ana Carla Araújo Paiva

Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/4243180826853354>

Aline Cordeiro Lins de Oliveira Costa

Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG
<http://lattes.cnpq.br/5976760796607638>

Giulia Marilac Teixeira da Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora
Campus avançado de Governador Valadares
Governador Valadares - MG
<http://lattes.cnpq.br/7635420196297333>

RESUMO: Introdução: Citomegalovírus é um vírus da família do Herpesvírus humano que possui altas taxas de prevalência e de transmissão. Embora a infecção em imunocompetentes geralmente seja autolimitada, a forma congênita da doença é responsável por grande morbidade em recém nascidos, podendo cursar com malformações congênicas e prejuízos no neurodesenvolvimento. Já a Síndrome de West é uma forma de epilepsia severa na infância cuja etiologia não é completamente esclarecida. Modelo de estudo: Relato de caso e revisão de literatura. Descrição do caso: Paciente masculino, sem intercorrências durante a gestação. Aos três meses começa a apresentar espasmos, choro e nistagmo com evolução progressiva até o diagnóstico de Síndrome de West. Atualmente apresenta-se com quadriplegia causada por calcificações cerebrais. Após o diagnóstico, presumiu-se que a etiologia da síndrome seria uma infecção não diagnosticada por citomegalovírus durante a gestação. Discussão: Foi realizada uma revisão de literatura buscando uma correlação entre a Síndrome de West e a infecção congênita por citomegalovírus humano. A Síndrome de West é uma encefalopatia epiléptica associada à infância caracterizada por hipsarritmia ao eletroencefalograma, espasmos infantis e retardo no desenvolvimento psicomotor. Existem correlações, embora raras, entre essa síndrome e a infecção congênita por citomegalovírus humano, causador de danos fetais severos, que levam a um mal prognóstico. Porém, existe a necessidade de novas pesquisas e coortes relacionados a isso. Conclusão: Embora ainda não haja um consenso em relação ao rastreamento durante o pré natal de citomegalovirose congênita, são claros os prejuízos fetais oriundos da infecção durante a gestação. Desta forma, é importante prevenir a infecção pelo citomegalovírus, a fim de evitar o desenvolvimento da Síndrome de West.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de West, Epilepsia, Citomegalovírus, Infecção Congênita.

WEST SYNDROME WITH SUSPECTED CORRELATION WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS: CASE REPORT

ABSTRACT: Introduction: Cytomegalovirus is a virus in the human Herpesvirus family that has high prevalence and transmission rates. Although infection in immunocompetent individuals is usually self-limiting, the congenital form of the disease is responsible for great morbidity in newborns, which can lead to congenital malformations and impaired neurodevelopment. West's Syndrome, on the other hand, is a severe form of childhood epilepsy whose etiology is not completely understood. Study model: Case report and literature review. Case description: Male patient, uneventful during pregnancy. At the age of three months, started to show spasms, crying and nystagmus with progressive evolution until the diagnosis of West's Syndrome. Currently, presents with quadriplegia caused by brain calcifications. After diagnosis, it was assumed that the syndrome's etiology could have been an undiagnosed cytomegalovirus infection during pregnancy. Discussion: A review of literature was conducted seeking a correlation between West's Syndrome and congenital human cytomegalovirus infection. West's Syndrome is an epileptic encephalopathy associated with childhood characterized by electroencephalogram hypsarrhythmia, immature spasms and delay in psychomotor development. There is a correlation, although rare, between this syndrome and congenital human cytomegalovirus infection, which causes severe fetal damage, which leads to a poor prognosis. However, there is a need for new research and cohorts related to this. Conclusion: Although there is not yet a consensus regarding tracking during prenatal for congenital cytomegalovirus, the fetal damage from infection during pregnancy is clear.

Thus, it is important to prevent cytomegalovirus infection in order to avoid the development of West's Syndrome.

KEYWORDS: West Syndrome, Epilepsy, Cytomegalovirus, Congenital Infection.

1 | INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de fácil transmissão, da família do Herpesvírus humano, tais como a herpes e a varicela. Embora seja um vírus altamente contagioso entre a população, o corpo humano produz anticorpos que o neutralizam, impedindo a sua replicação. Para indivíduos com o sistema imunológico saudável, a infecção por CMV muitas vezes é assintomática. Entretanto, durante a gestação, embora não cause sintomas à mãe, é muito prejudicial para o feto, uma vez que está associada a um maior risco de malformações congênitas ou de graves danos fetais (YOUSSEPH; CARNEVALE, 2018).

O CMV congênito é um grave problema de saúde pública com incidência mundial de 0,4 - 2,2% do total de nascimentos. Maiores taxas de transmissão estão associadas à infecção materna primária devido à ausência de anticorpos prévios. Dos recém-nascidos infectados, 90% dos sintomáticos e 5-15% dos assintomáticos apresentam complicações (DA SILVA SANTOS, 2017). Ainda durante a gestação, a transmissão vertical do vírus pode ocorrer por via intra-uterina ou via transplacentária, como consequência da infecção materna aguda ou por reativação do vírus endógeno.

De acordo com Azevedo (2005), o CMV pode prejudicar de forma irreversível o neurodesenvolvimento, que resulta em doenças neurológicas graves, lesões cerebrais e sequelas neurológicas, tais como a microcefalia, convulsões, epilepsia, deficiência motora e intelectual. Devido a alta taxa de incidência e a possibilidade do desenvolvimento de danos fetais severos, interrogou-se a necessidade de rastrear e diagnosticar essa infecção. No Brasil, o rastreio não é recomendado, uma vez que não existe imunidade permanente e não há uma terapia eficaz que possa ser utilizada durante a gestação, além de se criar uma ansiedade nos pais e na equipe médica. O diagnóstico é realizado por amniocentese, sendo a reação em cadeia de polimerase (PCR) o método de escolha, realizado a partir da vigésima primeira semana de gestação. Em caso positivo, o teste confirma a infecção fetal, mas não avalia a gravidade. Nesse aspecto, a ultra-sonografia contribui para obter referências importantes do prognóstico fetal. O paciente relatado no presente caso apresentou-se assintomático após a infecção e evoluiu para um quadro de Síndrome de West.

A SW é uma manifestação severa e rara de epilepsia da infância, de etiologia ainda não definida, tratando-se de uma entidade clínica que constitui 2,4% de todas as epilepsias. Possui predominância masculina de 2:1 e a incidência de história familiar de epilepsia não a difere das demais síndromes epilépticas (GUEVELI, B. T. et al., 2015). É caracterizada como uma encefalopatia epiléptica idade dependente, ocorrendo entre 4 e

10 meses de vida, com um pico em torno do quinto mês, caracterizada pela tríade de espasmos infantis, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e hipsarritmia ao eletroencefalograma (EEG), que apresenta padrão caótico, multifocal e bilateral de ondas de alta amplitude (NACAMURA; TRIZE; CABELLO; FRANZOLIN; MARTA, 2018).

A falta de tratamento rápido e bem-sucedido muitas vezes resulta em neurodesenvolvimento adverso (GUELI, B. T. et al., 2015). Segundo Trento (2019), a Síndrome de West apresenta prognóstico geralmente desfavorável, com frequente estagnação ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e desenvolvimento cognitivo deficitário, mesmo após controladas as crises.

Assim, este capítulo objetivou revisar a literatura em associação com a análise do relato de caso descrito, no qual o paciente foi contaminado por CMV e evoluiu para Síndrome de West.

2 | RELATO DE CASO

Paciente masculino, 11 anos, portador de SW por CMV congênito. Não houve manifestação de intercorrências durante a gestação, e o teste de APGAR no recém-nascido estava dentro dos padrões de normalidade. As crises se iniciaram aos 3 meses, com manifestações clínicas de espasmos, choro e nistagmo e se intensificaram ao longo do primeiro ano, até o diagnóstico clínico da SW. Suspeitou-se que a origem do quadro poderia ser uma citomegalovirose contraída pela mãe durante a gestação e não identificada. Dessa forma, iniciou-se o tratamento com os anticonvulsivantes, valproato, topiramato, trileptal, neozine e frisium e cuidados paliativos com dieta enteral por gastrosonda. O quadro atual do paciente é de paralisia cerebral, microcefalia, quadriplegia, provocada pela calcificação cerebral na presença do vírus, e algumas crises epiléticas.

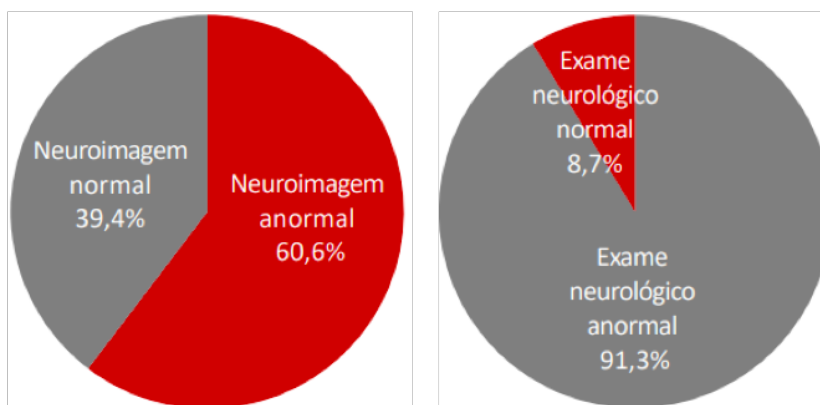


Figura 1 - Neuroimagem e exame neurológico em pacientes com Síndrome de West.

Fonte: Falcão (2017).

Achados de neuroimagem	n	%
Leucomalácia / encefalomalácia	29	46,0
Malformação cerebral	14	22,2
Compatível com esclerose tuberosa	8	12,7
Calcificações	4	6,3
Atrofia	4	6,3
Coleção subdural	2	3,2
Hipomielinização	1	1,6
Hidrocefalia	1	1,6
Total	63	100,00

Tabela 1 - Frequência de achados em neuroimagem de pacientes com Síndrome de West.

Fonte: Falcão (2017).

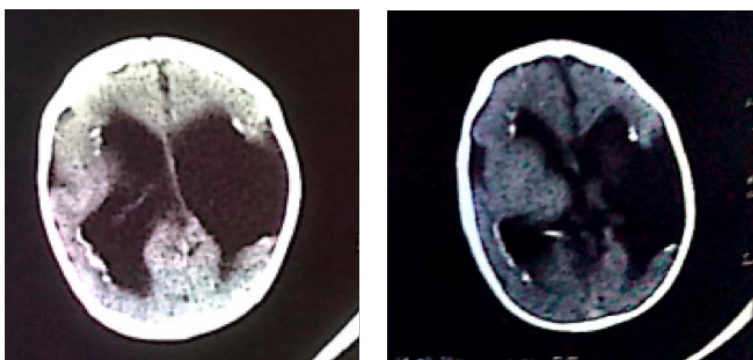


Figura 2 - Tomografia computadorizada de crânio do paciente aos 2 anos de idade mostrando calcificações periventriculares, dilatação de ventrículo e malformação cerebral com possível esquizencefalia.

Fonte: Própria da autora

3 | DISCUSSÃO

O CMV, que pertence à família do herpesvírus beta neurotrópico, é o maior e mais complexo membro da família do herpesvírus humano e pode infectar quase todos os tipos de células (MANICKLAL et al., 2013).

A infecção por CMV é altamente específica e os seres humanos são os únicos hospedeiros. A patogênese da infecção por CMV durante o desenvolvimento fetal ainda é pouco compreendida, embora estudos tenham indicado que a infecção por CMV humano no sistema nervoso central pode causar diferentes anormalidades estruturais em diferentes idades do feto, incluindo calcificação periventricular, ventriculomegalia e várias anomalias

do desenvolvimento. A perda auditiva neurossensorial é a seqüela mais comum de infecção por CMV no longo prazo (DOLLARD; GROSSE; ROSS, 2007) e a infecção por esse vírus está intimamente relacionada a microcefalia, retardo mental, hidrocefalia, tumores cerebrais, convulsões e eventuais crises epilépticas (STEVENS et al., 2013).

O CMV pode ser transmitido para o feto no decorrer da gestação e, embora a idade gestacional não influencie o risco de transmissão intra-uterina, as consequências clínicas são mais graves quando a infecção ocorre antes da vigésima semana. Quando o contágio ocorre no primeiro trimestre o risco de sequelas neurossensoriais é de 35-40%, já no segundo e terceiro trimestres, o risco varia de 8-25% e 0-7%, respectivamente (AZEVEDO, 2005).

De acordo com Bernard et al. (2015), o CMV humano também pode comprometer o neurodesenvolvimento ao infectar o encéfalo fetal e, em seguida, induzir respostas neuroimunes que danificam as células nervosas. Os produtos gênicos do CMV podem inibir a proliferação e diferenciação de células progenitoras neurais, assim como a migração neuronal e a formação de sinapses. Indiretamente, pode desencadear inflamação placentária e interromper o suprimento de oxigênio para o feto, causando anormalidades no desenvolvimento neurológico.

A SW ou também conhecida como espasmos infantis (EI), foi descrita em 1841 pelo médico inglês William James West, quando relatou como eram as crises convulsivas em seu filho, que apresentava espasmos em flexão e extensão, que duravam alguns segundos e se reproduziam todos os dias, entre dez a vinte contrações (TRENTO, 2019).

A SW pode ser dividida em criptogênica, idiopática e sintomática. A criptogênica está relacionada a causas orgânicas, principalmente, por anormalidades ao exame neurológico, sem êxito em se obter uma etiologia. A idiopática representa os casos em que não se sabe a origem, sendo que em algumas ocasiões o desenvolvimento psicomotor pode estar normal. A sintomática tem a procedência bem definida, como a hipóxia neonatal, e seus casos podem ser classificados como pré, peri ou pós-natais. A SW relacionada à infecção por CMV, especificamente, costuma se apresentar na forma pré-natal (MATTA et al., 2007).

A partir do estudo foi possível identificar que o risco de desenvolvimento da Síndrome de West decorrente da citomegalovirose congênita é raro, assim como a evolução para outras síndromes epilépticas graves. Entretanto, é necessária uma investigação mais aprofundada da correlação entre o CMV e a SW, principalmente devido à falta de pesquisas e coortes que demonstram uma ligação causal entre o contágio pelo vírus e o desenvolvimento dessa crise epiléptica infantil (INOUE et al., 2014).

Dessa maneira, devido ao prognóstico difícil, falta de medicamentos eficazes e a técnica invasiva para diagnóstico, não há consenso entre os pesquisadores sobre a importância do rastreamento de Citomegalovírus no pré-natal (VIDE et al., 2011). No feto, a descoberta da infecção pode efetuar-se por amniocentese a partir da 21ª semana de gestação, pelo menos 7 semanas após a infecção materna (MARQUES et al., 2014). Por

isso, as recomendações dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) é evitar exposição de gestantes à infecção por CMV (DA SILVA SANTOS, 2017).

4 | CONCLUSÃO

A associação da SW à infecção por CMV é um evento raro, mas com consequências severas, podendo prejudicar de forma irreversível o neurodesenvolvimento infantil. Apresenta prognóstico geralmente desfavorável, cursando também com prejuízos do desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo, mesmo após controladas as crises. Assim, embora haja indícios de relação entre esses quadros, há uma escassa literatura sobre o tema, de modo que se fazem necessários mais estudos sistemáticos para a análise dessa associação. Ademais, nota-se a carência de uma conduta mais eficiente, tanto diagnóstica quanto terapêutica, que se reflete na falta de concordância da comunidade científica sobre a importância da recomendação do rastreio pré-natal da citomegalovirose congênita. Dessa forma, até o momento atual, a prevenção da infecção se configura como o melhor método para evitar o desenvolvimento da SW a partir da CMV.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, P.F. et al. **Citomegalovirose congênita: relato de caso**. Rev Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v.27, n.12, p.750-758, 2005.

BERNARD, S., et al. **Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection**. Pediatrics, v.136, p.887-895, 2015.

DA SILVA SANTOS, S. M. **Rastreio do Citomegalovírus na gravidez: Sim ou Não?**. 2017.

DOLLARD, S. C; GROSSE, S. D; ROSS, D. S. **New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection**. Rev Med Virol, v.17, p.355-363, 2007.

FALCÃO, N. M. F. **Síndrome de West: Evolução Clínica e Eletroencefalográfica**. Curitiba. **Dissertação [Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente]** – Universidade Federal do Paraná; 2017.

GUVELI, B. T. et al. **Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study**. Seizure, v.25, p.68-71, 2015.

INOUE, T. et al. **Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy**. Pediatrics International, v.56, p.369–372, 2014.

MARQUES, R. C. V. J **Eficácia e segurança do tratamento da infecção congênita por Citomegalovírus com fármacos antivirais** [Dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2014.

MANICKLAL, S. et al. **Global burden of congenital cytomegalovirus**. Clin Microbiol Rev, v.26, p.86-102, 2013.

MATTA, A. P. C.; CHIACCHIO, S. V. B.; LEYSER, M. **Possíveis etiologias da Síndrome de West: avaliação de 95 pacientes**. Arq. Neuro-Psiquiatr. , v.65, n.3, p.659-662, 2007.

NACAMURA, C. A; TRIZE, D. D. M; CABELLO, L. R. C; FRANZOLIN, S. D. O. B; MARTA, S. N. **Síndrome de West: Relato de Caso: 9 anos de Acompanhamento**. RGO-Rev Gaúcha de Odontologia, v.66, p.369-374, 2018.

ROMERO, M. et al. **Síndrome de West criptogénico: perfil clínico, respuesta al tratamiento y factores pronósticos Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors**. Anales de Pediatría, v.89, p.176-182, 2017.

STEVENS, G. et al. **Global Burden of Disease Hearing Loss Expert Group. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries**. Eur J Public Health, v.23, p.146-152, 2013.

TRENTO, S. D. S. M. **Síndrome de West: um estudo bibliográfico**. Rev Científica Intelletto. v.4, p.116-124, 2019.

VIDE, M. T. et al. **Citomegalovírus existe lugar para o rastreio durante a gravidez?** Acta Med Port, v.24, p.1003-1008, 2011.

WIRRELL, E. C. et al. **How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium**. Epilepsia Journal, v.56, p.617-625, 2015.

YOUSSEPH, Y; CARNEVALE, M. **Perfil clínico da infecção congênita por citomegalovírus**. Boletim Médico de Pós-graduação , v. 34, n.1, p. 13-18, 2018.

ZHANG, X. Y; FANG, F. **Infecção congênita por citomegalovírus humano e doenças neurológicas em recém-nascidos**. Chin Med J (Engl),v.132, p.2109-2118, 2019.

STRESS AND DISTRESS AS BASIC PRINCIPLES OF HOMEOSTASIS AND ALLOSTASIS MODELS FOR UNDERSTANDING PHYSIOLOGICAL REGULATIONS AND RATIONAL THERAPEUTICS OF CONTEMPORARY CHRONIC DISEASES

Data de aceite: 01/02/2021

Roberto Carlos Burini

Full Professor of Clinical Pathology and Metabolism, Head of the Centre for Physical Exercise and Nutrition Metabolism, UNESP School of Medicine, Public Health Department, Botucatu, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT: Man and animals are exposed to a large number of biological and environmental factors(stressors) leading to the activation of regulatory mechanisms (stress adaptation), whose variables usually return to their normal status once the stimulus(stress) has disappeared. Acute and mild stress generally induces protective mechanisms that enhance immediate survival (hormesis hypothesis) whereas, strong and sustained exposure may result in distress, a state in which an animal cannot adapt to the stressors resulting in negative effects upon its health and productivity. Homeostasis and allostasis are endogenous systems responsible for maintaining the internal stability to maintain life in an organism. In homeostasis, each stressor activates a specific regulator (homeostats) that tunes the variable to a very nearly constant. Based on homeostasis model physicians reason that when a parameter deviates from its setpoint value, some internal mechanism must be broken. Consequently they design therapies to restore the “inappropriate” value to “normal”. However, “constancy” is not a fundamental condition for life, hence homeostasis model cannot explain the

causes of most contemporary NCD. Allostasis is the process of achieving stability through physiological or behavioral change. Therefore, a mean value need not imply a setpoint but rather the most frequent demand. Allostasis considers an unusual parameter value, not as a failure to defend a setpoint, but rather as a response to some prediction. As its anticipatory action to systemic physiological regulation, allostasis reflects, at least partly, cephalic involvement in primary regulatory events. This can be carried out by means of alteration in HPA axis hormones, the autonomic nervous system, cytokines, or a number of other systems, and is generally adaptive in the short term. The allostasis model of physiological regulation, attributes diseases such as obesity, essential hypertension, type 2 diabetes and metabolic syndrome to sustained neural signals that arise from prolonged adaptation to hypervigilance and hyposatisfaction consequent to unsatisfactory social interactions. Consequently, the allostasis model would redirect therapy, away from manipulating low-level mechanisms, toward improving higher levels in order to restore predictive fluctuation. Under this model the hallmark of health is the therapeutics of contemporary chronic diseases through changing lifestyle which seems more clinically effective than drugs. Based on this, the primary and secondary care of NCD through costless and feasible lifestyle modification programs, have accomplished good results as not seen with regular medications.

KEYWORDS: Non-communicable chronic diseases, principles of treatment, homeostasis, allostasis.

1 | PHYSIOLOGICAL REGULATION OF BIOLOGICAL SYSTEMS

Man and animals are exposed to a large number of biological and environmental factors like alterations in feed and husbandry practices, climatic variables, transportation, regrouping, the therapeutic and prophylactic activities, various stressors, and so forth. Hence, the ability of the man and animal to fight against these factors is important for maintenance of their health and productivity (Rahal et al., 2014).

Any stimulus, no matter whether social, physiological, or physical, that is perceived by the body as challenging, threatening, or demanding can be labeled as a stressor. The presence of a stressor leads to the activation of neural-hormonal regulatory mechanisms of the body (Dimitrios et al., 2003).

These alterations can be viewed as a consequence of general adaptation syndrome and usually return to their normal status once the stimulus has disappeared from the scene (Akhalya et al., 2006).

1.1 Stress and Distress

The term “stress” has been used in physics since unknown time as it appears in the definition of Hooke’s law of 1658, but its first use in the biological science dates back to Sir Hans Selye’s letter to the Editor of Nature in 1936 (Rahal et al., 2014). Stress is a physiological reaction that can lead to an adaptive response (Pekow, 2005).

On the basis of duration and onset, stress might be acute and chronic. The stress due to exposure of cold or heat is generally of acute type and is released with the removal of cause. Similarly, stress due to physical exercises or complete immobilization is also acute in nature. The nutritional and environmental stresses, where the causes persist for a longer period of time, are chronic stress (Rahal et al., 2014). Stress has a significant ecological and evolutionary role and may help in understanding the functional interactions among life history traits. Stress leads to a number of physiological changes in the body including altered locomotor activity and general exploratory behavior (von Schantz *et al.*, 1999; Monaghan *et al.*, 2009).

In the hormesis theory, chemicals and toxic substances that are deleterious at high doses can have a low-dose beneficial effect (Ji *et al.*, 2006; Radak *et al.*, 2008). Hence, from the hormesis hypothesis mild stresses induce protective mechanisms that enhance immediate survival (Gems & Partridge, 2008). The hormesis hypothesis is related to the effects of stress realized through the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, mediated by glucocorticoid secretions (Boonstra 2005; Wingfield *et al.*, 1998).

Distress differs from stress. Stress is a physiological reaction that can lead to an adaptive response (Pekow, 2005) but distress does not (Rahal *et al.*, 2014). Distress is comparatively difficult to define and generally refers to a state in which an animal cannot escape from or adapt to the external or internal stressors or conditions it experiences resulting in negative effects upon its well-being (Pekow, 2005). Strong and sustained

exposure to stress (chronic severe stress) may result in the opposite effect, possibly through continuously elevated metabolism and mobilization of energy reserves leading to higher energy negative balance (Monaghan *et al.*, 2008). Chronic severe stress may ultimately result in reduction in adaptation mechanisms, increase in the susceptibility to infection by pathogens, decline in productivity, and finally a huge economical loss (Rahal *et al.*, 2014).

1.2 Homeostasis and Allostasis

Homeostasis is the property of a system within the body of an organism in which a variable, such as the concentration of a substance in solution, is actively regulated to remain very nearly constant. The homeostatic regulation occurs despite changes in the animal's environment, or what it has eaten, or what it is doing (for example, resting or exercising). Hence, homeostasis is the regulation of the body to a balance, by single point tuning such as blood oxygen level, blood glucose or blood pH. Each of these variables is controlled by a separate "homeostat" (or regulator), which, together, maintain life. The best known homeostats in human and other mammalian bodies are regulators that keep the composition of the extracellular fluids (or the "internal environment") constant, especially with regard to the temperature, pH, osmolality, and the concentrations of Na⁺, K⁺, Ca²⁺, glucose and CO₂ and O₂. Homeostats are energy-consuming physiological mechanisms. The word *homeostasis* uses combining forms of *homeo-* ("similar") and *-stasis* ("standing still"), yielding the idea of "staying the same". The concept was described by French physiologist Claude Bernard in 1865 and the word was coined by Walter Bradford Cannon in 1926.

Allostasis is the process of achieving stability, or homeostasis, through physiological or behavioral change. The concept of allostasis was proposed by Sterling and Eyer in 1988 to describe an additional process of reestablishing homeostasis, but one that responds to a challenge instead of to subtle ebb and flow. This theory suggests that both homeostasis and allostasis are endogenous systems responsible for maintaining the internal stability of an organism.

2 | HOMEOSTASIS AS THE PRIMARY MODEL FOR REGULATION

Homeostasis, from the Greek *homeo*, means "similar," while *stasis* means "stand" thus, "standing at about the same level." (The term was not coined as "homostasis" or "standing the same" because internal states are frequently being disturbed and corrected, thus rarely perfectly constant). Homeostasis describes mechanisms that hold constant a controlled variable by sensing its deviation from a "setpoint" and feeding back to correct the error. This definition has dominated physiology and medicine since Claude Bernard declared: "All the vital mechanisms...have only one object – to preserve constant the conditions of ... the internal environment". There since, homeostasis model has contributed immeasurably to the theory and practice of scientific medicine. His dictum has been interpreted literally to mean that the purpose of physiological regulation is to clamp each internal parameter at

a “setpoint” by sensing errors and correcting them with negative feedback. Based on this model physicians reason that when a parameter deviates from its setpoint value, some internal mechanism must be broken. Consequently they design therapies to restore the “inappropriate” value to “normal” (Sterling & Peter, 2004). Yet, in physiology, scientific evidence accumulates that parameters are not constant and their variations, rather than signifying error, are apparently designed to reduce error. In medicine, major diseases now rise in prevalence, such as essential hypertension and type 2 diabetes, whose causes the homeostasis model cannot explain (Sterling & Peter, 2004).

Constancy is not a fundamental condition for life. It seems past time to acknowledge that when Bernard declared constancy to be the sole object of all vital mechanisms, he went too far. Most biologists now agree that the true object of all the vital mechanisms is not “constancy” but survival to reproduce. Therefore, a mean value need not imply a setpoint but rather the most frequent demand. Some parameters are regulated quite closely. For example, the mammalian brain tolerates only small fluctuations in oxygen, glucose, temperature, and osmotic pressure. An acute insult that drives any one of these parameters beyond its design limit can trigger cascades of positive feedback that are quickly lethal. Such catastrophic departures from stability certainly require emergency (Buchman, 2002). But the purpose of such tight regulation may not be to defend “constancy” in the abstract. Rather, it may simply reflect specific design choices that optimize overall mammalian performance for successful competition. It seems past time to reevaluate the core hypothesis of the homeostasis model, that the average level of each parameter represents a “set point” which is “defended” against deviations (errors) by local feedback. This model captured much of the experimental truth in a simple “preparation” – such as an isolated organ or an animal whose brain has been silenced by anesthesia or decerebration – which were the primary experimental models for over 100 years. But regulation under natural conditions presents a response pattern that the homeostasis model cannot easily explain (Sterling & Peter, 2004).

Consider the record of arterial blood pressure measured continuously over 24 hours in a normal adult. Far from holding steady, pressure fluctuates markedly around 110/70 mm Hg for two hours. In correlation with identified external stimuli and mental states, it varies more extremely. Pressure spends about equal time above and below the steady daytime level. This pattern suggests, not defense of a setpoint, but rather responsiveness to rising and falling demand. Once the brain predicts the most likely demand, it resets the blood pressure to match. To do so, the brain directly modulates all three primary effectors: nerves signal the heart to pump faster, blood vessels to constrict, and kidneys to retain salt and water. These direct neural messages are reinforced by additional signals acting in parallel. For example, the neural system that excites the primary effectors also releases multiple hormones that send them same message. Hormones signaling the opposite message are suppressed. This pattern: multiple, mutually reinforcing signals acting on multiple, mutually

reinforcing effectors, overrides the various feedbacks that oppose change (Sterling & Peter, 2004).

Shifting setpoints might seem to describe certain cases, e.g. sustained elevation of body temperature in fever, but even here temperature is responding to specific signals that fluctuate adaptively. Recognizing such fluctuation, some authors have proposed the idea of shifting setpoints termed, “rheostasis”. The same is true for essentially all parameters: temperature, blood distribution, hormone levels, and so on. All fluctuate with different amplitudes and time constants, and these fluctuations all share a single goal. Yet the goal is not constancy, but coordinated variation to optimize performance at the least cost. This is the core idea of allostasis (Sterling & Peter, 2004).

3 I ALLOSTASIS AND THE ADAPTIVE FLUCTUATED SET POINTS

Allostasis was coined from the Greek *allo*, which means “variable;” thus, “remaining stable by being variable”. Allostatic regulation reflects, at least partly, cephalic involvement in primary regulatory events, in that it is anticipatory to systemic physiological regulation. This can be carried out by means of alteration in HPA axis hormones, the autonomic nervous system, cytokines, or a number of other systems, and is generally adaptive in the short term (McEwen & Wingfield, 2003). The concept of allostasis, maintaining stability through change, is a fundamental process through which organisms actively adjust to both predictable and unpredictable events. Allostasis is adaptation but in regard to a more dynamic balance, it is essential in order to maintain internal viability amid changing conditions (McEwen & Bruce, 1998a; McEwen & Bruce, 1998b).

Allostasis is underlied by six interrelated principles: (a) organisms are designed for efficiency; (b) efficiency requires reciprocal trade-offs; (c) efficiency requires predicting what will be needed; (d) prediction requires each sensor to adapt its sensitivity to the expected range of input; (e) prediction requires each effector to adapt its output to the expected range of demand; (f) predictive regulation depends on behavior whose neural mechanisms also adapt.

3.1 Principles of Allostasis

3.1.1 Organisms are designed for efficiency

Organisms must operate efficiently. Beyond escaping predators and resisting parasites, they must compete effectively with conspecifics. Natural selection sculpts every physiological system to meet the loads. No system can be “overdesigned” because robustness to very improbable loads will slow the organism and raise fuel costs. Nor can a system be “under designed” because, if it fails catastrophically to a commonly encountered load. It follows that all internal systems should mutually match their capacities. Thus our

intestinal absorptive capacity supplies sufficient fuel for our most likely energy need – with modest excess to meet unusual demands (Hammond & Diamond, 1997). Similarly, lung and circulatory capacities supply sufficient oxygen to burn the available fuel; and our muscles contain sufficient mitochondrial capacity to provide an adequate furnace (Weibel, 2000). Clearly, it would be inefficient for an organ to provide more capacity than could be used downstream, or for an organ downstream to provide more capacity than can be supplied from upstream. This aspect of organismal design, where physiological capacities optimally match, is termed “symmorphosis” (Taylor & Weibel, 1981). It holds for digestive, respiratory, and muscular systems, and also for neural systems (Sterling & Peter, 2004).

3.1.2 *Efficiency requires reciprocal trade-offs*

Efficiency requires that resources be shared. Otherwise, each organ could meet an unusual demand only by maintaining its own reserve capacity. To support this extra capacity would require more fuel and more blood – and thus more digestive capacity, a larger heart, and so on, thereby creating an expensive infrastructure to be used only rarely. Consequently, organs can trade resources – that is, make short-term loans. Regulation based on reciprocal sharing between organs is efficient, but for several reasons it requires a centralized mechanism: to continuously monitor all the organs; to compute and update the list of priorities; and to enforce the priorities by overriding all the local mechanisms (Sterling & Peter, 2004). For example, skeletal muscle at rest uses about 1.2 liters of blood per minute (~ 20% of resting cardiac output), but during peak effort it uses about 22 l/min (~90% of peak cardiac output), an 18-fold increase. Much of the extra blood comes from increased cardiac output, but that is insufficient and, although tissues may store fuel, such as glycogen and fatty acids, they cannot store much oxygen. Nor would it be useful to maintain a large reservoir of de-oxygenated blood because peak demand completely occupies the pulmonary system’s capacity to re-oxygenate. So a reservoir of de-oxygenated blood would require a reservoir of lung, heart, etc. In turn, these would require increased capacities for digestion, absorption, excretion, and cooling. Consequently for an unstorable resource, subject to variable demand, it is most efficient to share. So, at peak demand about 10 % of the total flow to muscle is borrowed. The loan cannot come from the brain, which requires a constant supply, that if interrupted for mere seconds causes loss of consciousness. So muscle borrows from the renal and splanchnic circulations, whose individual shares of cardiac output both drop from about 20% to 1%, and whose absolute supplies fall by 4- to 5-fold. The skin circulation also contributes. Kidney, gut, liver, and skin can generally afford to lend for the short-term – depending on circumstances. For example, skin can postpone re-oxygenation – but exercise in a warm environment may require flow to skin for cooling. Gut can also postpone re-oxygenation, but following a meal it requires blood to transport digests into the portal circulation and thus needs to reclaim a higher share (Sterling & Peter, 2004).

3.1.3 *Reciprocity requires central control*

The brain, though it represents 2% by weight in a 70 kg man, requires 20% of the resting blood flow. This proportion is so great that when a given brain region increases activity, the extra blood is requisitioned, not from somatic tissues, but from other brain regions (Lennie, 2003). Thus within the brain itself, resources are reciprocally shared. Because the needs of muscle, gut, and skin can be irreconcilable, appropriate trade-offs between them (and all the organs) must be calculated. This requires a central mechanism, the brain, which must also enforce a specific hierarchy of priorities and shift them as needs change. When muscular effort is urgent, but you have just eaten and the environment is warm, the brain triggers a vomiting reflex; when cooling is more urgent than effort, the brain may reduce the priority for erect body and trigger the vaso-vagal reflex (“fainting”): the heart slows, vessels dilate, blood pressure falls, and muscle tone collapses. In short, the brain must decide the conditions for each loan and set the schedule for repayment. Furthermore, because such conflicts potentially threaten overall stability (survival), these solutions are accompanied by unpleasant sensations, such as nausea and dizziness, which the brain also provides. These sensations are vividly remembered in order to reduce the likelihood of repetition (Sterling & Peter, 2004).

3.1.4 *Efficiency requires predicting what will be needed*

Blood pressure fluctuates according to match the ever-shifting prediction of what might be needed. This is true for essentially all physiological mechanisms. Consider an additional example, control of blood glucose by insulin. This is usually presented as a core example of homeostasis: ingested glucose raises the blood level, stimulating pancreatic beta cells to release insulin, which stimulates muscle and fat cells to take up the glucose and restore blood levels to the standard ~ 90 mg/dl and, indeed a pancreas placed in vitro and exposed to glucose will release insulin. But when an intact person sits down to a meal, the sight, smell, and taste of food predict that blood glucose will soon rise, and this triggers insulin release via neural mechanisms well before freshly ingested glucose reaches the blood (Schwartz *et al.*, 2000). This anticipatory pulse of insulin signals muscle and fat cells to take up glucose, and signals the liver to cease releasing it. Thus this prediction can prevent a large rise in blood glucose. A different prediction can do the opposite, that is, can elevate blood glucose above the most frequent level. Predicting an intense need for metabolic energy can raise blood glucose to diabetic levels (Sterling & Peter, 2004).

Insulin and the myriad other hormones that regulate the fuel supply are modulated rigorously from the brain which bases its predictions on a continuous data stream regarding metabolic state that arrives via nerves from the liver and sensors in the cerebrovascular organs, such as the area postrema, and the hypothalamus (Friedman *et al.*, 1998; Saper *et al.*, 2002).

The importance and challenge of predictive regulation is best appreciated by the type 1 diabetic who tries to prevent surges of blood glucose by injecting insulin before a meal, and who must inject insulin before exercise to allow glucose to enter his muscles (Sterling & Peter, 2004).

3.1.5 Sensors must match the expected range of input

Sensors are designed to transduce a range of inputs into a range of outputs. Typically the input/output curve is sigmoid and set so that its midpoint corresponds to the statistically most probable input. The curve's steep, linear region brackets a range of inputs that are somewhat likely, and its flatter regions correspond to inputs (very weak or very strong) that are relatively unlikely. This design has a clear advantage: the most likely events are treated with greatest sensitivity and precision (Koshland *et al.*, 1982).

When input events are small, they may be amplified nonlinearly by thresholding (Field & Rieke, 2002), but most sensors amplify linearly. Overall, the design of each sensor embodies "prior knowledge", derived via natural selection, regarding the range of most likely inputs. This simple design is effective when the statistical distribution of inputs is steady. But environmental signals fluctuate enormously, for example, light intensity changes between day and night by ten billion-fold. The linear range of a visual sensor spans only ten-fold. So over the course of a day it would frequently confront a range of inputs far too large or too small for its response curve. For much stronger inputs the detector would be too sensitive, and its output would saturate; for much weaker inputs, it would be too insensitive and would miss them (Sterling & Peter, 2004).

3.1.6 Predictive regulation depends on behavior whose neural mechanisms also adapt

Prediction requires each sensor to adapt its sensitivity to the expected range of inputs. Hence, prediction must be based on sensors that are both accurate and fast with respect to the processes that they help to regulate. How sensors maintain their accuracy and speed over a large dynamic range is well understood for various neural systems, especially for vision. The basic principles seem likely to be generalizable to all sensors. However, the rate of adaptation matches the rate of changing input. Generally, the time course of predictive adaptation differs for every system and depends partly on the length of time spent under a particular load. Over hours mechanoreceptors in muscle, tendon, and ligament have reduced their sensitivities to match the persistently increased load. But then over tens of minutes, sadly perhaps, we regain our usual sense of effort as these mechanisms re-adapt to predict the next round of most likely loads (Sterling & Peter, 2004).

There are two levels of prediction: (1) most likely state in the next moment – generally best captured by the current state and its rate of change; (2) most likely time course of the

new state – generally best captured by length of time in the current state. This second factor, persistence, improves efficiency because each change requires a response, and each response has a cost. Many predictors reduce costs by anticipating regular shifts in demand. For example, circadian prediction proves so advantageous that every cell in the body uses it to regulate the expression of vast numbers of different genes according to predicted demand (Roenneberg & Merrow, 2003). On a longer time scale, seasonal variation in day length predicts average environmental temperature and food availability, performing much more reliably than local temperature. Furthermore, for migratory species day length predicts the most likely temperature thousands of miles away. Consequently, predictions based on day length have been built into the brains of many species as “prior knowledge” that profoundly regulates their physiology (Mrosovsky, 1990).

Prediction requires each effector to adapt its output to the expected range of reward. Effectors also shift their output curves to match a change in the expected range of demand. Of course, effectors change more slowly than sensors because their adaptations are more expensive. The example most familiar, because we observe it directly, is skeletal muscle. One bout of intense effort, though fatiguing, little affects the response curve. But prolonged effort over days, weeks, months gradually evokes a panoply of gene modulations: increased synthesis of proteins for muscle, bone, and connective tissue, plus corresponding shifts of metabolic and respiratory enzymes. Even so, world-class athletes known for their superior fitness, never reduce their physical demands more than momentarily, lest their effectors readapt even slightly to lower demand (Sterling & Peter, 2004).

Internal effectors also adapt gradually. For example, although the brain’s sensor of circadian time (suprachiasmatic nucleus) resets to a shift in day-length within one cycle, the liver, which synthesizes many gene products under circadian control, resets over six days (Roenneberg & Merrow, 2003). In fact all cells, via diverse molecular sensors on their surfaces (receptor proteins), regulate to meet predicted demand. Furthermore, these receptors themselves regulate in number and sensitivity to match predicted demand over a range of time scales. Typically, prolonged exposure to high levels of its natural ligand (signaling molecule) reduces receptor number and sensitivity. Note that downregulation of a receptor triggered by prolonged exposure to its ligand occurs by negative feedback. But this need not be caused by an “error”; rather the downregulation is simply a response to the anticipation of a higher level of the ligand. Thus, when blood glucose is persistently elevated and triggers persistent secretion of insulin, insulin receptors eventually anticipate high insulin and downregulate. The system learns that blood glucose is supposed to be high (Sterling & Peter, 2004). Similarly, sustained demand for elevated blood pressure teaches all effectors to expect it, and gradually adapt: arterial smooth muscle cells hypertrophy; the carotid sinus wall thickens to reduce baroreceptor sensitivity; secretory cells whose products support the pressure rise hypertrophy (renin, norepinephrine, cortisol, etc.). In short, it seems inevitable that the sustained presence of high blood glucose would gradually

reduce insulin sensitivity; i.e. cause “insulin resistance”, and thus type 2 diabetes, and that sustained elevations of blood pressure would gradually cause essential hypertension. Such changes are the appropriate adaptations to predicted demand. Predictive regulation relies on complex behavior whose neural mechanisms also adapt (Sterling & Peter, 2004).

Few of the raw materials needed for regulation are stored in any quantity. Most of the body’s sodium is in the blood and extracellular space, and sodium is lost daily, along with water, to tears, sweat, and urine. Calcium is stored within various intracellular compartments, but there it is needed for signaling and must not be depleted. Only bone can loan calcium for the short term, but for obvious reasons, the loan must be repaid. Fuel is generally stored in modest quantity as glycogen and fat, whose rapidly mobilizable components within muscle cells are just sufficient to carry a trained runner to the end of a marathon. Prolonged exertion, soon depletes stored fat and is ultimately limited by the gut’s maximum absorptive capacity – which can sustain energy consumption over basal levels by only about four-fold (Hammond & Diamond, 1997).

In short, physiological regulation is inexorably tied to replenishing. The most efficient way to update the existing stores is immediately – as an item is used. There are two reasons. First, to be depleted is unpleasant – and can be quickly lethal. Second, supplies, such as salt, water, and fuel, are not always available. The brain’s every command to consume a particular substance always accompanied by parallel commands to reduce its loss and to seek opportunities to replenish. This need to replenish generally involves a rich set of cognitive and emotional experiences. Human physiological regulation depends powerfully on a host of high-level neural mechanisms: retrieval of prior knowledge, multiple emotions, perception, planning, cooperation, and altruism. Such can thrust us back, to the root of human evolutionary success and cause us reflect on neural basis. Somewhere in the brain all the critical factors must weighed, and a plan forcefully executed. The critical site turns out to be the prefrontal cortex (Sterling & Peter, 2004).

4 I SUMMARY OF ALLOSTASIS PRINCIPLES

Allostasis describes mechanisms that change the controlled variable by predicting what level will be needed and overriding local feedback to meet anticipated demand. Allostasis takes virtually the opposite view of homeostasis. It suggests that the goal of regulation is not constancy, but rather, fitness under natural selection. Fitness constrains regulation to be efficient, which implies preventing errors and minimizing costs. Both needs are best accomplished by using prior information to predict demand and then adjusting all parameters to meet it. Thus allostasis considers an unusual parameter value, not as a failure to defend a setpoint, but rather as a response to some prediction. The allostasis model of physiological regulation, attributes diseases such as essential hypertension and type 2 diabetes to sustained neural signals that arise from unsatisfactory social interactions.

Consequently the allostasis model would redirect therapy, away from manipulating low-level mechanisms, toward improving higher levels in order to restore predictive fluctuation – which under this model is the hallmark of health (Sterling & Peter, 2004).

5 I PATHOPHYSIOLOGY FROM ALLOSTASIS APPROACH

5.1 Blood Hypertension: Adaptation To Sustained Vigilance

The homeostasis model cannot explain essential hypertension because it attributes all pathology to a “defect” – to something “broken”. But the allostasis model suggests that there is no defect. More parsimoniously, it proposes that hypertension emerges as the concerted response of multiple neural effectors to prediction of a need for vigilance. When this prediction is sustained, all the effectors, both somatic and neural, adapt progressively to life at high pressure. The adaptations all seem entirely explicable from our general knowledge of signaling and regulation. Although the endpoint may be tragic, every step along the path seems perfectly “appropriate”. Vigilance starts when a child is delivered from its mother’s protection to the care of strangers (Sterling & Peter, 2004).

The neural signals that call for increased blood pressure also call for salty foods – which the fast-food industry (“industrial agriculture”) provides in prodigious quantity. Industrial agriculture does not cause hypertension by excessively salting prepared foods; it merely obliges the public’s appetite for sodium, which is driven quite appropriately by intact regulatory systems. Indeed, if under present conditions of life, the food industry were to restrict sodium, we might see the development of public “salt licks” (Sterling & Peter, 2004).

In a younger person if the predicted need for vigilance declines, effector adaptations can reverse promptly. But persistent demand leads to more profound and persistent effector adaptations. Over decades the constant call for vigilance adapts arterial muscle and carotid sinus to thicken and stiffen so that pressure rarely returns to normal levels. Probably there are also corresponding adaptations in the brain. We know now that adult synapses continuously adjust their molecular components and that “memories” are stored at all levels, even in the spinal cord (Lücher & Frerking, 2003; Ikeda *et al.*, 2003). So the many hormones that feed back to the brain to sustain high pressure probably entrain many levels to expect and support high pressure. Thus, coordinated somatic and brain adaptations generate response patterns of “established” hypertension. The hypertensive pattern, like the normal pattern, does not seem to be “defended” at a particular level. Rather it is modulated up and down, apparently according to demand, with an overall range of 140 points. This pattern suggests adaptation to chronic vigilance, and consistent with this the hypertensive pattern is absent in undisrupted preindustrial societies where children remain in contact with their parents and strangers are rare (Eyer & Sterling, 1977). Established hypertension is most common in segments of modern society where family structure is most disrupted, where children are least protected, and where they are marked from birth for suspicion and various

forms of ill-treatment. So to explain essential hypertension there is no need to postulate a “defect” in any particular regulatory pathway. Certainly we can create a hypertensive mouse by knocking out one gene or another (Wilson *et al.*, 2001; Zhu *et al.*, 2002). But we can also create hypertension and atherosclerosis in a whole colony of mice simply by introducing a stranger (Henry *et al.*, 1967).

Certainly we recognize that the variance of blood pressure within a community must be partially caused by genetic differences. But this cannot explain why blood pressures of essentially all our children rise with age. Nor why the rise is largest and most persistent in the poorest and most socially disrupted communities. Nor why African-Americans are more hypertensive than genetically similar populations in West Africa. These observations certainly point to an environmental cause (Sterling & Peter, 2004).

5.2 Obesity And Metabolic Syndrome: Adaptation To Hypo-Satisfaction

Roughly half of US adults are obese, a condition that contributes to type 2 diabetes. Obesity and type 2 diabetes jointly contribute to a constellation of pathologies termed “metabolic syndrome”, which includes hypertension, glucose intolerance (diabetes), hyperinsulinemia, dyslipidemia, visceral obesity, atherosclerosis, and hypercoagulability (Zimmet *et al.*, 2001). Together these factors create a profoundly lethal cascade, and all follow the familiar epidemiological pattern: elevated with divorce, low socio-economic status, and disrupted preindustrial communities (Zimmet *et al.*, 2001; Diamond, 2003). Like blood pressure, these conditions are rising in children, where the rate of obesity has reached 15% (Hill *et al.*, 2003).

The homeostasis model cannot explain the prevalence of obesity. If metabolism were primarily controlled by negative feedback, then decreased energy expenditure would lead to decreased food intake. Yet presently in the US the opposite is so: the less we exercise, the more we eat. This conundrum could be caused by defects in the regulatory chain. For example, certain obese individuals are deficient in leptin, an important negative regulator of feeding, and when administered leptin their weight returns toward normal (Farooqi *et al.*, 2002). But, just like hypertension, specific defects in energy regulation are rare. They account for only a minor fraction of obesity and for none of its striking increase (Hill *et al.*, 2003).

5.3 Type 2 Diabetes

Homeostasis cannot explain the growing prevalence of type 2 diabetes. Its core feature, insulin “resistance”, involves changes at many levels, including decreased concentrations of insulin receptors, kinase activities, concentration and phosphorylation of IRS-1 and -2, PI(3)K activity, glucose transporter translocation, and the activities of intracellular enzymes. Although these changes are loosely termed “defects” (Saltiel & Kahn, 2001), they do not arise from mutant alleles, so “defect” denotes, not their origins, but rather their unwanted effects.

5.4 Obesity and Insulin Resistance : Vigilance that makes adaptive senses

The allostasis model can explain both obesity and insulin resistance without postulating any true defect. The rise in obesity and type 2 diabetes has been attributed to “thrifty genes”. From this theory some population were selected to “eat up” in times of plenty to protect against times of famine (Diamond, 2003) as happened with certain human groups among Pacific Islanders that have suddenly changed from food scarcity to plenty. This implies that body fat is not regulated to a setpoint, but varies according to some prediction – in this case, future hunger. This theory would be entirely consistent with the allostasis model, but there may be an additional explanation. Consider that for these groups the sudden appearance of plentiful food is accompanied by the equally abrupt dissolution of the entire culture. Consequently, obesity is only one disorder of many that accompany disruption of a preindustrial society. The standard signals for vigilance (such as cortisol), which raise the appetite for sodium, also raise the appetite for carbohydrate and fat (Schulkin *et al.*, 1994). This makes adaptive sense – if we will soon need more salt, we will also soon need more fuel. Elevated cortisol also shifts the distribution of fat deposits toward the viscera – one feature of metabolic syndrome. And when chronically high levels of carbohydrate evoke chronically high levels of insulin, its receptors and their downstream mechanisms naturally reduce their sensitivities, just as every signaling system responds to prolonged, intense stimulation – the input/output curve inexorably shifts to the right (Sterling & Peter, 2004).

Cortisol and related signals are elevated, not only during hypervigilance, but also during states of hyposatisfaction – when outcomes prove less than expectations. Because satisfaction cannot be stored, it must be continuously renewed. So if its potential sources become constricted, the brain must inevitably rely on those that remain: people needing a pulse of satisfaction will try to find it somehow (Sterling & Peter, 2004). For those of higher socioeconomic status there are opportunities for satisfaction in work, achievement, and money. Mono-pursuit of such opportunities tends to spiral out of control (“workaholism”, “type A” behavior, etc). This may occur especially when expectations inculcated by the family as “prior knowledge” are so high as to be intrinsically unsatisfiable. Another likely factor is that a stimulus which initially releases dopamine adapts, limiting the satisfaction obtainable from its repetition. For people of lower socioeconomic status potential sources of satisfaction are less available, but food is abundant and cheap. So the allostasis model suggests that the brain overrides local negative feedback (metabolic satiety signals) – just as it overrides the negative feedback that would counter commands to raise blood pressure – and people eat. For the reasons just cited, satisfaction is fleeting – so people eat even more (Saper *et al.*, 2002; Schultz, 2002).

Alcohol and drug addictions follow a similar pattern and apparently share many of the same mechanisms (Wise, 2003). For example, the neuropeptide NPY enhances feeding, and is also abundant in brain areas mediating these drug addictions. The acute

effect of NPY resembles alcohol in reducing anxious behavior, and it is also associated with developing alcohol and cocaine dependence. Similarly leptin, identified primarily with feeding and energy balance, contributes to hypertension. Thus, there is considerable cross-talk between these systems along brain pathways that serve satisfaction (VTA- amygdala-accumbens-prefrontal cortex) (Sterling & Peter, 2004).

Among Native Americans, Australian Aborigines, Inuit, and so on, the rise in obesity and type 2 diabetes invariably accompanies rises in essential hypertension, alcoholism, drug addiction, suicide, and murder (Eyer & Sterling, 1977). Furthermore, the same correlations are found in modern societies: the highest rates of all these afflictions appear in the most disrupted populations, those with the worst life experience, the lowest expectations, and the least hope. Thus over the period of rising racial segregation in urban neighborhoods and schools, the prevalence of obesity in predominantly black elementary and middle schools has tripled (Gordon-Larsen *et al.*, 1997).

In summary, the allostasis model attributes the pathogenesis of hypertension and metabolic syndrome to prolonged adaptation to hypervigilance and hyposatisfaction. The impact is strongest among populations with the best reasons for vigilance, the narrowest range of satisfactions, and expectations that are least often met (Sterling & Peter, 2004).

6 I TREATING HOMEOSTASIS AND ALLOSTASIS MODELS

6.1 Treating “Low-Level” Targets: Poly-drugs, Iatrogenesis and Drug-addiction

Homeostasis treats low level targets. Following the homeostasis model, physicians try to restore each parameter to what they consider an “appropriate” level. Therefore, hypertension is treated with drugs that target the three primary effectors of elevated pressure: (i) diuretics to reduce blood volume; (ii) vasoconstrictor antagonists to dilate the vascular tree; (iii) heart rate antagonists to reduce cardiac output. The pharmaceutical industry continues to target myriad molecules that regulate these three mechanisms, and fundamental research widely promises to identify new targets (Sterling & Peter, 2004). The same is true for obesity. A review lists six neuromodulators that increase feeding and ten that decrease feeding, and then concludes, “a multi-drug regimen that targets multiple sites within the weight-regulatory system may be necessary to achieve and sustain weight loss in many individuals” (Schwartz *et al.*, 2000). The same strategy is proposed for type 2 diabetes and metabolic syndrome (Moller, 2001) and for drug addictions (Laakso *et al.*, 2002). There are three problems with targeting low-level mechanisms.

First, each signal evokes multiply cascaded effects, so even the most specific molecular antagonist will cause a cascade of effects. For example, in hypertension the angiotensin converting enzyme affects all of angiotensin’s myriad downstream targets (arteriolar muscle, kidney, and multiple brain sites), and so also does its widely prescribed

inhibitor (Sterling & Peter, 2004). Similarly, in type 2 diabetes one effect of hyperglycemia is to elevate the signaling molecule, diacylglycerol. This triggers protein kinase C, and thereby a host of signals, all of which contribute to vascular pathology. Although it might seem advantageous to antagonize an early step, such as the activation of protein kinase C, myriad other cascades with beneficial effects would also be affected and, it turns out that because of such cascading effects, low level inhibitors and antagonists tend to be strongly iatrogenic (Buchman, 2002; Sterling & Eyer, 1981).

Second, the variables targeted for treatment are being driven to their particular levels by concerted signals from the brain in response to predicted needs. Consequently, if one signal is suppressed by a drug, the brain compensates by driving all the others harder. Thus, when blood pressure is treated by a diuretic to reduce volume, there are compensatory increases in heart rate and vasoconstriction. These can be treated in turn by beta- adrenergic antagonists, calcium channel antagonists, etc. (Carretero & Oparil, 2000; Sterling & Eyer, 1981). But adding more drugs to a complex system increases the frequency of iatrogenesis. This is why proposals to treat obesity by a multi-drug regimen at multiple brain sites or to screen 417 genes as drug targets for obesity seem implausible.

Third, there is a cost to performance in clamping a variable to some target level by blocking the effectors designed to modulate it. Clamping renders that variable insensitive to predicted need, which opposes the whole point of physiological regulation. Thus clamping blood pressure low with a beta-blocker commonly causes “exercise intolerance” – inability to increase cardiac output when it is needed (Sterling & Peter, 2004).

For all of these reasons, less than 25% of hypertensive patients in the US are controlled. The major problem is considered to be “the very high rate of discontinuance or change in medications: 50-70% ... within the first six months...” (Carretero & Oparil, 2000). These high discontinuance rates are considered to reflect, among other factors, “a combination of adverse drug effects, cost of drugs, and poor efficacy” (Carretero & Oparil, 2000).

These problems also apply to pharmacotherapy for mental disorder. Certainly drugs are better than lobotomy: they can be titrated and are reversible over the short run. But when applied for long periods, the “antipsychotic” drugs, which primarily antagonize various dopamine receptors, cause motor disorders. These “tardive” (late appearing) dyskinesias eventually occur in most patients and persist after the drugs are withdrawn. Beyond this devastating iatrogenic effect, drugs that work by antagonizing the major modulators of the nucleus accumbens, amygdala, and prefrontal cortex will, like beta-blockers for blood pressure, reduce responsiveness. Such drugs would be predicted to cause instability of intent and to flatten affect. In fact they do, and this is a major reason why patients often refuse to take them (Sterling & Peter, 2004).

6.2 The “Higher-Level” Interventions

The allostasis model defines health as optimal predictive fluctuation. As demand distribution shifts upward briefly, the response distribution follows to maintain variation centered on most probable demand. As demand distribution returns to its initial state, the response distribution follows. A shift in the probability of demand should shift the response, and when the prediction reverses, so should the response. A system becomes unhealthy when, high demand predominates for long times, effectors adapt so strongly that they cease to follow promptly when the prediction reverses and, system does not return to the initial state (Sterling & Peter, 2004).

By standard pharmacotherapy, drugs can force the response back to the original level, despite continued prediction of high demand, but this compresses responsiveness. While demand stays high, drugs that antagonize key effector mechanisms force the response distribution back toward its initial mean. But this reduces responsiveness and evokes iatrogenic effects. This should be expected because the organism must continue to meet elevated demand but with fewer or weaker effectors. This is a common complaint of patients on anti-hypertensive and psychotropic medications (Sterling & Peter, 2004).

A more rational goal of intervention would be to shift the predicted distribution of demand back toward its original level. This would allow the effectors to naturally reestablish flexible variation around the predicted lower demand, thus preserving the range of responsiveness. In other words, by rational therapy, when demand is reduced for long periods, the system re-adapts to the initial demand distribution. The mean response returns to its initial level while responsiveness is maintained (Sterling & Peter, 2004). This seems to work very much for hypertension while considering that the current authoritative recommendations for treatment are no longer drugs but: (i) weight loss; (ii) exercise; (iii) moderate alcohol consumption; (iv) diet reduced in sodium and fat and increased in calcium, potassium, and fiber; (v) cease smoking (Carretero & Oparil, 2000; Burini et al. 2018; Polo et al. 2019).

Weight loss is strongly correlated with reduced blood pressure and is considered to be the most effective of all nonpharmacological treatments. Moderate exercise, such as brisk walking or bicycling three times per week, may lower systolic pressure by 4-8 mm Hg. The dietary recommendation is based on the “DASH” study, which found overall reductions in blood pressure of 11.4/5.5 mm Hg to a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products, with further reductions of pressure to reduced sodium intake. These reductions are said to be “comparable to or greater than those usually seen with monotherapy (i.e., 1 drug) for stage 1 hypertension”. But as the DASH study notes, long-term health benefits “will depend on the ability of people to make long-lasting dietary changes, including the consistent choice of lower- sodium foods” and “upon (their) increased availability” (Sacks *et al.*, 2001). This requires, in effect, a sustained victory in the prefrontal cortex of abstract

knowledge about what is “good for you” over all the unsatisfied appetites that cause the problem in the first place. Hold onto your McDonald’s stock (Sterling & Peter, 2004).

The most successful interventions do not deny the sense of need. Rather, they find ways to satisfy it by enlarging positive social interactions and revivifying the sense of connectedness. In the case of coronary heart disease, when patients combined diet and exercise in a group context with a charismatic leader, atherosclerotic plaques regressed over a year, as established by angiography (Ornish *et al.*, 1990). This is not to argue against treating any mental disorder with a drug. Almost certainly, some disorders will be found to arise from specific molecular defects, just as specific mutations of ion channels, gap junctions, and signaling enzymes, etc. are being identified as causing various neurological disorders. But just as those defects are fairly rare, and just as molecular defects account for a minor proportion of hypertension, there is likely to be a rather large residual group that will be considered “essential mental illness” – arising from the same core problems of social disruption/disconnection (Sterling & Peter 2004).

This seems particularly applicable to the large group of boys now diagnosed with “attention-deficit, hyperactivity disorder” (ADHD). The prevalence of this diagnosis among boys in the U.S. has reached ~10-30% and it varies inversely with socioeconomic status. The standard drug treatment is methylphenidate – “Ritalin” – an amphetamine analog, or dextroamphetamine. These drugs do help a rambunctious youngster to settle down in the classroom and concentrate for longer periods than he could normally manage. This should not be a surprise because these are the drugs that a street addict takes to obtain his small satisfactions – to quiet his restless prefrontal cortex and, these are the drugs that the long-distance trucker takes to concentrate on the road. So it seems entirely consistent that a boy dosed with amphetamine can concentrate on the assigned task. But over the long term these drugs will certainly cause brain adaptations whose specific consequences cannot be foreseen. This example seems especially poignant because it arises from disrespecting our greatest evolutionary advantage: our intrinsic diversity of talent and temperament. A proto-scholar might sit still effortlessly in a classroom, whereas a proto-navigator or proto-comedian might not. The allostasis model would not administer the very drugs upon which (outside the classroom) we have declared “war”. Rather it would investigate the possible causes of a youngster’s restlessness and would intervene by finding activities – beyond sitting still with a book – that would absorb him (Sterling & Peter 2004).

6.2.1 *Physiological mechanisms of high-level intervention*

The allostasis model hints that the biggest improvements in health might be achieved by enhancing public life. The guiding principle would be: do everything that promises to reduce the need for vigilance and to restore small satisfactions. Enhance contact with nature by building more parks and by providing communal opportunities to garden – i.e. not

just to look at but to grow flowers and vegetables. Enhance opportunities to walk and cycle by restricting automobile traffic. Prevent this restriction from becoming an annoyance by improving public transportation. Encourage broader participation in sports especially among youth – by constructing public facilities for gymnastics, skating, skate-boarding, climbing, and swimming (Sterling & Peter, 2004).

Improve work by acknowledging that no human can be satisfied by performing an unvarying task for eight hours a day, 40 hours per week, 50 weeks per year. Companies, and now even the National Institutes of Health, play a recording, “this phone call may be monitored for purposes of quality control”. What this implies, of course, is that the task is so uninteresting that the operators need to be threatened with every call that their supervisor might be listening. For workers at the computer, every keystroke can be similarly monitored. Such humiliating and alienating procedures were introduced recently and could easily be eliminated. The astronomical disparities of income are also recent and could be narrowed while still preserving incentives for the more energetic and clever. Such proposals are well within our capacity to organize and implement – for they would benefit the rich as well as the poor by reducing everyone’s need for vigilance and by expanding everyone’s range of small satisfactions (Sterling & Peter, 2004).

7 | LIFESTYLE CHANGING

Therapeutic lifestyle change seems yet more clinically effective than drugs. The combination of exercise with dietary changes is more effective than each one alone. The effectiveness of the dietary changes is based on low-energy dense diets mainly providing high dietary fiber intake. The state-of-the-art nutritional science readily explains the metabolic benefits of a (modest) restriction of carbohydrates, a lack of high-glycemic index products, a low W-6 over W-3 fatty acid balance, and a reduction of salt intake in patients with the NCDs. Additionally, increased physical activity is considered the cornerstone of recommendations for treating NCDs. So far increased physical activity seems more effective with aerobic exercises (and increased cardiorespiratory fitness) than strength exercises. However, aerobic interval training, strength training, or the combination of both have beneficial effects on physiological abnormalities associated with NCDs. Costless lifestyle modification programs applied to community based adults have promoted eutrophy, blood hypertension, T2D and Metabolic Syndrome reductions not seen with regular medications (Burini et al. 2013; Burini et al. 2013b; Burini et al. 2017b; Burini et al. 2016; Burini et al. 2020).

REFERENCES

Akhalaya MY, Platonov AG, and Baizhumanov AA. (2006) **Short- term cold exposure improves antioxidant status and general resistance of animals.** Bulletin of Experimental Biology and Medicine, vol. 141, no. 1, pp. 26–29.

Boonstra, R. (2005) **Equipped for life: the adaptive role of the stress axis in male mammals.** *Journal of Mammalogy*, 86, 236–247.

Buchman TG (2002) **The community of the self.** *Nature* 420:246-251.

Burini R.C., de Oliveira E.P., Michelin E., McLellan, K.C.P.(2013). **Epidemic obesity: an evolutionary perspective on the modern obesity crisis to a rationale for a treatment. A Brazilian community-based data.** In: iConcept Press. (Org.). *Obesity Epidemic*. 1ed.Hong Kong: iConcept Press, v. 1, p. 20-38.

Burini RC, Nakagaki MS, Michelin E, Burini FHP(2018). **Treating Blood Hypertension in a Brazilian Community: Moving from Reactive Homeostatic Model to Proactive Allostatic Healthcare.** *Ann Clin Hypertens.* ; 2: 001-016.

Burini RC, Torezan GA, McLellan KCP(2013). **Behavioral risk factors and effects of lifestyle modification on adults with Diabetes: A Brazilian community-based study.** *Emerging Issues in Medical Diagnosis and Treatment.* Concept Press Ltd. 2013c; 1.

Burini RC, Kano HTK, Burini FHP, McLellan KCP(2016). **Metabolic Syndrome - From the Mismatched Evolutionary Genome with the Current Obesogenic Environment to the Lifestyle Modification as a Primary Care of Free-Living Adults in a Brazilian Community.** In: Jody Morton, editor. *Metabolic Syndrome: Clinical Aspects, Management Options and Health Effects.* *Nova Science Publ.(NY).*Chap.5, 2016.

Burini RC, Burini FHP, Sloan KP(2020). Effectiveness of the **Brazilian Dynamic -Cohort “Moving for Health” Study in Primary Care of Non-Communicable Chronic Diseases Following The Proactive Lifestyle Changing Approach.** (in press).

Carretero OA & Oparil S. (2000). **Essential Hypertension part II: treatment.** *Circulation* 101:446- 453.

Diamond J. (2003). **The double puzzle of diabetes.** *Nature* 423:599-602.

Dimitrios NT, K. C. Georgios, and I. X. H. Dimitrios, (2003) **“Neurohormonal hypothesis in heart failure,”** *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 44, no. 3, pp. 195–205.

Eyer J & Sterling P (1977) **Stress-related mortality and social organization.** *Review of Radical Political Economics* 9:1-44.

Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM & O’Rahilly S. (2002). **Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency.** *J Clin Invest* 110:1093-1103.

Field GD & Rieke F. (2002). **Nonlinear signal transfer from mouse rods to bipolar cells and implications for visual sensitivity.** *Neuron* 34:773-785.

Friedman MI, Ji H, Graczyk-Milbrandt G, Osbakken MD & Rawson NE. (1998). **Hepatic sensing in the control of food intake: unresolved issues.** In: *Liver and Nervous System* (Häussinger D; Jungermann K, eds), pp 220-229. London: Kluwer Academic Press.

Gems, D. & Partridge, L. (2008). **Stress-response hormesis and aging: 'that which does not kill us makes us stronger'**. *Cell Metabolism*, 7, 200–203.

Gordon-Larsen P, Zenil BS & Johnston FE (1997) **Secular changes in stature, weight, fatness, overweight, and obesity in urban African American adolescents from the mid-1950's to the mid-1990's**. *Amer J Hum Biol* 9:675-688.

Hammond KA & Diamond J. (1997). **Maximal sustained energy budgets in humans and animals**. *Nature* 386:457.

Henry JP, Meehan JP & Stevens PM (1967) **The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice**. *Psychosomatic Medicine* 29:408.

Hill JO, Wyatt HR, Reed GW & Peters JC (2003) **Obesity and the environment: where do we go from here?** *Science* 299:853-855.

Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R & Sandkühler J (2003) **Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia**. *Science* 299:1237-1240.

Ji LL, Gomes-Cabrera MC & Vina J. (2006). **Exercise and Hormesis: Activation of cellular antioxidant signaling pathway**. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1067:425-435.

Koshland Jr. DE, Goldbeter A & Stock JB. (1982). **Amplification and adaptation in regulatory and sensory systems**. *Science* 217:220-225.

Laakso A, Mohn AR, Gainetdinov RR & Caron MG (2002) **Experimental genetic approaches to addiction**. *Neuron* 36:213-228.

Lennie P. (2003). **The cost of cortical computation**. *Curr Biol* 13:493-497.

Lücher C & Frerking M. (2003). **Restless AMPA receptors: implications for synaptic transmission and plasticity**. *Trends Neurosci* 24:665-670.

McEwen, Bruce S. (1998a). **"Protective and Damaging Effects of Stress Mediators"**. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. N. Engl. J. Med.* 338: 171–9.

McEwen, Bruce S. (1998b). **"Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load"**. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840: 33–44.

McEwen, Bruce S. & Wingfield, John C. (2003). **"The concept of allostasis in biology and biomedicine"**. *Horm. Behav.* 43 (1): 2–15.

Moller DE. (2001). **New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome**. *Nature* 414:821-827.

Monaghan P, Charmantier A, Nussey DH' Ricklefs RE (2008) **The evolutionary ecology of senescence**. *Functional Ecology*, 22, 371–378.

Monaghan, N. B. Metcalfe, and R. Torres. (2009) “**Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation,**” *Ecology Letters*, vol. 12, no. 1, pp. 75–92.

Mrosovsky N. (1990). **Rheostasis The Physiology of Change**. New York: Oxford University Press.

Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ & Gould KL. (1990). **Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?** *Lancet* 336:129-133.

Pekow C. (2005) “**Defining, measuring, and interpreting stress in laboratory animals,**” *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, vol. 44, no. 2, pp. 41–45.

Polo TCF, Papini SJ, Sloan KP, Frenhani PB, Burini RC (2019) **Association of Dairy Intake with Hypertension and Metabolic Syndrome in a Community-Based Brazilian Adults.** *Int Arch Transl Med* 5:009.

Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW & Goto S. (2008). **Exercise, oxidative stress and hormesis.** *Ageing Res Rev* Jan;7(1):34-42.

Rahal A, Amit Kumar, Vivek Singh, et al. (2014) “**Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay,**” *BioMed Research International*.

Roenneberg T & Merrow M (2003) **The network of time: understanding the molecular circadian system.** *Curr Biol* 13:R198-R207.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ERI, Simons-Morton DG, Karanja N & Lin P-H. (2001). **Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet.** *New Eng J Med* 344:3-9.

Saltiel AR & Kahn CR (2001) **Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism.** *Nature* 414:799-806.

Saper CB, Chou TC & Elmquist JK. (2002). **The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating.** *Neuron* 36:199-211.

Schulkin J, McEwen BS & Gold PW. (1994). **Allostasis, amygdala, and anticipatory angst.** *Neurosci Biobehav Rev* 18:385-396.

Schultz W. (2002). **Getting formal with dopamine and reward.** *Neuron* 36:241-263.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ & Baskin DG. (2000). **Central nervous system control of food intake.** *Nature* 404:661-672.

Sterling P & Peter (2004). “**Chapter 1. Principles of Allostasis**”. In Schulkin, Jay. *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. New York, NY: Cambridge University Press.

Sterling P & Eyer J. (1981). **Biological basis of stress-related mortality.** *Soc Sci Med* 15E:3-42.

Taylor CR & Weibel ER. (1981). **Design of the mammalian respiratory system. I. Problem and strategy.** *Respir Physiol* 44:1-10.

Von Schantz T, S. Bensch, M. Grahn, D. Hasselquist, and H. Wittzell (1999) “**Good genes, oxidative stress and condition-dependent sexual signals,**” *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 266, no. 1414, pp. 1–12.

Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard J-M, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X & Lifton RP. (2001). **Human hypertension caused by mutations in WNK kinases.** *Science* 293:1107-1112.

Weibel ER. (2000). **Symmorphosis.** Cambridge MA: Harvard University Press.

Wingfield, J.C., Maney, D.L., Breuner, C.W., Jacobs, J.D., Lynn, S., Ramenofsky, M. & Richardson, R.D. (1998) **Ecological bases of hormone-behavior interactions: the ‘emergency life history stage’.** *American Zoologist*, 38, 191–206.

Wise RA. (2003). **Brain reward circuitry: insight from unsensed incentives.** *Neuron* 36:229-240.

Zimmet P, Alberti KGMM & Shaw J. (2001). **Global and societal implications of the diabetes epidemic.** *Nature* 414:782-787.

Zhu Y, Bian Z, Lu P, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgin J, Shaul PW, Thorén P, Smithies O, Gustafsson J & Mendelsohn ME. (2002). **Abnormal vacular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta.** *Science* 295:505-508.

CAPÍTULO 19

TECNOLOGIAS BIOMÉDICAS NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO DE PACIENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Cássio Baptista Pinto

Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1281057161819552>

Juliane Baptista Pinto

Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/4259269688432219>

Beatriz Gerbassi Costa Aguiar

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1179275802814582>

Júlya de Araujo Silva Monteiro

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1407634309027251>

Gicélia Lombardo Pereira

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/9157969611400121>

Vera Lúcia Freitas

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8264092185135389>

Michelle Freitas de Souza

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6934758741331401>

Brenda Maia do Nascimento

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/4604805315055244>

Bianca Cristina Marques Gindre Laubert

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/2420717883604846>

María Claudinete Vieira da Silva

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6889400280421518>

Patrícia Aparecida Tavares Mendes

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6249278558264833>

Tamires Zêba Guimarães

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/4458313733137686>

RESUMO: Introdução: A grande dificuldade dos profissionais da área da Odontologia ao lidar com pacientes portadores de necessidades especiais (PPNE) pela falta de experiência e conhecimento, torna mais difícil o convívio e atendimento a esses pacientes, que precisam de orientação e ajuda para realização e manutenção da saúde bucal. As tecnologias em saúde mostram-se fundamentais para essa questão, concomitante aos princípios de humanização. **Objetivo:** identificar através da literatura as principais tecnologias em saúde para a realização do tratamento endodôntico para pacientes especiais. **Desenvolvimento:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com a finalidade de construir um referencial teórico básico para o atendimento e tratamento endodôntico de pacientes com necessidades especiais. A pesquisa traz reflexões críticas e flexíveis capaz de propiciar respostas sobre um tratamento humanizado de endodontia em pacientes com necessidades especiais. Portanto, é preciso estudar e compreender o processo das tecnologias biomédicas afim de otimizar o cuidado odontológico a pacientes com necessidades especiais, garantindo a segurança tanto do paciente quanto do profissional. **Conclusão:** As tecnologias biomédicas influenciam diretamente na assistência odontológica reduzindo seu tempo no atendimento, gerando maior conforto para o paciente e menor estresse para o profissional. A odontologia para pacientes com necessidades especiais não é apenas um conjunto de técnicas e conhecimentos, mas sim um envolvimento para integrar o indivíduo na sociedade.

PALAVRAS-CHAVE: Endodontia, tecnologias biomédicas, odontologia.

BIOMEDICAL TECHNOLOGIES IN THE ENDODONIC TREATMENT OF PATIENTS WITH SPECIAL NEEDS

ABSTRACT: Introduction: The great difficulty of professionals in the field of Dentistry when dealing with patients with special needs (PPNE) due to the lack of experience and knowledge, makes it more difficult to live and care for these patients, who need guidance and help to perform and maintaining oral health. Health technologies are fundamental to this issue, together with the principles of humanization **Objective:** to identify through the literature the main health technologies for the performance of endodontic treatment for special patients. **Development:** This study is a bibliographical research based on several authors in order to build a theoretical framework that presents as biomedical, the research seeks a new critical and flexible look in order to provide answers about endodontics in patients with special needs. Therefore, it is necessary to study and understand the process of biomedical technologies in order to optimize dental care for patients with special needs, ensuring the safety of both the patient and the professional. **Conclusion:** Biomedical technologies have a direct influence on dental care, reducing your time in service, generating greater comfort for the patient and less stress for the professional. Dentistry for patients with special needs is not just a set of techniques and knowledge, but an involvement to integrate the individual into society.

KEYWORDS: Endodontics, biomedical technologies, dentistry.

1 | INTRODUÇÃO

Há uma grande dificuldade dos profissionais da área da Odontologia para lidar com pacientes portadores de necessidades especiais (PPNE), devido à falta de experiência e

conhecimento da disciplina Pacientes Especiais (PE), o que torna mais difícil o convívio e atendimento a esses pacientes, que precisam de muita orientação e ajuda para realização da higiene bucal e manutenção da saúde bucal. (NOWAK, 1979)

A abordagem odontológica à PPNE requer muito cuidado, paciência, determinação e conhecimento do profissional da área. Cada um desses pacientes deve ser submetido aos tratamentos de maneira correta para assim evitar transtornos no consultório evitando o uso de anestesia geral (PIOVESANA, 2002).

Os serviços de saúde e as indústrias produtoras de insumos de saúde precisam estar bem articulados, pois a importância das tecnologias aumentou exponencialmente desde meados do século XX, tornando inconcebível hoje a prestação de serviços de qualidade sem o recurso às tecnologias, muitas delas de caráter inovador. As tecnologias médico-científicas têm dado enormes contribuições à saúde das pessoas: basta mencionar a invenção ou descoberta de antissépticos, anestésicos, antibióticos, vacinas, etc. Simultaneamente, as tecnologias de saúde têm contribuído para a geração de riqueza e para o crescimento econômico geral (MARTINS et al., 2008)

Quando se pensa em pacientes com necessidades especiais, o atendimento deve ser realizado de maneira rápida, eficaz e segura, sendo otimizado e planejado antes que o paciente esteja sentado na cadeira odontológica (PINTO, 2016).

A partir desta contextualização pensou-se nesta pesquisa que apresenta como tema as tecnologias biomédicas no tratamento endodôntico para pacientes especiais, que tem como objetivo identificar, através da literatura científica, as principais tecnologias em saúde para a realização do tratamento endodôntico para pacientes especiais.

2 | DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com a finalidade de construir um referencial teórico no atendimento e tratamento endodôntico de pacientes com necessidades especiais. O estudo foi construído com base na monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Endodontia do Centro de Estudos da PrevOdonto, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Especialista em Endodontia, pertencente ao primeiro autor.

2.1 Revisão de literatura

2.1.1 *Tecnologias biomédicas*

A origem do conceito de tecnologia está bem próxima do de técnica Técnica (techné) é um termo grego que significa ordem de produção, pressupõe um engendramento, uma criação de modos de fazer, engenho e arte. Refere-se a um saber-fazer, que é ao mesmo tempo um saber e um fazer. Quanto ao fazer, a técnica é tomada na qualidade de engenho

humano: faculdade da arte, de criação daquilo que ela própria não o faz (a natureza). O saber está ligado à obra criada (FERLA et al., 2006).

No campo da saúde, o movimento de reorientação e nova qualificação da técnica resulta no trabalho do médico moderno; isto é, no âmbito do trabalho manual, a sua interligação com a técnica conduz a uma transformação do ofício, agora visto como arte de curar. Tal arte evidenciou, na segunda metade do século XX, um grande movimento de criação e incorporação de equipamentos/medicamentos, a chamada tecnologia em saúde, mais especificamente, a 'tecnologia de curar'. (FERLA, 2006).

No Brasil, a partir da década de 30 devido à industrialização, a tecnologia no setor saúde ganha vulto. Nos anos 50, ocorre a industrialização da medicina, culminando na especialização e tecnificação do ato médico. Já na década de 60, predomina o discurso da racionalidade, no intento de expandir a assistência curativa hospitalar. Na década de 70, o setor saúde é reconhecido como um novo ramo industrial em relação a equipamentos e fármacos, gerando a entrada de capital no país, e as UTI são os locais que mais retratam esta ideia das tecnologias (FERLA, 2006).

A área de avaliação tecnológica em saúde (ATS) pode ser definida como aquela que estuda o impacto da introdução e utilização de tecnologias, através de uma abordagem multidimensional, aí incluídos os aspectos éticos, econômicos, legais e sociais; buscando produzir conhecimentos que possam se constituir em apoio à tomada de decisão na área da saúde. Desta forma, muitas técnicas para avaliação tecnológica contribuíram também, para avaliação da atenção à saúde, em especial, porque as tecnologias em saúde devem ser avaliadas profundamente, não só em relação aos seus benefícios e custos imediatos, mas também, em relação as consequências sociais a curto e longo prazo (MS, 1998).

Diante das possibilidades de conceituar tecnologia, adotamos e entendemos tecnologia como

“O conjunto de saberes e fazeres relacionados a produtos e materiais que definem terapêuticas e processos de trabalho e se constituem em instrumentos ou extensões da nossa habilidade física e mental de realizar ações, que acontecem em uma relação cultural, social e profissional na produção da saúde”. (NIETSHE, 2000, Pág.52).

Tecnologia também é definida como conhecimentos e habilidades em saúde, sendo associada ao uso e aplicação dos recursos e objetos. Sua criação vai além de recursos materiais, sendo a criação de um fenômeno, seja ele físico, protocolos, ou ainda recursos subjetivos. Assim, a tecnologia pode ter três significados: objetos físicos, exemplificados por instrumentos, máquinas e matérias; de conhecimento, por onde é concebido um objeto; e conjunto de atividades humanas em sua complexidade (MARTINS, 2008).

Há, ainda a classificação de tecnologias em tecnologia dura, que é representada por equipamentos/máquinas; leve-dura, que consiste em saberes estruturados, e leve, que envolve um processo de relações e encontros de subjetividades (ZERBETTO, 2005).

Logo, pode-se inferir que a odontologia é uma profissão que tem na sua essência a incorporação da tecnologia, ao construir e desenvolver métodos e produtos que facilitam a prática da profissão. Nas últimas cinco décadas o desenvolvimento biotecnológico vem acontecendo de forma avassaladora, sendo difícil acompanhá-lo e analisar os significados, a importância e suas consequências. (MAFTUM et al., 2004).

A escolha e a adoção de tecnologias não são fenômenos isolados, têm a ver com a ordem política, econômica e social e, na soleira de um novo século, essa escolha e adoção têm indícios de mutação, fazendo brotar uma renovação de valores humanos fundamentais (DIAS et al., 1996).

2.1.2 Pacientes com necessidades especiais

O Ministério da Saúde define os PNE como todo usuário que apresente uma ou mais limitações, temporária ou permanente, de ordem mental, física, emocional, de crescimento ou médica, que o impeça de ser submetido a uma situação odontológica convencional. As razões de suas necessidades especiais são inúmeras e vão desde doenças hereditárias e defeitos congênitos até alterações que ocorrem ao longo da vida, como doenças sistêmicas, alterações de comportamento e o envelhecimento (SOUSA, 2011).

Estes pacientes possuem uma maior prevalência de doenças bucais como cáries, perdas dentárias, problemas periodontais, hábitos para-funcionais e má oclusões, que ocorrem principalmente pelo déficit na higiene oral devido as limitações físicas e psíquicas, pelo tipo de dieta, pela dificuldade em mastigar e deglutir ou pelos diversos medicamentos ingeridos diariamente (BAUMGARTEN et al., 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a cada dez pessoas, uma possui deficiência, desses, mais de 2/3 não recebem assistência odontológica (BAUMGARTEN et al., 2013).

A grande maioria dos PNE, pode e deve ter o seu atendimento odontológico no âmbito da Atenção Básica nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). O tratamento odontológico desses pacientes deve envolver a identificação de suas dificuldades motoras, de comunicação, necessidades odontológicas acumuladas, limitações físicas e mentais, entre outras. É válido ressaltar que, para o tratamento odontológico possuir mais eficácia, é necessário que tenha o envolvimento e o comprometimento tanto dos pacientes quanto dos pais, cuidadores e responsáveis no planejamento das atividades e tratamentos propostos (LOPES, 2017).

2.1.3 Endodontia

A endodontia é a especialidade da odontologia que cuida da prevenção, diagnóstico e tratamento das afecções que acometem a polpa dental, a cavidade endodôntica e os tecidos periodontais adjacentes. O tratamento dos canais radiculares sempre foi complexo, exigindo muita habilidade, paciência e persistência. Isso porque os canais radiculares

apresentam, anatomia complexa, com curvaturas, atresias, ramificações e calcificações, associada à impossibilidade de visualização de sua extensão, o que sempre foi feito, com limitações, através das radiografias periapicais (SEMAAN et al., 2009).

Desde o início do século passado até os anos 90, a endodontia se desenvolvia, técnica e cientificamente, buscando minimizar as dificuldades, mas com resultados pouco significativos. Considerada como a fase mais trabalhosa do tratamento endodôntico, a instrumentação ou preparo dos canais radiculares sempre esteve em foco entre as pesquisas (HULSMANN, 2005).

Em 1961, Ingle propôs a padronização dos instrumentos endodônticos, antes fabricados em aço carbono e posteriormente em aço inoxidável, um grande passo para a indústria especializada. Durante esse tempo as limas endodônticas sofreram alterações em suas configurações, seja no design (HASSAN et al., 2018), na lâmina de corte, formato da ponta, seção transversal da haste e conicidade (KUZEKANANI et al., 2018).

Nas últimas três décadas, as pesquisas e a dedicação no desenvolvimento de novas tecnologias permitiram uma evolução significativa da endodontia. Nesse âmbito, as limas de liga de níquel-titânio (NiTi) e suas variáveis, altamente flexíveis, os diferentes sistemas motorizados de instrumentação de canais radiculares, os localizadores apicais eletrônicos, a terapia fotodinâmica, a tomografia computadorizada de feixe cônico, cimento mTA (Agregado de Trióxido Mineral), o uso do microscópio e a irrigação ultrassônica (TORABINEJAD, 1995).

Até o final da década de 80, muitos foram os esforços e estudos sobre aparelhos, instrumentos e técnicas para instrumentação dos canais radiculares, todavia, nenhum tão marcante. Alguns tiveram destaque e mantêm sua importância até a atualidade como a padronização dos instrumentos (limas) manuais por Ingle. Entretanto, um grande avanço, foi a introdução dos instrumentos de NiTi que conferem até três vezes mais flexibilidade às limas, assim como maior resistência à fratura em relação às de aço inoxidável, que eram utilizadas na época e, por sua vez, substituíram os instrumentos em aço carbono (HASSAN et al., 2018).

Para Haapasalo (2013), a partir de então surgiram inúmeros instrumentos com movimentação rotatória e reciprocante e, até mesmo instrumentos com formato e tipo de movimento diferentes, como exemplos, o self Adjusting File (sAF), o oneshape, instrumento único em movimento rotatório, revo-s e XP-endoshaper (FKG Dentaire), recém lançada no mercado com movimento contínuo e mudança de fase de acordo com a temperatura.

O primeiro localizador apical eletrônico foi desenvolvido por Sunada em 1962, seguido pela evolução de quatro gerações até os dias atuais (OTH et al., 2018). Os representantes mais conhecidos da primeira geração foram exact-A-Pex®, endometer®, Neosono D®, Neosono m®, Foramatron®; da segunda geração foi o endocater®; da quarta geração, o root ZX (J. morita, Kyoto, Japan).

Os primeiros aparelhos apresentavam limitações quanto as mensurações devido à presença de fluídos, de tecido pulpar e da necessidade de isolamento do instrumento endodôntico durante a medição (GORDON, 2004). Também se tornaram conhecidos o root ZX mini (J. morita Corporation), de quinta geração, e o Apex ID (sybronendo) e CanalPro (Colteneendo), de sexta geração. O uso do localizador eletrônico evita consequências desagradáveis como formação de degraus nas paredes dos canais, assim como instrumentação e obturação inadequadas, perfuração radicular e sintomatologia pós-operatória. Além disso, o uso da radiografia é limitado, já que a precisão da constrição apical é difícil de ser encontrada pela bidimensionalidade das radiografias periapicais (KISHEN et al., 2016).

A Endodontia clínica atual utiliza várias modalidades de capturas de imagem, como a radiografia convencional, a radiografia digital e a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC). A radiografia convencional é caracterizada pela bidimensionalidade, por ser dependente do fator de exposição, processamento químico e filme intra-oral (BAHCALL et al., 2015). As radiografias digitais diminuíram a exposição à radiação, ofereceu capacidade de interpretação imediata da imagem, facilidade para arquivar e compartilhar as imagens, manipulação das imagens para melhoria das propriedades como contraste e brilho no programa computacional, e eliminação da etapa de processamento químico (DE MARTIN E SILVA et al., 2018).

A tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi introduzida na área odontológica trazendo alta acurácia das imagens, assim como baixa dosagem em relação à tomografia computadorizada convencional. Além disso, proporciona uma imagem tridimensional, com pouca distorção e facilita a interpretação, diagnóstico e prognóstico (TANG et al., 2010). Além disso, o microscópio eletrônico é um equipamento complementar de diagnóstico clínico por meio da magnificação de imagem da área tratada, permitindo a identificação das estruturas com maior precisão e a realização de tratamentos com maior previsibilidade. Ele também auxilia na localização de canais radiculares calcificados, na visualização de linhas finas de fraturas verticais ou trincas, na detecção de micro-infiltrações, além de permitir cavidades de acesso com menor amplitude (PECORA et al., 2015).

2.2 Discussão

A tecnologia ainda é entendida como máquinas, equipamentos e aparelhos. Para outros, é sinônimo de técnica. Há ainda os que a consideram como ferramenta, como instrumento. A tecnologia também é entendida como processo, compreendendo certos saberes constituídos para a geração e utilização de produtos e para organizar as relações humanas (MURARO, 2009).

É também notável a influência da inovação tecnológica, seja na disponibilidade de equipamentos ou em novas técnicas assistenciais, sobre diferentes campos do setor saúde. Assim, são impactados os conhecimentos da clínica e da epidemiologia, da saúde

mental, da dimensão cultural do processo saúde-doença e os modelos de organização e gestão do trabalho.

O setor saúde tem sido sensível à incorporação tecnológicas do tipo material, para fins terapêuticos, diagnósticos e de manutenção da vida, utilizando os conhecimentos e produtos da informática, novos equipamentos e materiais, mas tem sido menos agressivo na utilização de inovações do tipo não material, em especial das inovações no campo da organização e relações de trabalho.

Pacientes com necessidades especiais estão, a cada dia, com mais idade, e isso se dá devido aos avanços disponíveis da ciência e da tecnologia. Muitos são os fatores que prejudicam o tratamento odontológico dos PNE, no qual podemos citar a dificuldade no acesso aos serviços odontológicos e poucos profissionais que se dizem dispostos a prestar a assistência necessária para esses pacientes (BAUMGARTEN et al., 2013).

A dificuldade do acesso ao atendimento odontológico dos PNE pode estar relacionada a diversos fatores, como a falta de conhecimento e de preparo dos profissionais de saúde bucal para o atendimento diferenciado do paciente, que inclui informações distorcidas quanto às condições de saúde bucal e as necessidades odontológicas, negligência do tratamento odontológico prestado pelos serviços públicos e privados e pelo descrédito e/ou desconhecimento da importância da saúde bucal pelos pacientes, pais e responsáveis (Pereira et al., 2017).

Zenkner et al.²⁴ (2011) observaram que entre os endodontistas que relataram a utilização de instrumentos rotatórios de NiTi, 44,3% receberam formação no âmbito de programas de especialização Lato Sensu, e 25,5% em cursos comerciais de instrumentação rotatória. Aqueles que utilizam mais a técnica rotatória com instrumentos de NiTi e a mista, atribuem como principais motivos para isso: melhor qualidade para a obturação dos canais, menor desgaste físico do profissional, maior rapidez, facilidade na realização do procedimento, e manutenção das curvaturas dos canais.

O uso da radiografia é limitado, já que a precisão da constrição apical é difícil de ser encontrada pela bidimensionalidade das radiografias periapicais (KISHEN et al., 2016). Neste pensar, a utilização do localizador apical, otimiza nas mensurações dos canais, assim como, promove melhor segurança ao paciente, evitando riscos de broncoaspiração durante a tomada radiográfica.

3 | CONCLUSÃO

Conclui-se que as tecnologias biomédicas influenciam diretamente na assistência odontológica reduzindo seu tempo no atendimento. É notório o avanço tecnológico com consequente transformação na endodontia, tanto no desenvolvimento de novas técnicas, com a introdução de aparelhos quanto de novos materiais. Tais avanços reduziram drasticamente o tempo operatório do tratamento, gerando maior conforto para o paciente

e menor estresse para o profissional. Ressalta-se que a tecnologia deve ser utilizada com bom senso e demanda conhecimento e treinamento do profissional antes de utilizá-las.

A odontologia para pacientes com necessidades especiais não é apenas um conjunto de técnicas e conhecimentos, mas sim um envolvimento para integrar o indivíduo na sociedade.

REFERÊNCIAS

BAUMGARTEN A, MONTEIRO APS, PETERSEN RC. **Curso de Capacitação para Cirurgiões-Dentistas no Atendimento à Pessoa com Deficiência e Necessidades Especiais do Estado do Rio Grande do Sul: Perfil do Cirurgião-Dentista, Trajetória no Serviço e Cobertura dos Municípios.** Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre. 2013 Jan-Dez;54(1-3):19-23.

BAHCALL J. **Today's endodontic therapy driven by advances in technology, changes in thinking.** Compendium, v. 36, n. 5, p. 378-379, may. 2015.

DE MARTIN E SILVA D. et al. **Diagnosis of mesiodistal vertical root fractures in teeth with metal posts: influence of applying filters in cone-beam computed tomography images at different resolutions.** Journal of Endodontics, v. 44, n. 3, p. 470-474, mar. 2018.

DIAS LPM, MONTICELLI M, REIBNITZ KS, LIMA LM. **Possibilidade de conhecimento e arte na produção de inventos de enfermagem.** Revista Texto & Contexto Enfermagem. v.5, n.1, p.92-110, 1996.

FERLA AA, CAMPELLO AMMB, MOTA A, MARTINS AS, FONSECA AF, SANTOS AFT, et al. **Dicionário da Educação Profissional em Saúde.** Rio de Janeiro: EPSJV; 2006.

FEENBERG A. **Questioning technology.** London: Routledge; 1999.

FERREIRA C, FRONER I, BERNARDINELI N. **Utilização de duas técnicas alternativas para localização do forame apical em Endodontia: avaliação clínica e radiográfica.** Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo, v. 12, n. 3, p. 241-246, jul. 1998.

GORDON MP, CHANDLER NP. **Electronic apex locators.** International Endodontic Journal, v. 3, n. 7, p. 425-437, jul.2004.

HAAPASALO M, SHEN Y. **Evolution of nickel–titanium instruments: from past to future.** Endodontic Topics, v. 29, p. 3–17, nov. 2013.

HASSAN R, ROSHDY N, ISS AN. **Comparison of canal transportation and centering ability of xp shaper, waveone and oneshape: a cone beam computed tomography study of curved root canals.** Acta Odontologica Latinoamericana, v. 31, n. 1, p. 67-74, jun. 2018.

HULSMANN M, PETERS OA, DUMMWE PMH. **Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means.** Endodontic Topics, v. 10, n. 1, p. 30-76, mar. 2005.

KUZEKANANI M. **Nickel–titanium rotary instruments: development of the single-file systems.** Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry, v. 8, n. 5, p. 386-390, jun./aug. 2018.

KISHEN A. et al. **Advances in endodontics: potential applications in clinical practice.** Journal of Conservative Dentistry, v. 19, n. 3, p. 199-206, jun. 2016.

LAWRENCE H, SOUSA LP, GONÇALVES FL, SAINTRAIN MVL, VIEIRA APGF. **Acesso à saúde bucal pública pelo paciente especial: a ótica do cirurgião-dentista.** Rev Bras PromoçSaúde. 2014 Abr-Jun;27(2):190-197.

LOPES J. **Atendimento odontológico dos indivíduos com necessidades especiais na atenção primária.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Governador Valadares –Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais –UFMG; 2013.

MAFTUM MA, MAZZA VMA, CORREIA MM. **A biotecnologia e os impactos bioéticos na saúde.** Revista Eletrônica de Enfermagem. [on-line] 2004.

MARTINS CR, DAL SASSO GTM. **Tecnologia: definições e reflexões para a prática de saúde e de enfermagem.** Texto&ContextoEnfermagem. 2008 jan-mar; 17(1):11-2.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação tecnológica em saúde: subsidiando a melhoria da qualidade e eficiência do SUS (Reforsus).** Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1998.

MOZZ OP. **A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results.** European Radiology, v. 8, p. 1558-1564, jun. 1998.

MURARO RM. **Os avanços tecnológicos e o futuro da humanidade: querendo ser Deus?** Petrópolis (RJ): Vozes; 2009.

NOWAK AJ. **Atención odontológica para el paciente future.** In: NOWAK, AJ. Odontologia para el paciente impedido. Buenos Aires: Mundi, 1979.

NIETSCHE EA, LEOPARDI MT. **O saber da enfermagem como tecnologia: a produção de enfermeiros brasileiros.** TextoContextoEnferm 2000; 9(1):129-52.

OTH EEM, HA et al. **Comparative analysis of two electronic apex locators in working length determination using stainless steel and nickel titanium hand files in permanent teeth with simulated apical root resorption - An in vitro study.** International Archives of Integrated Medicine, v. 5, N. 5, p.45-51, apr. 2018.

O'N EILL LJ. **A clinical evaluation of electronic root canal measurement. oral surgery, oral medicine, Oral Pathology, oral radiology and endodontology,** v. 38, n. 3, p. 469-473, sep. 1974.

PANERAI RB, MOHR JP. **Evaluación de tecnologías en salud: metodologias para países en desarrollo.** Washington (DC): OPAS/OMS; 1990.

PECORA GE, PECORA CN. **A new dimension in endo surgery: micro endo surgery.** Journal of Conservative Dentistry, v. 18, n. 1, p. 7-14, jan./feb. 2015.

PEREIRA LM, MARDERO E, FERREIRA SH, KRAMER PF, COGO RB. **Atenção odontológica em pacientes com deficiências: a experiência do curso de Odontologia da ULBRA.** Canoas/RS. Stomatos. 2010 Jul-Dez;16(31)92-99.

PIOVESANA AMMSG. **Encefalopatia crônica (paralisia cerebral) etiologia, classificação e tratamento clínico.** In: FONSECA, LF. 2002; 3(1):18-48.

SEMAAN FS. et al. **Endodontia mecanizada: a evolução dos sistemas rotatórios contínuos.** RevistaSul-Brasileira de Odontologia, v. 6, n. 3, p. 297-309, set. 2009.

SOUSA LP. **Acesso do paciente especial à clínica odontológica do sus: a ótica do cirurgião-dentista.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Fortaleza—Ceará: Sistema Municipal de Saúde Escola / Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza; 2011.

TANG Y, LI X, YIN S. **Outcomes of MTA as root-end filling in endodontic surgery: a systematic review.** Quintessence International, v. 41, n. 7, p. 557-566, jul./aug. 2010.

TORABINEJAD M; et. al. **Physical and chemical properties of a new root-end filling material.** Journal of Endodontics, v. 21, n. 7, p. 349-353, jul. 1995.

VERNER FS et al. **Influence of cone-beam computed tomography filters on diagnosis of simulated endodontic complications.** International Endodontic Journal, v. 50, n. 11, p. 1089-1096, nov. 2017.

WALIA H, BRANTLEY WA, GERSTEIN H. **An initial investigation of the bending and torsional properties of nitinol root canal files.** Journal o Endodontics, v. 14, n. 7, p. 346-351, jul. 1988.

ZENKNER CLL, PAGLIARIN CL, PEREZ GP, BARLETTA FB. **Use of nickel-titanium rotary instruments by endodontics in the state of Rio Grande do Sul, Brazil.** Dental Press Endod. 2011; 1(2): 45-51.

ZERBETTO SR, PEREIRA MAO. **O trabalho do profissional de nível médio de enfermagem nos novos dispositivos de atenção em saúde mental.** Rev Latino-Am.Enferm 2005 jan-fev; 13 (1): 112-17.

O USO DE ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Data de aceite: 01/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Iago Bruno Briancini Machado

Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Mineiros - Goiás
<https://orcid.org/0000-0003-0766-2077>

Frederico Barbosa Sales

Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2589375594661620>

Tatiane Gomes da Silva Oliveira

Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2300524371805756>

Neire Moura de Gouveia

Faculdade Morgana Potrich - FAMP
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/3987411439036002>

RESUMO: As estatinas são fármacos com efeito comprovado na redução dos níveis de LDL -colesterol (LDL-C) fator crucial no desenvolvimento de dislipidemias. Tais medicamentos são amplamente prescritos para fins de prevenção secundária por minimizar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Para tanto, tem-se como objetivo principal analisar os apontamentos existentes na literatura acerca do uso de estatinas em níveis de prevenção primária em doenças cardiovasculares (DCV's). Essa pesquisa deu-

se em moldes de revisão narrativa de literatura realizando um levantamento bibliográfico por meio de plataformas e repositórios digitais de pesquisas. Colecionando informações que ao longo da pesquisa ressaltaram que no Brasil não há uma diretriz ou política pública de saúde voltada para o uso de estatinas na prevenção primária, ao contrário da atenção secundária, que esses fármacos são amplamente utilizados. Ao contrário, em outros países como Espanha, Portugal e Inglaterra que há um registro mais notável do uso da estatina neste nível de atendimento preventivo. Assim, a literatura consultada aponta que a utilização de estatinas para fins de prevenção ainda é um assunto que gera infinitos debates devido ao fato de sua recomendação ser baseada no score de risco, gerando ainda mais divergências, embora estes medicamentos sejam altamente recomendáveis por órgãos e instituições de pesquisa em saúde. Diante dessas concepções evidencia-se que embora as estatinas estejam presentes no Sistema Único de Saúde - SUS desde 2005 no Brasil, sendo prescritas em programas de atenção preventiva secundária, sua prescrição em níveis primários ainda carece de maiores estudos baseados em evidências e experiências de países e centros de pesquisas que lidam com este aspecto.

PALAVRAS-CHAVE: Dislipidemias, SUS, estatinas, doenças cardiovasculares, prevenção.

THE USE OF STATINS IN PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT: Statins are drugs with a proven effect in reducing LDL-cholesterol (LDL-C) levels, a crucial factor in the development of dyslipidemia. Such drugs are widely prescribed for secondary prevention purposes because they minimize the risk of developing cardiovascular diseases. Therefore, the main objective is to analyze the existing notes in the literature about the use of statins in levels of primary prevention in cardiovascular diseases (CVD's). This research took place in the framework of a narrative review of literature, carrying out a bibliographic survey through platforms and digital research repositories. Collecting information that throughout the research highlighted that in Brazil there is no public health guideline or policy aimed at the use of statins in primary prevention, unlike secondary care, that these drugs are widely used. On the contrary, in other countries like Spain, Portugal and England there is a more notable record of the use of statins at this level of preventive care. Thus, the consulted literature points out that the use of statins for prevention purposes is still a subject that generates endless debates due to the fact that its recommendation is based on the risk score, generating even more divergences, although these drugs are highly recommended by organs and health research institutions. Given these conceptions, it is evident that although statins have been present in the Unified Health System - SUS since 2005 in Brazil, being prescribed in secondary preventive care programs, their prescription at primary levels still lacks further studies based on evidence and experiences from countries and research centers that deal with this aspect.

KEYWORDS: Dyslipidemia, SUS, statins, cardiovascular diseases, prevention.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV's) são listadas constantemente na literatura como sendo a primeira causa de mortes em todo o mundo. Assim, recebem uma notável atenção por parte de profissionais da área de saúde e de órgãos e sistemas de saúde pública devido seu caráter pandêmico. Neste sentido, gera-se a necessidade de práticas voltadas à prevenção, visto que o agravamento pode ser iniciado por meio de eventos como Acidente Vascular Encefálico (AVE), dando início a uma série de complicações e podem até mesmo, levar a morte antes que se estabeleça um tratamento buscando a reversibilidade do quadro (ROCHA, 2016).

Existe uma forte correlação entre as doenças cardiovasculares e os elevados níveis de colesterol. De modo geral, esta elevação das taxas de colesterol presentes na corrente sanguínea recebe a designação genérica de dislipidemia. Existem diferentes tipos desta patologia, contudo, todas referem-se ao aumento significativo do colesterol e sua principal implicação se dá através do surgimento de aterosclerose. Portanto, há um consenso na literatura apontando que ao prevenir as dislipidemias, conseqüentemente, consegue-se reduzir os riscos de acometimento de doenças e eventos de ordem cardiovascular (LINHARELLI; POTT, 2017).

Com relação ao tratamento para as dislipidemias, as estatinas têm sido apontadas como amplamente prescritas na prática clínica. Tal fato decorre do fato das mesmas serem agentes hipolipidêmicos, devido a sua comprovada eficiência na minimização dos níveis de colesterol sérico, o que demonstra uma melhor tolerabilidade e segurança no que se refere a efeitos colaterais. Por este fator, as estatinas passaram a ser amplamente consideradas como importantes aliadas nos tratamentos de enfermidades que apresentam correlação com os elevados níveis de colesterol no sangue (MASSON, 2019).

Diante das considerações dispostas, a presente revisão narrativa, buscou apontar teorizações de pesquisadores que trabalharam com a temática da aplicabilidade de fármacos da classe das estatinas na prevenção primária para doenças de caráter cardiovascular. Devido a relevância que tais doenças apresentam com relação a sua alta prevalência mundial e as implicações que acarretam aos sistemas de saúde, pesquisas nesta direção podem contribuir para o campo da atenção médica cardiológica, oferecendo reflexões sobre o tema em questão.

A prevenção primária, se caracteriza como o conjunto de ações, atitudes e práticas destinadas a evitar que determinada doença ocorra na população, buscando, dessa maneira, remover os fatores e aspectos de risco. Assim, a prevenção primária tem como objetivo à promoção de saúde e a proteção específica, por meio de estratégias que procuram inviabilizar o surgimento de doenças (GIRALDEZ, 2015; BENSEÑOR; LOTUFO, 2019). Devido às doenças cardiovasculares terem elevada importância na saúde pública, há a necessidade que o Sistema Único de Saúde (SUS), invista de maneira eficiente em estratégias de prevenção primária (SANTOS, 2019). Medidas como à prática de aconselhamento e acolhimento da população nas unidades de saúde de atenção primária, bem como a disponibilização de forma gratuita de medicamentos, como as estatinas, é de grande relevância para minimizar os riscos e, assim, prevenir tais eventos cardiovasculares (BARBOSA, et al., 2015).

Diante das informações apresentadas, a proposta do trabalho, visa o desenvolvimento de uma revisão narrativa realizada em plataformas virtuais, procurando evidenciar estudos sobre a utilização das estatinas como elemento de prevenção primária, buscando apontar o mecanismo de ação, tolerabilidade e colateralidade.

2 | DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DISLIPIDEMIAS

As Doenças Cardiovasculares - DCV's são consideradas pela literatura médica a primeira causa de morte tanto no Brasil quanto em todo mundo. A Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC estima que 14 milhões de pessoas, aproximadamente, foram acometidas por doenças cardiovasculares no Brasil em 2019. Ressalta a ocorrência de 380 mil óbitos por ano, cerca de mil mortes por dia e uma morte a cada 40 segundos. Além do mais, cerca de 20% de todas as mortes no país acima dos trinta anos são devido a doenças cardíacas.

Já a nível mundial percebe-se um elevado crescimento de DCV's, principalmente, em países em desenvolvimento devido a diminuição das doenças infecciosas e mudanças do estilo de vida que acarretando maior expectativa de vida da população (AZEVUM; MAIA; NAKAZONE, 2012).

Todos os anos, cerca de 17,9 milhões de pessoas morrem por DCV's em todo o mundo, o que representa cerca de 31% de todas as mortes globais (BRASIL, 2016; WHO, 2016). Destes, 75% das mortes acontecem por doença coronariana e 80% são devido ao infarto do miocárdio (IAM) e AVE (BRASIL, 2016). No Brasil, as DCV's são a primeira causa de morte, sendo consideradas como um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2016a; GUEDES et al, 2016; MANSUR, 2012).

De acordo com dados do SUS foram registrados 113.773 óbitos por doenças isquêmicas do coração em 2017. Já em relação as internações hospitalares no Brasil, devido as DCV's, em um período de 2008 até 2019 houve um gasto de R\$97.047.870,6 o que representa cerca de 10% de todos os gastos totais com internações hospitalares (BRASIL, 2019). O problema é grave, posto que esses números preocupam, sobretudo de doenças que poderiam ser prevenidas e tratadas. Entretanto, ainda hoje as DCV's matam mais que todos os tipos de câncer, duas vezes mais que acidentes, três vezes mais que as doenças respiratórias e seis vezes mais que todas os tipos de infecções (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2019).

As DCV's incluem IAM, angina e AVE, além disso a dislipidemia é um fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (ROCHA, 2016). Estudos demonstram a associação entre hipercolesterolemia e DCV, segundo Giraldez (2015), a exposição precoce a níveis elevados de LDL-C resulta em aumento de eventos cardiovasculares, bem como na presença de hipercolesterolemia familiar. De acordo com Assad (2017), a dislipidemia é uma patologia decorrente da alteração dos níveis de colesterol e/ou triglicérides, a qual é considerada um fator de risco reversível e independente para eventos cardiovasculares. As dislipidemias atuam na formação da placa aterosclerótica somado a outros fatores de risco como hipertensão arterial ou tabagismo. Pode-se classificar as dislipidemias como hiperdislipidemias e hipodislipidemias quando avaliados os níveis de lipoproteínas plasmáticas. Quanto as causas, do ponto de vista do diagnóstico, são classificadas em primárias (de origem genética) e secundárias, decorrente dos hábitos de vidas, comorbidades e uso de medicamentos. As análises laboratoriais também as classificam como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia e HDL-C baixo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2019).

Segundo Anghebem-Oliveira, Martinez e Scartezini (2014), as dislipidemias podem ser classificadas por análises laboratoriais. De acordo com as autoras, na classificação laboratorial e bioquímica das dislipidemias se considera os valores de colesterol total (CT); LDL-C; Triglicérides (TG) e HDL-colesterol (HDL-C) e compreende quatro tipos principais, sendo eles:

- I. Hipercolesterolemia isolada: é representada pela elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dl);
- II. Hipertrigliceridemia isolada: é atestada por meio da observação do aumento isolado dos TGs (≥ 150 mg/dl) que por sua vez reflete diretamente na elevação do número ou do volume de partículas com grandes cargas de TG, como VLDL, IDL e quilomícrons;
- III. Hiperlipidemia mista: nesta situação observa-se a elevação de valores que tange tanto o LDL-C (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl).
- IV. HDL-C baixo: Consta como a redução do HDL-C (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada, recebe popularmente a designação de colesterol bom, ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG.

De acordo com a SBC (2019), a avaliação laboratorial é necessária considerando os valores para cada indivíduo, principalmente quando apresentam-se limítrofes, a fim de tomar uma orientação clínica adequada. Observando uma variação de colesterol total de 5 a 10% e de 20% para os triglicerídeos. Na classificação laboratorial os valores de referência e os alvos terapêuticos são estipulados através do risco cardiovascular individual e com o estado alimentar.

2.1 Importância do escore de risco

Para avaliar o risco de DCV's utiliza-se o Escore de Risco Global (ERG) com o objetivo de determinar o risco de IAM, acidente vascular cerebral, ou insuficiência cardíaca, fatais ou não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. A Estratificação de Risco baseia-se na classificação inicial levando-se em conta o exame clínico e ainda, exames complementares quando o exame físico apontar qualquer grau de risco o que, dessa forma, sugere risco moderado elevado. A nova atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia de 2019 manteve a recomendação do uso do ERG no exame inicial de indivíduos assintomáticos. O uso dos escores tiveram bons resultados na prevenção primária, tendo impacto na redução de eventos cardiovasculares quando comparado a sua não utilização (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2019).

Além do mais, seu uso reduz fatores como a hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumenta o uso de hipolipemiantes, anti-hipertensivos, porém, sem dados concretos de danos à saúde da população. Contudo, ainda há questionamentos sobre em que momento deve ser realizada a avaliação do risco cardiovascular. Dessa forma, a literatura parece ser clara em dizer que o uso de testes de forma irregular na população não tem bons resultados de custo-eficácia. Entretanto, a análise do risco cardiovascular pelos escores pode identificar indivíduos de maior risco que serão beneficiados pelo uso de tratamentos preventivos. A classificação de risco pode ser repetida a cada 3 a 5 anos ou sempre que eventos clínicos apontarem a necessidade de reavaliação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2019).

3 | ESTATINAS NO TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIAS

3.1 O uso e mecanismo de ação das estatinas

O pesquisador Sirtori (2014) salienta que as estatinas foram descobertas em 1970 ao serem extraídas a partir de fungos *Penicillium citrinum* e *Aspergillus terreu*. E tornaram-se, enquanto classe farmacocinética, reconhecidas por sua potencialidade farmacológica como inibidoras da enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (inibição competitiva) (ADHAM et al. 2017). Esta enzima participa ativamente no processo, uma vez, que ela se constitui como parte da síntese hepática do colesterol, e, por conseguinte, origina a redução de LDL-C (FUCHS, FUCHS, 2017). Assim, dada a inibição dessa enzima, tem-se a redução do colesterol, e conseqüentemente, a elevação da expressão dos receptores da LDL-C (TERRA JÚNIOR, et al., 2019). Pois, essa enzima possui o papel de formadora das lipoproteínas plasmáticas (ADHAM et al. 2017).

Devido ao amplo desenvolvimento farmacêutico desta classe de drogas as pesquisas e avanços na produção de estatinas viabilizou a disponibilidade final para comercialização de sete moléculas de estatinas. Caracterizadas por diferenças na biodisponibilidade, lipo/hidrofilicidade, metabolismo mediado por citocromo P-450, assim como, no que se refere aos mecanismos de transporte intercelular (SIRTORI, 2014).

De acordo com Geraldez (2015) inúmeros centros de estudos e entidades de saúde, como a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), têm investido em pesquisas que versam sobre a relevância de tratamentos à base de estatinas. Tais medicamentos por sua vez, viabilizarem a redução dos níveis de colesterol plasmático e acabam por auxiliar na direta diminuição de eventos que podem comprometer as funções cardiovasculares e gerar ou colaborar para o desenvolvimento de situações patológicas de maior gravidade, o que enfatiza sua validade terapêutica.

Segundo Sirtori (2014) as distinções entre os tipos de estatinas são manifestadas pelo seu poder farmacocinético que age por meio da redução em miligramas de colesterol LDL. Em termos posológicos estes são administrados em doses elaboradas também em miligramas podendo causar toxicidade parenquimatosas ou musculares em doses elevadas. Sendo importante ressaltar que seu mecanismo de ação é o impacto do antagonismo das estatinas em uma fase crucial da metabolização intermediária culmina, de maneira bem acentuada, tanto em uma minimização do nível da biossíntese do colesterol quanto a uma ação farmacodinâmica adicional que em associação são denominados de pleiotrópicos.

Especificamente sobre os efeitos pleiotrópicos das estatinas estudiosos ressaltam que uma quantidade expressiva de estudos têm evidenciado propriedades secundárias mesmo ante suas importantes propriedades hipolipemiantes. Tais propriedades, abrangem especialmente a ampliação da função endotelial, propriedades antiinflamatórias, antiaterotrombóticas, imunomodulação, antidiabética e antioxidante (LINARELLI; POTT Jr., 2018; NIROGI; MUDIGONDA; KANDIKERE, 2017).

Assim, estudos têm evidenciado que nos casos de doenças vasculares as estatinas são importantes não apenas devido a sua ação hipocolesterolemizante, ou seja, na redução direta do LDL-C, estes fármacos também atuam por meio de processos anti-inflamatórios que são acionados e desenvolvidos devido a diminuição de concentrações séricas de proteína C reativa, sendo uma indispensável ação no que diz respeito ao restabelecimento e manutenção da funcionalidade do sistema vascular (SHOSHIMA, 2017).

Em linhas gerais a literatura reconhece que as estatinas são positivamente bem toleráveis pelos pacientes. Seu efeito adverso mais grave reportado é a hepatotoxicidade. Contudo são raros os casos (ADHAM et al. 2017).

3.2 Eficácia das estatinas na redução do LDL-C

Reduzir os níveis de colesterol no sangue, é um fator importante, com isso minimiza as chances de um evento de DCV (ROCHA, 2017; GROIA- VELOSO, 2019). As estatinas são os fármacos utilizados para diminuir os níveis de colesterol (por exemplo, sinvastatina, pravastatina e atorvastatina), são os tratamentos de primeira escolha. Além disso, as estatinas também diminuem os riscos de um primeiro evento em pacientes saudáveis, em grande risco para DCV (prevenção primária) (ROCHA, 2017; GROIA- VELOSO, 2019).

É reconhecível que a aplicação de estatinas para diminuir os percentuais de colesterol relativos às LDL-C, e deste modo, diminuir os eventos cardiovasculares consta como sendo um dos mais importantes progressos obtidos na prevenção no campo da cardiologia clínica nos últimos 20 anos. Não é recente que a recomendação terapêutica das estatinas ganhou destaque na literatura especializada e na prática clínica. Contudo, nas últimas duas décadas, foram surgindo maiores trabalhos acerca deste fármaco nos cinco continentes (GROIA-VELOSO, 2019; MASSON, 2019).

As estatinas ganharam visibilidade atingindo o status de fármacos mais listados para fins terapêuticos e preventivos em todo o mundo. Para pacientes de risco, de acordo com o pesquisador espanhol Lekuona (2015), a *Sociedad Española de Cardiología* (SEC) e o *American College of Cardiology* (ACC), possuem diretrizes que preveem a prescrição de estatinas de alta potência para reduzir em até 50% os níveis de LDL-C em casos desta natureza, sendo denominadas “estatinas de alta intensidade” (Tabela 1). A eficácia destes fármacos para esta finalidade tem sido constantemente divulgada através de inúmeros testes padronizados. Entretanto, a resposta farmacocinética das alterações no perfil lipídico depende da tipagem da estatina aplicada, bem como da dosagem empregada como assinala Masson (2019).

Baixa intensidade	Moderada intensidade	Alta Intensidade
Diminui o LDL em <30%	Diminui o LDL entre 30% e 50%	Diminui o LDL em > 50%
Sinvastatina 10 mg	Sinvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 40-80 mg
Pravastatina 10-20 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 20-40 mg
Lovastatina 20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	
	Pravastatina 40-80 mg	
	Lovastatina 40 mg	

Tabela 1 – Potência das diferentes doses de estatinas

Adaptado: (LAPA,2013).

Reconhece-se como estatinas de alta potência, drogas desta ordem, cujas doses e concentrações mais elevadas, são mais eficientes para viabilizar a redução das taxas de LDL-C, dentre elas, inclui-se a rosuvastatina (de 20 mg a 40 mg), além da atorvastatina (40 mg a 80 mg). O tratamento com estes tipos de estatinas tem sido recomendado em larga escala para pacientes com risco eminente, ou considerado significativamente elevado. Dentre estes pacientes para os quais se constata a elegibilidade para utilização de estatinas de alta potência, constam aqueles que vivenciaram alguma doença cardiovascular tais como infarte do miocárdio, AVE ou doença arterial periférica, portadores de diabetes tipo 1 ou 2 com um ou mais fatores de risco cardiovascular e lesões subclínica ou microalbuminúria. Também, abrange aqueles pacientes portadores de doenças renais crônicas que apresentam filtração glomerular <30 ml / min / 1,73 m (LEKUONA, 2015).

Sobre a comparação entre a sinvastatina e a rosuvastatina, a pesquisa de Giusti et al. (2018), atestou que a primeira também só demonstrava vantagens com relação aos valores aplicados com tratamento em si, sendo plausivelmente menores. Observou-se que a literatura enfatiza que a rosuvastatina abona através de sua interação farmacológica resultando significativamente na redução do perfil lipídico dos pacientes submetidos a tratamentos. Por outro lado, ficou constatado que o tratamento com sinvastatina se demonstra mais vantajoso quando é realizado de forma consorciada com outro fármaco, ou seja, a ezetimiba, se revelando mais eficaz na redução dos níveis lipídicos do que a atorvastatina, que se mostrava mais benéfica quando avaliada a monoterapia ambos tipos de estatinas analisados no estudo.

Segundo Masson (2019), resultados de amplos ensaios clínicos realizados por meio de testes randomizados utilizando estatinas, evidenciaram que a diminuição do colesterol, limita significativamente a mortalidade cardiovascular, minimiza a incidência de IAM, assim como o acidente vascular encefálico, doença de grande impacto. Inicialmente, os ensaios clínicos analisaram de forma comparada estatinas de intensidade moderada com medicamentos placebos. Com isso, após maiores estudos, começou-se a pesquisar que

o emprego de estatinas de maior potência acarretaria uma redução maior nos índices de doenças cardiovasculares em comparação com aplicações de menor intensidade.

Desta forma, é bem observável que a literatura enfatiza que as estatinas demonstram uma redução notável e significativa no que tange acontecimentos de caráter cardiovascular, minorando a mortalidade por doença coronariana e outras causas correlacionadas. Assim, o trabalho de Cuerda *et al.* (2018), assegura que as estatinas mostraram eficácia tanto em prevenção primária, bem como na prevenção secundária. Por esta razão, as estatinas constam como os primeiros fármacos escolhidos para serem agentes medicamentosos em tratamento da hipercolesterolemia e por conseguinte na minoração de eventos cardiovasculares.

São disponibilizadas no mercado farmacêutico nacional e internacional diferentes tipos de estatinas, as diferenças entres os tipos comercializáveis dizem respeito a sua capacidade de redução do colesterol, sendo que alguns tipos apresentam melhor desempenho farmacocinético. Em seu trabalho realizado sistematicamente por levantamento bibliográfico, Giusti *et al.* (2018), reconhece a consensualidade de que as estatinas de maneira geral, preconizam uma redução absoluta de cerca de 1/6 no que se refere ao risco de eventos vasculares periféricos.

Em relação à redução das taxas sanguíneas de LDL, a sinvastatina, apresentou um efeito maior a curto prazo quando analisado de forma comparada a um fármaco da mesma classe, a atorvastatina. Entretanto, ao avaliar os níveis de redução em longo prazo, a atorvastatina demonstra maior eficácia, por isso tem sido em maior proporção considerada como uma opção segura para a prevenção primária (LINARELLI; POTT Jr., 2018).

Ao partir da observação do custo-benefício comparando a atorvastatina com a sinvastatina, Giusti *et al.* (2018), assegura que o primeiro fármaco apresenta um maior valor agregado no tratamento. Assim, verifica-se que é mais vantajoso, uma vez que, apresenta um melhor efeito metabólico a longo prazo. Além disso, traz em si a possibilidade de reduzir e dispensar gastos com eventuais hospitalizações e tratamentos de comorbidades decorrentes do acometimento por dislipidemia, além de outras complicações que infligem a saúde sistêmica.

3.3 Tolerabilidade e colateralidade

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2019), através de sua última divulgação da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, atesta que as pesquisas realizadas recentemente alegam que as estatinas são significativa e consideravelmente, bem toleradas. Entretanto, seus efeitos secundários mais frequentemente relatados são cefaleia, produção elevada de gases gástricos, dispepsia, quadros algícos musculares, prurido, exantema cutâneo e resistência insulínica.

Segundo as pesquisas de Faludi (*et al.*, 2017) no que se refere ao perfil de seguridade farmacológica, as estatinas constituem-se uma classe de medicamentos que preconizam

reações adversas não muito frequentes, conforme apontam estudos publicados nos cinco continentes. Para estes pesquisadores, as manifestações musculares, advindas nas formas de miopatia e rabdomiólise, têm sido reportadas nas publicações científicas do campo da saúde como sendo as reações próprias da colateralidade mais comuns que podem ser decorrente da medicação a base de estatinas. No caso específico das miopatias podem transcorrer com ou sem a presença de alteração de marcadores de lesão muscular, isto é, elevação das taxas de concentração plasmática da creatinoquinase que são situações mais comuns.

Os autores mencionados ressaltam que as alterações de caráter muscular podem ser desencadeadas especialmente em situações nas quais o paciente esteja utilizando outras medicações simultaneamente com as estatinas. Ou seja, é decorrente devido às interações medicamentosas que podem culminar na maximização dos efeitos de alguns tipos de estatinas, como é o caso de amiodarona e anlodipino. A literatura demonstra ainda que outras reações adversas registradas em estudos e pesquisa dizem respeito a algumas manifestações de alterações de enzimas hepáticas, bem como a elevação da possibilidade de desenvolvimento de diabetes entre outras enfermidades correlacionadas.

4 | ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DISLIPIDEMIAS

Inúmeras medidas têm-se mostrado eficazes na prevenção primária de doenças cardiovasculares como dieta, exercícios, controle da pressão arterial, redução do colesterol e a administração de agentes antiplaquetários. Dentre tantas medidas preventivas a redução do colesterol com uso das estatinas é uma das estratégias mais eficazes em termos de redução de eventos cardiovasculares. Uma vez que diversos ensaios clínicos ressaltam seu uso na prevenção primária, na progressão da arteriosclerose carotídea, na redução da necessidade de procedimentos de revascularização, na diminuição tanto da morbidade e mortalidade cardiovascular quanto da mortalidade total, independentemente de sexo, idade e nível basal de colesterol.

Estudos sugerem que reduções mais marcantes no colesterol estão associadas a maiores diminuições na taxa de complicações cardiovasculares, contudo, dada a heterogeneidade dos estudos, deve-se ter cautela na sua interpretação e nas recomendações definitivas a esse respeito (MIHAYLOVA; SCHLACKOW; HERRINGTON 2016). Ressalta-se que em 2015, a entidade de pesquisa norte americana *National Lipid Association*, financiou e publicou um estudo empreendido por Jacobson *et al.*, (2015) o qual relatou recomendações clínicas e abordagens terapêuticas para dislipidemia centradas no paciente com DCV's. Reconhecendo a potencialidade das estatinas enquanto agentes medicamentosos para a prevenção primária de 0000000 e enfatizaram a viabilidade preventiva que as estatinas possuem no que tange a redução de riscos para doenças cardiovasculares.

Em consonância a esta pesquisa apresenta-se o estudo desenvolvido pelos pesquisadores ingleses Fleetcroft, Schofield e Ashworth (2014) que ao olharem para a realidade do sistema de saúde público britânico atestaram que medicamentos a base de estatinas têm-se constituído como elementos importantes para a prevenção de doenças cardiovasculares na atenção tanto primária quanto secundária. Segundo os autores, ao empregar as estatinas na atenção primária há significativa vantagem para o sistema de saúde, pois, amortecem os impactos advindos com a elevação da prevalência.

Além do mais, neste estudo verificou-se que não há um uso globalizado entre todos os pacientes pertencentes ao grupo de risco. Ou seja, é decorrente do fato de que a pesquisa sinalizou que há dificuldade de acompanhamento do tratamento em algumas classes sociais e em determinadas etnias como imigrantes de países em estágio de subdesenvolvimento. Assim, foram evidenciadas desigualdades sociais na prescrição de estatinas para prevenção primária, enfatizando que seria possível potencializar suas vantagens caso haja políticas de equidade para este tratamento.

De acordo com Murga (2015) há um consenso estabelecido na literatura de que em diversos campos e áreas da saúde o colesterol consta entre os principais fatores de risco para disfunção endotelial e aterosclerose, podendo ser considerado o mais importante. Também se reconhece que há uma relação direta e linear entre a redução do LDL-C advinda por intermédio do tratamento com estatinas que se projeta na redução do risco de morte devido a causas e fatores cardiovasculares. Entretanto, a maioria dos estudos publicados, versam sobre os benefícios, deixando de destacar que em casos de tratamentos com estatinas de altas concentrações e potencialidades, existem além das vantagens terapêuticas, riscos que devem fazer parte da atenção e consideração na prática clínica próprias do atendimento cardiológico.

Levando em consideração as ponderações de Mafra e Oliveira (2008) a prevenção para doenças cardiovasculares em sua mais variada possibilidade e dimensão, precisa ser entendida como política de primeira ordem. Assim, o diagnóstico populacional baseado em conceitos de risco é de grande importância, sendo assinalada nos estudos sobre o tema, pois, a probabilidade e o risco de um dado paciente ser acometido por doença aterosclerótica associado a eventuais complicações cardiovasculares, designado por risco cardiovascular global, pode ser aferido se valendo de uma gama de metodologias diagnósticas alicerçadas em escalas de risco. Dado a observação dos *scores* de riscos, a aplicabilidade de práticas de prevenção se torna mais facilitada e com uma margem maior de segurança.

Ao se pensar em prevenção no campo específico da Cardiologia, pelo prisma da saúde pública, é relevante salientar que a avaliação do risco cardiovascular traz como objetivo basilar promover a identificação de grupos de pessoas que devem passar por processos de aconselhamento associado diretamente aos tratados. Tendo como intuito primordial prevenir o surgimento da doença cardiovascular assim como dimensionar o grau de agressividade da abordagem terapêutica utilizada. Deste modo, nos níveis de atenção

primária e secundária é preciso levar em consideração grupos de risco que apresentam particularidades específicas como mulheres, idosos e diabéticos (MAFRA, OLIVEIRA, 2008).

De acordo com Mostaza *et al.* (2011), desde os primeiros anos do Século XXI, os sistemas públicos de saúde ao redor do mundo perceberam a importância da prevenção primária com forma de evitar o alargamento das taxas de mortalidade decorrida após eventos cardiovasculares. Para estes pesquisadores, pensando especificamente nas doenças de ordem cardiovascular, a prevenção primária pode ser definida, basicamente, como um conjunto de ações que intentam neutralizar ou minimizar os riscos relacionados ao surgimento de uma primeira complicação coronária ou cerebrovascular. A prevenção neste nível, tem sido evidenciada como uma forma inicial de impedir o surgimento de doenças que apresentam alto potencial de agravamento.

As contribuições de Mostaza *et al.* (2011) reforçam a importância de se estabelecer abordagens para prevenção primária de doenças cardiovasculares, podendo ser observada basicamente em três pontos. O primeiro, refere-se a assertiva que demonstra que as doenças cardiovasculares são listadas como a principal causa de mortalidade de ambos os sexos em nações industrializadas. Associado ao fato de que pesquisas apontam para uma projeção do aumento dos índices de obesidade e diabetes nestes países, o que tem enfatizado a necessidade de ampliar os programas de prevenção primária. Dessa forma, ao observar o êxito de países como a Espanha, que investiu na estruturação de planos de atenção primária, nota-se, o reflexo direto na redução dos índices de eventos vasculares em comparação a outros países.

O segundo ponto que enfatiza a relevância de práticas de atenção primária versa a respeito da alta letalidade preconizada por estas doenças. O percentual de pacientes que vão a óbito devido a falta de atenção básica e inicial é significativamente elevado. Pois, os dados comparados de diversas regiões do mundo denotam que cerca de 17% dos pacientes que apresentam inicialmente uma primeira complicação cardiovascular e foram tratados em instituições clínicas morreram devido ao agravamento e a falta de atendimento preventivo e precoce. Desta forma, é válido ressaltar que proporcionalmente, 50% dos indivíduos que são acometidos por IAM, morrem antes de dois meses dado o episódio vascular, assim como 20% dos pacientes que têm um AVE morrem durante o evento, demonstrando a relevância da prevenção neste sentido (MOSTAZA, *et al.*, 2011).

Por fim, o terceiro ponto ressalta que a relevância da atenção primária para os autores citados, trata-se das sequelas e agravos originados a partir das doenças cardiovasculares. Como bem destaca Mostaz *et al.* (2011), decorrências e complicações advindas após um episódio coronário agudo, tais como, insuficiência cardíaca, arritmias e o risco de embolia sistêmica, constam como embates de saúde adicionais que sobrecarregam os sistemas públicos de saúde. Tal fato ocorre sobretudo em países com grandes déficits estruturais no atendimento básico. Assim, a demanda por cuidados é ainda mais expressiva em casos

de pacientes que tiveram um quadro de AVE. Destarte, os autores afirmam que os três apontamentos citados demonstram ser válidos para justificar a existência de programas de atenção primária que possuem nas estatinas um elemento terapêutico preventivo.

O estudo realizado por Andrade e Oliveira (2013), através de uma revisão na colaboração Cochrane, evidenciou significativos benefícios que atestam a validade da utilização de estatinas na prevenção primária em programas oficiais ou por meio de escolhas e opções terapêuticas adotadas por profissionais de saúde. O estudo atestou a eficácia das estatinas na atenção primária como agente importante na redução da mortalidade geral e da mortalidade cardiovascular, doença coronariana fatal e não fatal e AVE não fatal. Os autores averiguaram, ainda, uma acentuada redução da necessidade de procedimentos de revascularização através de intervenção cirúrgica ou angioplastia, sem apresentar elevações significativas de efeitos adversos ou colateralidade.

Segundo Horodinschi et al. (2019) ao se falar em prevenção primária de doenças cardiovasculares, a população idosa mundial, consta como um público de denotado interesse. Tais classes de doença, demonstram-se como a mais relevantes causas de morbimortalidade em idosos em todas as partes do mundo. Segundo os autores a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares eleva-se significativamente, após 65 anos em indivíduos do sexo masculino e após 75 anos, em indivíduos do sexo feminino. Neste sentido, cabe lembrar que a aterosclerose assume uma posição de destaque no que se refere a doenças que precisam serem levadas em consideração ao se pensar em ações de atenção preventiva primária.

Dentre as doenças causadas pela aterosclerose, o IAM e AVE recebem destaque na literatura no que tange a saúde do idoso devido a sua propensão ao óbito nesta faixa etária, ou a possibilidade de ocasionar incapacidade funcional. Portanto, ao atingirem a terceira idade, os indivíduos preconizam uma maior possibilidade de desenvolverem doença cardiovascular aterosclerótica. Deixando nítido que a incidência e a prevalência da aterosclerose aumenta com o avanço etário, sendo assim, o número de eventos cardiovasculares é maior em pacientes geriátricos, o que por sua vez, demonstra a importância de programas que enfatizem a necessidade de atendimento preventivo para esta parcela da população (HORODINSCHI, et al., 2019).

Avaliando as produções científicas e acadêmicas das décadas de 1990, 2000 e 2010 de Horodinschi et al. (2019) assegura-se que os tratamentos mais eficazes contra a aterosclerose são as estatinas. Pois, está relacionado a sua aplicação e eficácia para diminuir o risco de AVE e doença arterial coronariana em todos os pacientes em todas as fases de vida. Contudo, no caso da população idosa, a eficiência tanto para tratamento quanto para fins de prevenção é significativamente destacável.

Sendo que as vantagens do tratamento se tornam mais observáveis tendo transcorrido pelo menos um ano de tratamento, contudo, para a população idosa é recomendável que se inicie o mais precocemente possível, buscando diminuir ao máximo

a possibilidade do surgimento e agravamento. Portanto, a prevenção primária se configura neste contexto como sendo o mais potente elemento para prevenção de DCV's para a população na terceira idade, pois, sua abordagem associada a uma dinâmica preventiva reduz paulatinamente os riscos (HORODINSCHI, et al., 2019).

Em se tratando de pacientes idosos, é válido lembrar que os possíveis efeitos colaterais da terapia com estatinas são diabetes mellitus, miopatia, rabdomiólise e hepatotoxicidade. Os efeitos colaterais do tratamento são mais prováveis de ocorrer em pacientes idosos, devido às suas múltiplas comorbidades associadas aos medicamentos que podem interagir com as estatinas. No entanto, é notável que para pessoas da terceira idade, os benefícios e desvantagens terapêuticos relativos ao tratamento com estatinas precisam ser alinhados de maneira equilibrada, especialmente para pacientes que recebem altas dosagens do fármaco (HORODINSCHI, et al., 2019).

Ao falar sobre o uso das estatinas como elemento de prevenção primária para doenças cardiovasculares é válido destacar que em outros países essa já é uma realidade mais acentuada do que no Brasil. Assim, o trabalho de Nascimento et al. (2018) aponta dados que denotam tal realidade ao ressaltar que em representações percentuais, a prevalência de uso de estatina na atenção primária na saúde brasileira é cerca de 9,3%. Demonstrando que seu uso é menor no Brasil do que em países de alta renda, como o Reino Unido (12,8% dos pacientes), e os Estados Unidos (17,2% dos pacientes). Contudo, o estudo ainda apontou que no caso da atenção primária no Brasil, as estatinas são prescritas em maior proporção do que em países de renda média baixa (4,9%), que por sua vez, abrange a China e a Colômbia.

Ainda salientando as contribuições de Nascimento et al. (2018) percebe-se que o baixo percentual de prevalência pode ser explicado por recentes estudos longitudinais da saúde de adultos no Brasil realizado por pesquisadores do sistema de saúde federal. Esse estudo revela que segundo a Diretriz Nacional para Prevenção de Doenças Cardiovasculares apenas um pequeno percentual dos pacientes elegíveis para administração de estatinas adere a terapia medicamentosa com o fármaco em questão.

Assim, o estudioso chama a atenção para o que, nunca houve no SUS, um programa ou política voltados ao desenvolvimento de diretrizes claras para o uso de estatinas na prevenção primária. Uma vez que tal fato pode colaborar para a compreensão acerca dos baixos índices de prevalência de uso de estatinas na atenção primária no Brasil. Os autores, também assinalam que a prevenção primária com uso de estatinas ainda é tema de controvérsias, tendo em vista, debates e falta de consenso sobre *scores* de risco que enfatizam a prescrição neste nível de atenção preventiva.

Um ponto que merece destaque, pondo em voga a recomendação de estatinas na atenção primária de caráter preventivo é sua ampla aceitação e adesão por parte de pacientes diabéticos. Neste sentido, Nascimento et al. (2018), afirmam que os dados estatísticos demonstram que a adesão a tratamentos com estatinas por uma notável parcela

de pacientes diabéticos tende a minimizar os riscos de acometimento e de agravamento por doenças cardiovasculares, especialmente, no que se refere a doença cardiovascular aterosclerótica, ou seja, o pesquisador enfatiza a recomendação das estatinas no primeiro nível de atendimento preventivo.

Desta forma, é válido destacar que a utilização das estatinas, para tratamento, assim como em práticas preventivas em pacientes propensos a desenvolverem doenças cardiovasculares tem sido tema de muitas pesquisas e investigações que discutem sobre a efetividade e a viabilidade terapêutica desta classe de fármaco. Contudo, evidências clínicas reportadas na literatura demonstram que é preciso ter cuidados na prescrição (HOMER, et al., 2015).

Sendo assim, sua recomendação mesmo para fins de prevenção primária, precisa acatar critérios viavelmente seguros que não comprometam a finalidade devido a colateralidade. Com isso, pesquisas como as de Homer et al., (2015), assinalam que no Reino Unido as estatinas estiveram por um tempo sendo prescritas para pacientes em larga escala e que não preenchiam critérios de risco, para seu uso.

Embora tenha se comprovado a eficácia dos tratamentos a base de estatinas como agente efetivo para minimizar os efeitos das dislipidemias e sua correlação com as DCV's, ainda, é necessária atenção e vigilância por parte dos profissionais da saúde, pois, as mudanças constantes nos critérios de prescrição baseados nos scores de risco, sugerem que muitos estudos ainda são necessários para delimitar com precisão o uso para fins terapêuticos e preventivos. Com isso, a variabilidade dos scores de risco influencia amplamente as abordagens terapêuticas assumidas tanto na prevenção quanto no tratamento com estatinas (HOMER, et al., 2015).

É necessário, ao se falar da utilização das estatinas como elemento para prevenção primária, que é preciso levar em consideração que este nível de prevenção é amplo e merece maiores reflexões. A redução dos índices de colesterol na corrente sanguínea como forma de evitar a elevação de riscos associados a doenças cardíacas faz-se necessária, para proporcionar melhores resultados de forma global e deve ser amparado por outras ações. Como exemplo, pode-se mencionar a promoção da prática de exercícios e o acompanhamento clínico.

O trabalho de Perk et al. (2013), composto por pesquisadores ligados a entidades de pesquisa em cardiologia de distintas partes do mundo, desenvolveu um estudo analisando as diretrizes europeias destinadas a promoção de práticas para prevenção de doenças cardiovasculares. Para tais pesquisadores a prevenção é indispensável dada a magnitude dos problemas que estas doenças causam aos sistemas de saúde, afetando diferentes faixas etárias, acarretando sofrimento para vítimas e familiares.

Quando os riscos são mapeados e busca-se desenvolver e implementar políticas públicas específicas para prevenção já na fase primária deste nível de atenção é possível minimizar as taxas e as curvas de crescimento deste tipo de enfermidade. Desde os

primeiros anos do Século XXI, as sociedades e associações médicas, especialmente as relacionadas a cardiologia, passaram a promover programas específicos voltados a minimizar impactos devido as doenças desta natureza clínica.

Ao observar os índices de prevalência e morte por doenças cardiovasculares é importante lembrar que tais já firmaram seu caráter pandêmico. Inúmeras entidades e autoridades médicas em associação a outras áreas da saúde têm somado forças para promover um reconhecimento mundial da viabilidade das práticas preventivas. O grupo de trabalho formado por Perk e colaboradores apontam que não existem vias mais seguras para melhorar a qualidade de vida das populações em níveis mundiais sem observar a prevenção primária para as doenças cardiovasculares.

Neste âmbito, a prevenção primária demonstra-se como sendo de importância fundamental por trazer várias formas de se atentar para o surgimento, bem como agravamento por meio de doenças cardiovasculares. Neste contexto, as estatinas são usualmente consideradas agentes de grande visibilidade nas diretrizes europeias, sobretudo, em países que investem massivamente em recursos para este nível de atenção, como exemplo, a Espanha e Portugal (PERK, et al., 2013).

O risco para dislipidemias é um fator que merece atenção acentuada ao se falar da utilização de estatinas, tendo notável aceitabilidade em programas de atenção secundária em muitos países, inclusive no Brasil. Neste sentido, Cesena e colaboradores (2017) buscaram comparar a quinta versão da diretriz brasileira da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC com a diretriz norte americana publicada pelo *American College of Cardiology* (ACC, 2013) em relação a utilização terapêutica de estatina. Os autores apontam que tanto a metodologia de estratificação do risco cardiovascular quanto os critérios que regem a opção para tratamentos a base de estatina podem variar significativamente. Pois, tal fato decorre de acordo com a diretriz empregada, podendo exercer influências sob a decisão terapêutica individual, além de se manifestar expressivamente nas ações do sistema de saúde.

Nesta mesma direção é preciso reconhecer que os riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares dependem de um conjunto de aspectos multifatoriais que estão relacionados a questões genéticas e comportamentos culturais. Sabendo-se dos altos índices de acometimentos por enfermidades cardíacas é preciso que os sistemas de saúde invistam massivamente na prevenção primária. Deste modo, as estatinas são recursos que têm provado sua importância neste contexto. Devido ao fato de que as doenças cardíacas possuem uma notável conexão com as elevadas taxas de colesterol e as estatinas serem listadas como fármacos que o reduzem, sua aplicação na prevenção primária em larga escala tem sido debatida por gestores de saúde assim como por pesquisadores e acadêmicos (JACOBSON, et al., 2015).

Segundo uma pesquisa idealizada pelo *American College of Cardiology* e realizada por Lloyd-Jones et al. (2016) as estatinas têm sido aplicadas em muitos casos com caráter

preventivo e têm demonstrado resultados favoráveis, sobretudo em pacientes de alto risco. No entanto, é indispensável que se considere o fato de que existem indivíduos em alto risco que apresentam resposta menor do que o comumente esperado. Pois, há casos em que os pacientes não conseguem tolerar uma dose menor que a recomendável e ainda, casos de pacientes totalmente intolerantes à administração de estatinas, mesmo aqueles em alto risco cardíaco. Nesses casos é preciso que os profissionais considerem a possibilidade de propiciar tratamentos para impedir a elevação das taxas de colesterol sem uso de medicamentos estatínicos.

Uma vez que os pesquisadores consideram os indivíduos de alto risco aqueles pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular, com LDL-C ≥ 190 mg / dL, bem como pacientes diabéticos, estando entre as faixas etárias que compreende dos 40 aos 75 anos de idade. Em situações de intolerância, a entidade norte americana, aconselha que os profissionais prescrevam de forma preferencial, terapias medicamentosas com fármacos que foram testados em ensaios clínicos randomizados. Buscando fornecer benefícios de redução de risco de doenças cardiovasculares que supere a potencialidade de possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas, levando ainda em consideração as preferências dos pacientes submetidos ao tratamento.

Dessa forma, após uma revisão detalhada da literatura, conclui-se que o uso da estatina é atualmente recomendado em pacientes com LDL-c maior que 100 mg / dl e em pacientes com diabetes ou um risco de morte cardiovascular igual ou maior que 10 anos analisado pelo SCORE de risco global. Tendo como objetivo terapêutico diminuir o LDL-c abaixo de 100 mg / dl ou, se possível, abaixo de 80 mg / dl. Devido ao baixo preço das estatinas e sua segurança, é possível que no futuro ocorra indicações para o tratamento de indivíduos com risco ainda menor (MIHAYLOVA B, SCHLACKOW I, HERRINGTON W, 2016).

4.1 Custo ao SUS

Ademais, as estatinas foram disponibilizadas no SUS a partir de 2005, contudo, sem uma avaliação econômica prévia dos gastos na rede pública de saúde. De acordo com Ribeiro et al. (2015) ao avaliar a efetividade das estatinas em relação ao custo/benefício e dos valores empregados no Sistema Único de Saúde (SUS), as mesmas, têm sido eficientes e viavelmente recomendáveis na prevenção de doenças cardiovasculares. Assim, todos os tipos de estatinas com exceção da rosuvastatina, são ofertadas gratuitamente pelos programas destinados a prover a assistência farmacêutica.

Considerando os gastos do SUS com a classe das estatinas na prevenção secundária verifica-se que estas poderiam também ser aplicadas na prevenção primária, pois, poderiam gerar benefícios devido a sua efetividade na prevenção de doenças cardiovasculares. Além do mais, seria uma forma de aproveitar o recurso já disponibilizado pelo sistema, colocando a serviço da prevenção estratégica e minimizando os impactos financeiros e

sociais originados pelas enfermidades cardíacas das quais as doenças cardiovasculares se destacam como principal causa de óbitos no Brasil e do mundo (RIBEIRO et al. 2015). Para tanto, vale ressaltar que nesse estudo verificou-se que a prescrição de 40 mg de sinvastatina na prevenção primária e secundária são altamente custo-efetiva, sendo assim, precisa ser melhor implementada e estruturada, especialmente para pacientes de prevenção secundária e primária que apresentam predisposição de alto risco.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo desenvolveu-se em moldes de uma revisão de literatura narrativa objetivando apontar a viabilidade da utilização das estatinas como elemento de prevenção primária em doenças cardiovasculares. Enquanto, que nos casos da prevenção secundária a literatura aponta vantagens bem mais comprovadas e mais abrangentes em relação a prevenção primária. Não existindo ainda, estudos realizados de maneira ampla que denotem grandes vantagens na aplicação das estatinas em prevenção primária.

Os temas voltados desde os testes iniciais na década de 70, ate os mais recentes estudos do uso das estatinas em 2020, tem servido como pauta para infinitos debates e reflexões sobre a sua importância e viabilidade e ainda, sobre os riscos envolvendo sua utilização. Entretanto, seu uso é recomendado por importantes órgãos de pesquisa em promoção da saúde pública do Ministério da Saúde, na prevenção secundária, em variadas partes do mundo. Demonstrando que as estatinas existem nos sistemas de saúde pública há muito tempo e, que os estudos e pesquisas sobre a sua utilidade e validade terapêutica como elemento de prevenção secundária tem demonstrado ser um fato extremamente relevante e atual em um cenário que as doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte no mundo e no Brasil.

Assim, diante da realidade destes fatos considera-se que literatura investigada não apresenta de maneira enfática a resposta para o questionamento inicial desta pesquisa que buscou relacionar a importância do uso de estatinas nos programas de prevenção primária em casos de doenças cardiovasculares. Por outro lado, ao concluir essa revisão narrativa, ressalta-se que há comprovação da eficácia do uso da estatina ao ser relacionado no combate às dislipidemias. Assim, a literatura sugere que ainda se faz necessário o desenvolvimento de maiores e amplas pesquisas sobre essa temática a fim de avaliarem a utilização deste fármaco nesse nível de atenção voltado à prevenção primária de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

ADHAM, S., et al. Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. **La Revue de Médecine Interne**, v. 39, n. 1 , p. 42-49, 2018.

- ANDRADE, B., OLIVEIRA, J. C. Uso de estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares: deve-se ampliar o uso para pessoas de baixo risco? **Revista Boletim Fármaco Terapêutica**, v. 1, n. 3, p. 4-15, 2013.
- ANGHEBEM-OLIVEIRA, Mauren Isler; MARTINEZ, Tania Leme Rocha; SCARTEZINI, Marileia. Principais mudanças na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 8-13, 2014.
- ASSAD, M. H. V. Dislipidemias. In: ROCHA, R. M., MARTINS, W. A. (Ed.). **Manual de prevenção cardiovascular**. Rio de Janeiro, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2017. p. 39-48.
- AZEVUM, A.; MAIA, L. N.; NAKAZONE, M. Cenário das doenças cardiovasculares no mundo moderno. In: TIMERMAN, A.; BERTOLAMI, M. C.; FERREIRA, J. F. M. **Manual de cardiologia**. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 1-5.
- BARBOSA, Thiago Luis de Andrade et al. Counseling about sexually transmitted diseases in primary care: perception and professional practice. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 6, p. 1-8, 2015.
- BENSEÑOR, I. M. Prevalência de fatores de risco cardiovascular no mundo e no Brasil. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 18-24, 2019.
- BENSEÑOR, I. M., LOTUFO, P. A. Prevenção secundária de doenças cardiovasculares no Brasil: lições do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 24, n. 4, p.133-134, 2019.
- BRASIL. Cerca de 17,5 milhões de pessoas morrem de doenças cardiovasculares todos os anos. 2016a. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/09/cerca-de-17-5-milhoes-pessoas-morrem-de-doencas-cardiovasculares-todos-os-anos>. Acesso em: 01 set. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS - DATASUS**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 01 set. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional da Saúde do Adulto**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CESENA, F. H. Y. et al., Estratificação de Risco Cardiovascular e Elegibilidade para Estatina com Base na Diretriz Brasileira vs. Norte-Americana para Manejo do Colesterol. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 108, n. 6, p. 508-517, 2017.
- CHACRA, A. P. M., SANTOS FILHO, R. D. Quando e como avaliar o risco cardiovascular global em indivíduos aparentemente normais – ou check-up para todos. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 46-52, 2019.
- CUERDA, I. G., et al., Estatinas: no todo son beneficios. **Journal of Negative e No Positive Results**, v. 3, n. 10, p. 789-810, 2018.
- FALUDI, A. A., et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FLEETCROFT R., SCHOFIELD P., ASHWORTH M. Variations in statin prescribing for primary cardiovascular disease prevention: cross-sectional analysis. **BMC Health Services Research**, v. 14, n. 414, p; 1-6, 2014.

FUCHS, F. D.; FUCHS, F. C. Cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (orgs.). **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GIRALDEZ, R. R. Estatinas na Prevenção Primária e Secundária da Doença Cardiovascular. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA, 70., 2015, Curitiba. **Anais...** Curitiba: SBC, 2015. p. 1-8.

GIUSTI, C. T. et al. Estatinas: seu uso na redução de eventos cardiovasculares. **Revista Caderno de Medicina**, v. 1, n. 1, p. 102-110, 2018.

GROIA-VELOSO, R.C.S. **Perfil de utilização de estatinas e adesão ao tratamento em pacientes com doença arterial coronariana de um ambulatório de cardiologia de um hospital de ensino**. 2019. 117 f. Dissertação - (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

GUEDES, R. F.; MELO, T. E.; LIMA, A. P.; GUIMARÃES, A. L. A.; MOREIRA, N. B. B.; GARCIA, P. G. **HU Revista**, v. 42, n. 2, p. 159-164, 2016.

PANORAMA NO BRASIL DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES DOS ÚLTIMOS QUATORZE ANOS NA PERSPECTIVA DA PROMOÇÃO À SAÚDE

HOMER, K. et al. Statin prescribing for primary prevention of cardiovascular disease: a cross-sectional, observational study. **British Journal of General Practice**, v. 3, n. 4, p. 538-544, 2015.

HORODINSCHI, Ruxandra-Nicoleta et al. Treatment with statins in elderly patients. **Medicina**, v. 55, n. 11, p. 721, 2019.

JACOBSON, T. A. et al., National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: part 1: full report. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 2, n. 03, p. 1-43, 2015.

LATORRACA, C. O. C., et al. O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso de estatinas. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 22., n. 2, p. 88-100, 2017.

LEKUONA I. Impacto del tratamiento hipolipemiante intensivo. Principales indicaciones de las estatinas de alta potencia. **Revista Monografías de la Sociedad Española de Cardiología**, v. 3, n. 2, p. 8-18, 2015.

LINARELLI, M. C. B; POTT Jr., H. Estatina: uma revisão sobre aspectos vasculares. **Revista de Ciências Médicas**, v. 17, n.1, p. 43-52, 2018.

LLOYD-JONES T. A., et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. **Journal American College of Cardiology**, v. 68, n. 1, p. 92-125. 2016.

MAFRA, F., OLIVEIRA, H. Avaliação do risco cardiovascular – metodologias e suas implicações na prática clínica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 24, n. 1, p. 391-400, 2008.

MANSUR, Antonio de Padua; FAVARATO, Desidério. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 1, p. 20-25, 2016.

MASSON, W. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 34, n. 3, p. 349-359, 2019.

MIHAYLOVA B, SCHLACKOW I, HERRINGTON W, et al. Cost-effectiveness of Simvastatin plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in CKD: Results of the study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4): 576-84.

MIHOS, C.; PINEDA, A. M.; SANTANA, O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. **Pharmacological Research**, v. 88, n. 12, p. 12-19, 2014.

MOSTAZA, J. M. et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud de la España**, v. 35, n. 2, p. 46-56, 2011.

MURGA, N. Actualización sobre los beneficios y riesgos de la utilización de estatinas de alta intensidad. **Revista Monografías de la Sociedad Española de Cardiología**, v. 3, n. 2, p. 19-24, 2015.

NASCIMENTO, B. R., et al. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do “*Global Burden of Disease*”, 1990 a 2016. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500-511, 2018.

NASCIMENTO, R. C. R. M. et al. Statin use in Brazil: findings and implications. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, n. 5, p. 1809-1817, 2018.

NIROGI, R.; MUDIGONDA, K.; KANDIKERE, V. Chromatography-mass spectrometry methods for the quantitation of statins in biological samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44 p. 379- 387, 2017.

PERK, J., et al. Recomendações Europeias para a prevenção da doença cardiovascular na prática clínica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 6, p. 1-77, 2013.

RIBEIRO, R. A. et al. Efetividade de Estatinas em Dose Alta, Moderada e Baixa na Prevenção de Eventos Vasculares no SUS. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 104, n. 1, p. 32-44, 2015.

ROCHA, E. Scores de risco cardiovascular: utilidade e limitações. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 31, n. 1, p. 15-18, 2016.

ROCHA, R. M. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares e Fatores de Risco. In: ROCHA, R. M., MARTINS, W. A. (Ed.). **Manual de prevenção cardiovascular**. Rio de Janeiro, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2017. p. 10-15.

SHOSHIMA, A. Y. **Revisão sistemática da eficácia das estatinas na prevenção secundária em idosos.** 2017. 51 f. Dissertação – (Mestrado em Avaliação de Tecnologias em Saúde) – Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, 2017.

SIRTORI, C. R. The pharmacology of statin. **Pharmacological Research**, v. 88, 12, p. 3-11, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Rio de Janeiro: Publicação da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2019.

TERRA JÚNIOR, A. T., et al. O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia e o mecanismo da biossíntese do colesterol. **Revista Científica FAEMA: Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Ariquemes, v. 9, n. ed esp, p. 597-602,

USO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS

Data de aceite: 01/02/2021

Data da submissão : 12/11/2020

Pedro Eduardo Calixto Siqueira

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP-WYDEN
Caruaru-Pernambuco

João Paulo de Melo Guedes

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP- WYDEN
Caruaru – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4100570909591475>

RESUMO: As neoplasias celulares (câncer), tem uma grande contribuição para a taxa de mortalidade mundial, sendo uma das maiores causas de morte da humanidade, além disso, o tratamento convencional para essa patologia, se faz de uma maneira muito invasiva ao paciente, pois apresenta muitos efeitos colaterais. O presente trabalho tem como objetivo mostrar a possibilidade de tratamento de neoplasias celulares com o uso da fosfoetanolamina sintética.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias, patologia, fosfoetanolamina sintética.

USE OF SYNTHETIC PHOSPHETETHOLAMINE IN THE TREATMENT OF NEOPLASMS

ABSTRACT: Cell neoplasms (cancer) have a great contribution to the worldwide mortality rate, being one of the biggest causes of death for mankind, besides, the conventional treatment for this pathology, is done in a very invasive way to the patient, because it has many side effects. The present work aims to show the possibility of treating cell neoplasms with the use of synthetic phosphoethanolamine.

KEYWORDS: Neoplasms, pathology, synthetic phosphoethanolamine.

1 | INTRODUÇÃO ESTENDIDA

A espécie humana é caracterizada por ser uma espécie pluricelular (constituída por mais de uma célula), formada por aproximadamente 10 trilhões de células, as quais irão ter diversas funções, como produção de energia, nutrição e reprodução. Delimitada por uma bicamada de fosfolípidios que regulam a entrada e a saída de moléculas e nutrientes, em seu interior encontram-se diversas organelas com variadas funções, as mitocôndrias (com a função de produzir energia na forma de ATP), núcleo (responsável por toda a informação genética da célula) entre várias outras.

A célula funciona como uma impressionante “máquina” de produção, cujo o seu produto final será outra célula idêntica a

ela, essa produção se dá através do processo de replicação celular, processo bastante complexo e importante para a vida humana, pois permite a renovação de nossas células, evitando a morte de órgãos por perda celular, a replicação celular se dá através de um ciclo, no qual a célula irá crescer, para que no final possa ser dividida, nesse ciclo encontramos duas fases, a interfase e a mitose.

Na interfase é onde a célula se prepara para sua duplicação e é dividida em três partes, G1, S e G2, (SCHER *et al.*, 2009) na fase G1 ocorre a produção de proteínas, RNA e organelas celulares, ocorrendo um notável crescimento celular. Para que a célula passe para a próxima fase do ciclo (fase S), a mesma passa por uma espécie de “análise”, onde é checado se não há nenhuma deformidade interior, e se o meio extracelular é propício para o avanço do ciclo (avalia-se nesse caso a necessidade ou não da produção de novas células), esse período de tempo em que a célula se encontra aguardando a análise é chamado de G0, esse período pode ainda durar segundos, horas, dias ou até mesmo anos, essa auto análise celular é feita por proteínas chamadas de quinases dependentes de ciclinas (CDKs) (Meneguelo, 2007),.

Uma vez que se segue o ciclo, ou seja, que entramos na fase S, a célula já se direciona para a duplicação do DNA, assim sendo, uma única molécula de DNA, que é formada por uma dupla hélice constituída por poli nucleotídeos ligados entre si por pontes de hidrogênio, irá originar outra molécula de DNA exatamente idêntica a si, isso se dá por que há uma quebra das ligações de hidrogênio, abrindo a fita de DNA para que os nucleotídeos, que se encontram no meio próximo a quebra, se liguem aos nucleotídeos da fita que agora se encontram expostos, essas ligações seguem sempre uma ordem onde C se liga apenas com G (citosina com guanina) e G com C, e A com T (adenina com timina) e T com A, todos esses processos de abertura da fita, ligação de nucleotídeos e muitas outras situações que ocorrem na duplicação, são intermediadas por proteínas, por exemplo a DNA polimerase.

Quando todo esse processo se faz, tendo a molécula de DNA sido duplicada, passamos para a próxima fase, a fase G2, nessa fase ocorre uma segunda análise celular, verificando possíveis falhas no DNA, proteínas ou organelas, essa fase é caracterizada pelo acúmulo de energia, reparos feitos em possíveis falhas no DNA, e produção de uma proteína chamada tubulina, essa terá extrema importância na mitose (SCHER *et al.*, 2009). Tendo se passado essas três fases, que leva em torno de 23 horas para se completar (dependendo dos fatores que regulam a G0), finaliza-se a interfase e inicia-se a mitose.

A mitose, é a fase do ciclo celular em que o núcleo da célula, irá se dividir em dois núcleos, onde um deles irá fazer parte da nova célula produzida, esse processo começa pela condensação da cromatina, formando cromossomos bem compactados e definidos, os centríolos afastam-se para polos opostos, formando assim o fuso acromático, essa primeira fase com a condensação da cromatina chama-se *prófase*, subsequente a essa fase, já com os cromossomos bem condensados, reparamos que os mesmos começam a

se posicionarem no meio da célula, formando uma linha horizontal que é chamada de placa horizontal (importante salientar que os cromatídeos encontram-se em lados opostos), essa fase chama-se *metáfase*, e tem como resultado os cromossomos alinhados na placa equatorial, na próxima fase os cromatídeos serão separados, puxados por microtúbulos para polos opostos da célula, passando agora a se chamar de cromossoma, chamamos essa fase de *anáfase*, seguida pela *telófase*, com a reorganização dos núcleos (agora com um núcleo para cada célula, célula mãe e célula filha), e formação de uma nova célula e recomeço de todo o ciclo celular novamente, interfase + mitose (SCHER *et al.*, 2009).

Aprender esse ciclo celular se faz necessário para que haja a compreensão de como surgem as alterações celulares, de onde vem, e por que ocorrem. Nos dias atuais, são muitos os fatores que podem alterar de alguma forma uma célula, um exemplo é o uso de cigarros, exposição excessiva ao sol e alguns vírus (Meneguelo, 2007) todo ser humano está exposto a fatores mutagênicos cotidianamente, por conta disso, existem em nossas células diversas formas de se manter um “padrão” de replicação celular, umas dessas formas são as proteínas quinases dependentes de ciclinas (CDKs), (Meneguelo, 2007), que participam da interfase com a função de “fiscalizar” as proteínas produzidas e a duplicação do DNA na fase S.

Nosso DNA é formado por milhares de genes, que são formados por uma sequência de nucleotídeos que poderão ou não desencadear a formação de aminoácidos que irão ser usados em proteínas específicas, aos genes que codificam a produção de aminoácidos, damos o nome de éxons, esses são separados entre si também por sequências de nucleotídeos, porém, essas não codificam a produção de aminoácidos e são chamadas de íntrons, ou seja, o nosso DNA é constituído por genes, que por sua vez é formado por nucleotídeos, que são uma ligação de uma molécula de açúcar (desoxirribose) ligada a um grupo fosfato e uma base nitrogenada (adenina (A), citosina (C), guanina (G), ou timina (T)). São através desses genes (éxons) que nossas células comandam as ações em seu interior, por exemplo, ao se deparar com a falta de uma determinada proteína X, nossa célula expressa o gene específico para proteína X, que irá ordenar a produção da proteína e suprir sua necessidade.

Uma falha na replicação de uma célula é um pouco raro, isso ocorre em uma proporção de 1 a cada 10 bilhões de células produzidas (Chain, 2012), um dado impressionante que mostra o quão improvável seria essa mutação, mas, sabendo-se que o corpo humano é formado por dezenas de trilhões de células e que a maioria delas se dividem a cada 24 horas, produzindo outra célula idêntica a si, essa mutação já se torna muito mais provável. Uma mutação pode ser desencadeada por fatores externos, ou pode ser hereditária, ou seja, passada de geração para geração, através de genes modificados (Meneguelo, 2007), ou até mesmo a expressão de genes mutagênicos (genes existentes no material genético humano, mas que são omitidos por fatores regulatórios da célula pelo fato de causarem mutações nas células). A mutação celular é característica do câncer, patologia responsável

por cerca de 15 a 20% da taxa de mortalidade mundial (Mesquita,2016), as principais mutações causadas nas células estão relacionadas aos cromossomos, mutações essas que são chamadas de aneuploidias, e que desencadeiam um processo de morte celular chamado de apoptose, que evita, ou tenta evitar, que a célula se torne maléfica ao organismo humano.

A mutação pode ser proveniente de variáveis meios, apesar de complexas, nossas células são bastantes frágeis a qualquer ação que as leve ao estresse (por isso a importância dos meios de regulação celular para evitar mutações), em seu interior, a célula apresenta inúmeros fatores que regulam a homeostasia que permite o bom funcionamento da mesma, ao sofrer a ação de algum fator estressante, essa homeostasia pode ser afetada levando a mesma a agir de forma anormal, e dando origem a novas células que herdaram sua anomalia (Chain,2012).

A morte celular programada, ou apoptose, é um meio de defesa celular com o intuito de evitar a disseminação de células defeituosas, as células sofrem algumas alterações que levam a morte celular durante esse processo, tais como retração celular, condensação da cromatina, fragmentação do cromossomo e outros meios que levam a morte celular. A medida que a célula se diferencia, sofrendo mutação, ela pode ser dita como benigna, quando não traz risco ao organismo, ou maligna, quando altera ou impede o funcionamento de algum órgão (Mesquita,2016), podendo ser letal ,por isso a importância da apoptose em casos como esses.

Diferenciando-se, a célula imediatamente tentará efetuar a apoptose expressando proteínas na membrana celular sinalizando ao sistema imunológico que há algo de errado, algumas das vezes essa expressão proteica falha e a célula continua sem sofrer retaliação imunológica, multiplicando-se cada vez mais ,a proteína na membrana celular faz a célula perder a aderência ,facilitando que ela se propague para outras partes do corpo em um processo denominado de metástase (Meneguelo,2007),dando continuidade a propagação de células mutagênicas em outros locais, normalmente essa proteína expressa na membrana da célula irá desencadear uma reação em cascata que levará a célula a morte.

A apoptose depende parcialmente das enzimas denominadas de caspases, essas são responsáveis pela iniciação da apoptose, são sintetizadas após reconhecimento de sinais de morte celular, que irão ocasionar a condensação e fragmentação do núcleo celular, essa enzima não atua sozinha, nem irá levar a morte celular se agir só. No interior celular, existe uma família de proteínas que regulam a apoptose celular, as proteínas da família BCL-2 (Mário Henrique, et al, 2006) atuam como fatores pró-apoptose e inibidores apoptóticos, de importância para o nosso estudo, destacamos as proteínas responsáveis pela homeostasia apoptótica intracelular, são elas a proteína BAX (pró-apoptótica)e a BCL-2 (anti-apoptótica) as quantidades das mesmas são importantes para evitar que a célula realize a apoptose sem necessidade, a BAX na presença do sinal apoptótico, desloca-se para as proximidades da mitocôndria, quando ativadas, as BAX irão se ligarem a membrana

externa da mitocôndria, que resultará na liberação do *citocromo C*, esse quando presente no citoplasma irá se ligar a outras proteases apoptóticas (APAF-1) (PROCASPASE-9), a procaspase-9, sendo ativada pelo citocromo-c leva à liberação em cadeia de caspases executoras, incluindo a caspase-3. Em contrapartida, a BCL-2 atua de modo a prolongar a vida da célula mutante, agindo de modo que impeça a liberação do citocromo-c das mitocôndrias, esse bloqueio se faz pela ligação da BCL-2 à BAX, formando heterodímeros que impedem a ligação da BAX a membrana mitocondrial e liberação do citocromo-c (Mário Henrique, et al, 2006).

Todo esse arranjo se faz com a célula ainda em atividade normal (não levando em consideração sua anomalia), o desequilíbrio da homeostasia intracelular das proteases BCL-2 e BAX (lembrando que não são as únicas envolvidas na apoptose), que leva a liberação de CITOCROMO-C no citoplasma celular, formação do mesmo com a APAF-1, com a subsequente ativação da PROCASPASE-9 (que é uma caspase iniciadora da cascata da apoptose), e a ação de algumas outras estruturas, resultaram na ativação das caspases executoras, que serão responsáveis pela morte celular, de modo que levam a ativação de enzimas endonucleases, que levaram a degradação do núcleo e do citoesqueleto da célula, nesse momento, com a degradação do material genético celular e de sua estrutura, forma-se no citoplasma espécies de bolhas (visíveis ao microscópio), subsequente a esse processo, formam-se os corpos apoptóticos, que serão fagocitados por macrófagos, levando ao fim da apoptose (Mário Henrique, et al, 2006).

Esse complexo de auto regulação celular, é de extrema importância para a longevidade humana, porém a sua falha também é importante para a evolução da espécie, permitindo ao organismo sua adaptação diante da variação de seu habitat natural, ou de fatores externos ao organismo.

A homeostasia do organismo, sendo ela no ciclo celular, ou no processo de apoptose, resultará em seu bom funcionamento, tudo que foi citado até agora nesse trabalho, se encaixa como engrenagens que movem um automóvel, toda e qualquer falha (que não seja reparada por mecanismo adequados) colocará toda a engrenagem em risco. O câncer é resultado dessa falha, sendo ocasionado por mutações genéticas, que passam de célula para célula por via do ciclo celular, que tem sua possível propagação por conta de falhas no processo de apoptose. O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado de células anormais de forma maligna, sendo a segunda maior causa de mortes a nível mundial, onde uma a cada seis mortes são provenientes dessa patologia (Chain, 2012), os quimioterápicos ainda são a forma mais usada de tratamento, são substâncias que variam em suas estruturas, indo de agentes alquilantes a inibidores enzimáticos e antibióticos antitumorais, atuam basicamente impedindo que a célula mutante se propague e cause maiores danos, agem de forma direta ou indiretamente no DNA celular, a grande questão dessa classe terapêutica é que não agem de forma seletiva, afetando assim, células saudáveis, isso explica por que os pacientes que são submetidos a

esse procedimento são tão acometidos por efeitos colaterais. Por isso a grande importância de se desenvolver novos meios de tratamento para essa patologia, meios mais seletivos e menos invasivos ao paciente.

A fosfoetanolamina, foi isolada de tumores bovinos malignos pela primeira vez em 1936 pelo cientista Edgar Laurence Outhouse, provando a sua existência, trata-se de um monoéster que apresenta um radical R NH₂-CH₂-CH₂ (Meneguelo,2007) que está presente em todos os tecidos do organismo humano por ser precursora da fosfatidiletanolamina (constituente da membrana celular). Diante da descoberta dessa substância e da presença da mesma nos tumores malignos bovinos, vários outros estudos foram feitos subsequente ao de Outhouse ,no qual, um deles relatou a presença da substância no intestino de ratos e em tecidos cerebrais bovinos (Chain,2012).

A fosfatidiletanolamina, é um dos quatro fosfolípidios presentes na membrana celular, sendo o segundo mais abundante no organismo humano, esse se faz presente na parte interna da célula, tendo como meio de produção a via Kennedy, uma cascata de reações que tem como precursor a fosfoetanolamina, que após diversas reações, origina a fosfatidiletanolamina (Mesquita,2016). A formação da membrana celular, livre de fatores perturbadores da homeostase, se faz de forma assimétrica, a fosfatidiletanolamina presente na membrana interna da célula, é um importante indicador inicial de apoptose, sendo usado como sinalizador de células apoptóticas para os macrófagos, em casos necessários de apoptose, a mesma se desloca de sua localização inicial, e se insere na membrana externa, ficando exposta ao meio extrínseco (Mesquita,2016).

A utilização de processos biológicos para o controle/tratamento de neoplasias, como os metabolitos fosfolípidicos, nesse caso a fosfoetanolamina, se mostra um meio promissor, já que se faz de forma menos invasiva, por sua baixa ou nenhuma toxicidade a células não apoptóticas pelo fato de ser um metabolismo celular normal. Estudos já foram feitos sobre o uso da fosfoetanolamina em células de hepatoma humano, mostrando resultados promissores (Chain,2012).

2 | PROBLEMA/JUSTIFICATIVA

O uso da fosfoetanolamina sintética como tratamento do câncer, levando-se em consideração um possível tratamento menos invasivo e tóxico ao paciente, levando-se em consideração que os meios existentes causam muitos efeitos colaterais e baixa garantia de cura, tendo esse trabalho, a importância de revisar os dados da literatura disponível para argumentação teórica do tema.

3 | OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo desse estudo, em via de revisão de literatura, é reunir informações sobre a ação antitumoral da fosfoetanolamina sintética.

3.2 Objetivos específicos

Mostrar a necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos para o câncer;

Mostrar a ação antitumoral da fosfoetanolamina sintética;

Descrever todos os processos relacionados ao desenvolvimento de anomalias celulares;

4 | METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo foi desenvolvido no formato de revisão de literatura, a qual possui como característica o desenvolvimento do assunto em questão, sob uma visão conceitual, crítica e contrutiva.

4.2 Local de estudo

Todo o trabalho foi idealizado diante de análises de informações obtidas pelas seguintes fontes de dados: Google Acadêmico, Organização mundial de saúde (OMS), site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4.3 Coleta de dados

A coleta de dados se fez em formato de síntese qualitativa, na qual, o investigador ao selecionar sua amostra, fará a análise de dados, fornecendo ao seu estudo informações seguras e prováveis, (Teixeira,2003)

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nesse arquivo, todos os arquivos que se relacionassem á fosfoetanolamina sintética e que trouxessem dados positivos sobre sua ação antitumoral. Arquivos que não relataram a ação antitumoral da fosfoetanolamina foram excluídos.

4.5 Período analisado

Esse artigo foi desenvolvido através da análise de artigos com resultados positivos para o uso da fosfoetanolima sintética como agente antineoplásico, dentre um limite temporal de 2006 a 2016.

4.6 Análise e interpretação dos resultados

Os resultados analisados para a produção desse artigo, foram interpretados baseados na confiabilidade dos sites escolhidos, buscando a ação antitumoral da fosfoetanolamina, e a incidência nos números de casos de câncer a nível nacional e mundial.

4.7 Considerações éticas

O artigo será submetido a coordenação do TCC do Centro Universitário do Vale do Ipojuca-UNIFAVIP/WYDEN. Garantindo a real autoria dos artigos pesquisados, utilizando citações e referências dos autores, como pede a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Embora o câncer seja uma patologia de alcance mundial, poucas são as opções de combate a mesma, sendo a quimioterapia o meio mais usado, e que apresenta o maior número de efeitos colaterais, desenvolver uma nova classe terapêutica para o combate às neoplasias se faz necessária para um tratamento mais eficaz e menos invasivo.

5.1 Fosfoetanolamina

A fosfoetanolamina, alvo de vários estudos voltados ao tratamento de melanomas em camundongos, apresentou resultados promissores quando usada em combate a neoplasia, em um estudo feito por (Meneguelo,2012) para o programa de pós-graduação em bioengenharia, a fosfoetanolamina se mostrou eficaz no combate a melanomas do tipo murino B16F10 em camundongos.

Os resultados mostram que os camundongos que foram tratados com fosfoetanolamina sintética a 0,66g/ml apresentaram um aumento na quantidade de células em apoptose (12,8%), baixas quantidades de células com capacidade de síntese de DNA e na fase G0. Os resultados obtidos do tratamento com fosfoetanolamina sintética na dosagem de 1,65mg não apresentaram diferença significativa em comparação a dose de 0,66g/ml, apresentando também resultados positivos (Meneguelo,2007).

Os resultados da necrópsia ainda nos trazem dados como tamanho do nódulo, peso aparência, os camundongos que foram submetidos a tratamento com a dose de 1,65 mg de fosfoetanolamina sintética, obtiveram resultados promissores, pois seu nódulo apresentava-se com raras áreas de irrigação, não aderidos a superfície interna, além da ausência de ulceração (Meneguelo,2007).

Estudos comprovam que a fosfoetanolamina apresenta efeito inibitório em células do melanoma B16F10 (Chain,2012), mostrando que a mesma induz a redução da atividade celular de células tumorais, em seu estudo para a faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Luciana Chain Veronez traz resultados que comprovam a eficiência da fosfoetanolamina

sintética também em células como HT-29 (adeno carcinoma de colón humano) e MCF-7 (adeno carcinoma de mama humano).

Camundongos submetidos ao tratamento com a fosfoetanolamina, apresentaram resultados positivos, onde tiveram uma redução considerável na viabilidade celular, foram avaliados tratamentos com fosfoetanolamina na dosagem de 0,3125 a 10mg/ml, obtendo-se resultados consideráveis, como por exemplo a redução da sobrevivência de células tipo HT-29 em até 38%, 10 a 17% em células MCF-7, não afetando consideravelmente células não tumorais, (Chain,2012).

O uso da fosfoetanolamina também foi estudado para o combate a células KG1 (mieloide humano), K526 (leucemia eritromieloblastoide humana) e células Jukart (leucemia de células T humanas), apresentando um alto efeito citotóxico para todas elas, essa resposta se faz pelo fato da fosfoetanolamina induzir a despolarização da membrana mitocondrial, ativando a CASPASE-3 e levando a célula a realizar a apoptose, (AK Ferreira, et al 2013).

Estudos também foram feitos para a verificação da citotoxicidade da fosfoetanolamina em células do câncer de mama, o estudo foi feito por (Neto,2018) em sua tese para doutorado em ciências para a faculdade de medicina de São Paulo, o estudo aponta a fosfoetanolamina como fator redutor da atividade de células carcinoma de mama murinho 4T1.No tratamento de 24 hrs com fosfoetanolamina, foram observados a presença de lise celular e a formação de debris celular (Vestígios de células ou tecidos mortos), foram avaliados também, as fases do ciclo celular em que as células se encontravam, observando-se uma abrupta diminuição na quantidade de células na fase G2/M e um aumento no número de células em apoptose. O estudo aponta também a influência da fosfoetanolamina na atividade mitocondrial, doses de fosfoetanolamina a 0,6 Mm aumentaram o número de mitocôndrias inativas, (Neto,2018)

Resultados como esses nos mostram o alto potencial farmacológico da fosfoetanolamina sintética, usada como uma nova forma de tratamento para neoplasias em células humanas, sendo um possível tratamento com menos efeitos colaterais, se comparado as vias de tratamento convencionais.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer, doença caracterizada pela modificação maligna do DNA celular, é uma patologia com altos índices de mortalidade mundial, além de apresentar um árduo tratamento convencional, pois apresenta muitos efeitos colaterais como fraqueza, náuseas, perda de cabelos entre outros sintomas indesejáveis. O desenvolvimento de novas terapias com ênfase em um maior número de casos bem sucedidos, e com poucos, ou , toleráveis efeitos colaterais, se faz de extrema importância para toda a humanidade.

Embora a fosfoetanolamina ainda não tenha comprovação de eficácia em humanos, deixando uma vasta ala de estudos práticos ainda em abertos, ela se mostra com alto

potencial quando se fala em novos métodos de tratamento de neoplasias. Todos os estudos revisados, apontam resultados positivos em relação a fosfoetanolamina sintética, a mesma atua aumentando o número de células com modificações em apoptose, isso se dá pelo papel da fosfoetanolamina ser um iniciador do processo da apoptose, sinalizando a célula defeituosa para as células do sistema imunológico e dando início a cascata da apoptose, (processo abordado na introdução).

Se faz necessário então, o desenvolvimento de novos estudos, mais aprofundados, para a comprovação da sua eficácia em humanos, adotando-a como um possível meio de tratamento para o câncer, menos invasivo, e com uma maior qualidade de vida aos pacientes que se submetem ao processo.

REFERÊNCIAS

SCHER, Ricardo *et al.* Ciclo celular: intérfase e mitose. In: SCHER, Ricardo; FEITOSA, Vera Lúcia Corrêa. **Biologia celular**. São Cristóvão: Biblioteca Central Universidade Federal de Sergipe, 2009. Cap. 8. p. 159-174.

MENEGUELO, Renato. EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS E APOPTÓTICOS DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA NO MELANOMA F16B10. 2007. 134 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Carlos, 2007.

VERONEZ, Luciana Chain. ATIVIDADE DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA EM MELANOMA MURINO EXPERIMENTAL. 2012. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2012.

LARANJEIRO, Angela Mesquita. Potencial efeito antitumoral da Fosfoetanolamina Sintética em modelos de tumores experimentais. 2016. 27 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

HENRIQUE, Mário. Expressão das proteínas BCL-2 e BAX em tumores astrocíticos humanos. In: HENRIQUE, Mário. JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL. Rio de Janeiro: Scielo, 2006. p. 271-278.

FERREIRA, A K. **British Journal of Cancer**: synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effects. 2013. 2819 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Medicina, São Paulo, 2013.

BONFIM NETO, Antenor Pereira. **O papel pró-apoptótico da fosfoetanolamina sintética na formulação lipossomal DODAC na via envolvida quimioresistência de células de câncer de mama**. 2018. 99 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

CAPÍTULO 22

VENTOSATERAPIA NO TRATAMENTO DA DOR CERVICAL EM USUARIOS DE COMPUTADOR

Data de aceite: 01/02/2021

Juliana Vaz de Sousa

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Thais Norberta de Oliveira

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Leonardo Dina da Silva

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Laylla Mickaelle de Sousa Ferreira

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Kananda Jorge Pereira

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Neivado Ramos da Silva

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Mylena Rodrigues Gonçalves

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Jessica Costa Chaves

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Maria Arisnete Gomes de Sousa

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Pollyanna Raquel Costa da Silva

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Tiago Santos de Oliveira

Centro Universitário UNINASSAU
Teresina, Piauí

Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas

Doutoranda em Engenharia Biomédica
Universidade Brasil/SP

RESUMO: INTRODUÇÃO: A cervicalgia hoje pode ser classificada como um dos cruciais fatores que levam à redução da capacidade funcional do individuo no seu dia a dia. Sendo um distúrbio constante nas pessoas, causa a diminuição da produtividade, incapacidade funcional e da qualidade de vida dentro e fora do ambiente de trabalho, estando relacionada à importante impacto econômico e social. Os hábitos posturais muito comuns em usuários de computador, como a permanência prolongada em posição sentada; os esforços repetitivos com os membros superiores, e a utilização prolongada da cabeça e pescoço em frente ao computador estão relacionados ao aparecimento dos sintomas de dor cervical. **OBJETIVO:** Verificar a eficácia da ventosaterapia sobre a dor cervical. **METODOLOGIA:** Foram realizada uma busca nas bases de dados, Lilacs, Medline e Scielo, onde foram incluídos todos os artigos indexados no período de janeiro de 2011 a setembro de 2020 com planejamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e

estudos antes e depois), realizados em humanos. Foram excluídos os achados que saem do período estabelecido para a busca, revisões bibliográficas e temas que saiam da linha de questionamento da pesquisa. **RESULTADOS:** Foram um total de 30 artigos. Após a leitura dos títulos foram selecionados 20 artigos para a leitura somente do resumo, foram eliminados 3 artigos, restando 17 artigos para serem lidos na íntegra. Após a leitura na íntegra foram excluídos 6 artigos que não cumpriam com os requisitos do trabalho. Restando 9 artigos para serem analisados e descritos na revisão. **CONCLUSÃO:** Pode-se concluir que a ventosaterapia pode ser uma modalidade terapêutica utilizada no tratamento da dor cervical, mostrando efeitos positivos sobre a dor e funcionalidade e esta quando acompanhada de outras modalidades pode potencializar os efeitos no tratamento da dor e pontos de tensão. **PALAVRAS-CHAVE:** Cervicalgia, Saúde do Trabalhador, Modalidades de Fisioterapia.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Neck pain today can be classified as one of the crucial factors that lead to the reduction of the individual's functional capacity in his daily life. Being a constant disorder in people, it causes a decrease in productivity, functional disability and quality of life inside and outside the work environment, being related to the important economic and social impact. Postural habits very common in computer users, such as prolonged sitting, repetitive efforts with the upper limbs, and prolonged use of the head and neck in front of the computer are related to the appearance of symptoms of cervical pain. OBJECTIVE: To verify the effectiveness of wind therapy on neck pain. METHODOLOGY: A search was performed in the databases, Lilacs, Medline and Scielo, where all articles indexed from January 2011 to September 2020 were included with experimental planning (clinical trials, randomized or not) or observational (studies of case-control, cohort studies and studies before and after), performed in humans. Findings that come out of the established period for the search, bibliographic reviews and themes that come out of the questioning line of the research were excluded. RESULTS: There were a total of 30 articles. After reading the titles, 20 articles were selected to read the abstract only, 3 articles were eliminated, leaving 17 articles to be read in full. After reading in full, 6 articles that did not comply with the work requirements were excluded. 9 articles remaining to be analyzed and described in the review. CONCLUSION: It can be concluded that wind therapy can be a therapeutic modality used in the treatment of cervical pain, showing positive effects on pain and functionality and this, when accompanied by other modalities, can potentiate the effects in the treatment of pain and tension points. **KEYWORDS:** Cervicalgia, Worker's health, Physiotherapy modalities.

1 | INTRODUÇÃO

O centro de relacionamento com aluno vem ganhando cada vez mais espaço nos centros acadêmicos, pela rapidez no atendimento e pela resolutividade de alguns problemas. No Brasil, a central de relacionamento com aluno (CRA) e as tecnologias nela utilizadas, vem crescendo bastante nos últimos anos e conseqüentemente observa-se falta de cuidado e segurança no ambiente de trabalho para esses profissionais, o que tem gerado graves distúrbios osteomusculares, onde muitas vezes, acaba levando o indivíduo a incapacidade de desenvolver um bom trabalho. (DOSEA; OLIVEIRA; LIMA, 2016).

A profissão de atendente de CRA onde faz o uso do computador diariamente é uma prática trabalhista que surgiu em bases formais, cujos profissionais sujeitam-se a situações diversas no ambiente de trabalho para aumentar sua produção e lucro através de metas, arriscando-se a inúmeros agravos e seu desenvolvimento saúde/doença, podendo afetar negativamente na sua qualidade de vida e assim acaba gerando até mesmo problemas osteomusculares posturais (ASSUNÇÃO; ABREU, 2017).

A dor cervical (DC) ou cervicalgia é um dos problemas mais comuns neste perfil de profissionais, onde as causas que determinam, incluem deformidades estruturais e traumas diretos sobre a coluna vertebral. Este tipo de sintoma é definido através de dor referida na altura da escápula e trapézio, apresentando-se de forma aguda, quando surge repentinamente e tem sua duração limitada e crônica, se persistir por mais de três meses, podendo ocasionar os dois diversos problemas em proporções grandiosas. O seu diagnóstico pode ser considerado simples, onde geralmente o quadro clínico da cervicalgia é constituído por dor a palpação, dificuldade de se movimentar grande amplitude e incapacidade de trabalhar (GUIMARÃES et al., 2011).

A cervicalgia hoje mostra ser um significativo problema de saúde pública, atingindo níveis epidêmicos nos indivíduos em geral, acometendo populações economicamente ativas. Considerado número um em causa de queixas das atividades trabalhistas, principalmente com indivíduos que utilizam rotineiramente do computador. Os motivos da dor são multifatoriais, abrangendo condições ocupacionais, individuais, psicossociais, biomecânicas e genéticas. Dentre os motivos de riscos específicos, destacam-se o sedentarismo, desequilíbrios musculares e tecnologias, provocadas por circunstâncias mecânico-postural correspondente a grande parte das dores do trapézio mencionada pelos indivíduos (SOARES et al., 2012).

A fisioterapia no ambiente de trabalho acabou tornando-se cada vez mais importante no meio industrial, visando assim a melhor qualidade de vida do trabalhador e prevenindo lesões musculoesqueléticas. O resultado do trabalho da fisioterapia é intervir em uma melhora no desempenho e na produtividade no trabalho. Atuando assim em implantação de programas de ergonomia, e cinesioterapia laboral, reabilitando trabalhadores ativos e afastados por LER/DORT, trazendo melhor rendimento para a empresa, e um melhor bem-estar físico e social para seus empregados (MELO et al., 2017).

O tratamento com ventosas é utilizado pela fisioterapia auxiliando no tratamento das diversas patologias tanto nas crônicas como nas de processos com quadro de dor aguda. Trata-se de uma modalidade de tratamento por compressão local através de pressão de ar. Realiza-se a inativação dos pontos de gatilhos (PG) e interrupção do ciclo vicioso da dor, sendo que uma vez não tratados, podem ser causas para outras diversas doenças (CAMPOS; SANTOS, 2015).

2 | OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar os efeitos da técnica da ventosaterapia sobre a dor cervical.

2.2 Específicos

- Verificar os efeitos da técnica associada ao alongamento e flexibilidade muscular para a melhora da dor cervical;
- Investigar a eficácia da técnica na qualidade de vida;
- Comparar e verificar a eficácia da técnica versus outros métodos em pacientes com dor cervical.

3 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática sobre a ventosaterapia no tratamento da dor cervical em usuários de computador. Para isso foram traçados norteadores de pesquisa como palavras chave e o questionamento da efetividade da técnica e da patologia. Para melhor direcionamento da pesquisa foram utilizadas como norteadores da pesquisa as palavras chave: Cervicalgia; Saúde do Trabalhador; Modalidades de Fisioterapia, ambos associados por meio do operador booleano “AND”.

Em seguida foram realizadas pesquisas nas bases de dados SCIELO (ScientificElectronic Library Online), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A busca dos artigos foi realizada durante o mês de setembro de 2020.

Foram incluídos todos os artigos indexados no período de janeiro de 2011 a setembro de 2020 com planejamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos antes e depois), realizados em humanos. Foram excluídos os achados que saem do período estabelecido para a busca, revisões bibliográficas e temas que saiam da linha de questionamento da pesquisa.

Sendo assim, para a pesquisa nas plataformas foi utilizado das palavras chave e especificado no filtro de pesquisa a coletar estudos quanto à linguagem (inglês, português, espanhol), o ano e período de publicação. A partir daí na busca das bases de dados foram analisados primeiramente os títulos, destacando-os e utilizando o meio de envio do link de forma unitária para o e-mail. Na segunda etapa foram lidos os resumos dos estudos e elegendo os que seriam lidos na íntegra. A partir da leitura na íntegra foram excluídos os estudos que fugiam da temática proposta, os duplicados e que não tinha o texto disponibilizado na íntegra. Os estudos restantes depois dessa análise foram utilizados para

a discussão e elaboração final da pesquisa. Onde busca responder a seguinte questão norteadora: Quais os efeitos da ventosaterapia no tratamento da dor cervical em usuários de computador? Estruturado na técnica de pesquisa PICO, em que P – população, são os usuários de computador; I - interesse, são os efeitos da técnica ventosaterapia; e Co - contexto, no tratamento da cervicalgia.

4 | RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em um total de 30 artigos. Após a leitura dos títulos foram selecionados 20 artigos para a leitura somente do resumo, onde foram eliminados 3 artigos, restando 17 artigos para serem lidos na íntegra. Após a leitura na íntegra foram excluídos pelos seguintes fatores: artigos duplicados 2; texto completo não disponível 2; artigos que fugiam da temática ou não se encaixaram na pesquisa 2; totalizando 6 artigos. Ao final da seleção restaram 9 artigos para serem analisados e descritos na revisão (Figura 1), sendo estes apresentados no Tabela 1.

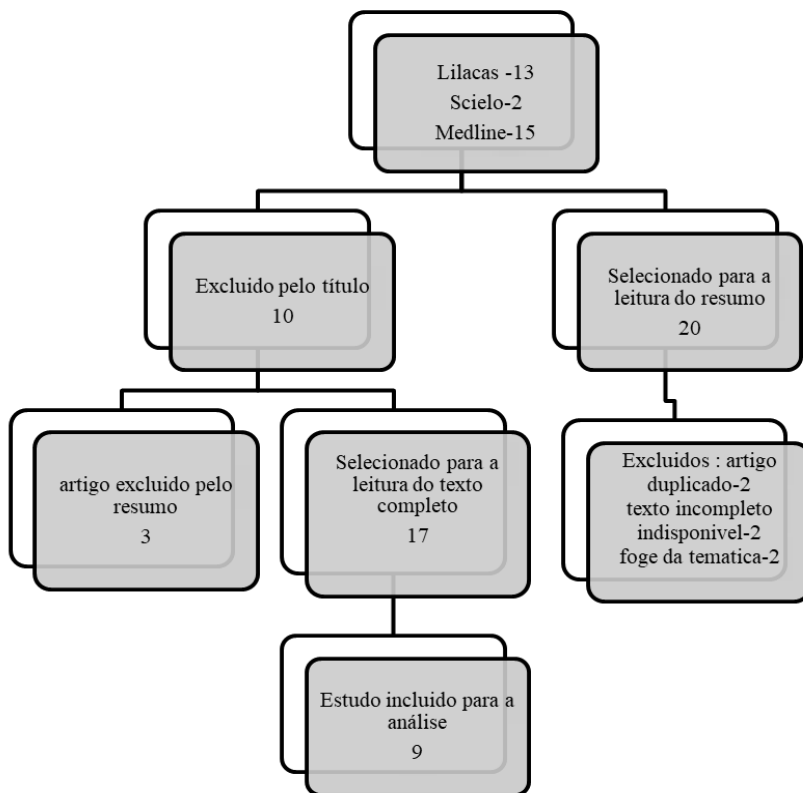


Figura 01 – Fluxograma da estratégia de busca dos artigos. Teresina-PI, 2020

Com base nos artigos coletados, foi possível montar um quadro (Quadro 1), com as respectivas categorias, autores e ano, tipo de estudo, amostra, terapeuta empregado, e resultados.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	TERAPEUTA EMPREGADA	RESULTADOS
SCHAFFER et al., 2020	Teste Randomizado Piloto	24 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 17 e 50 anos. Que apresentaram dor crônica no pescoço e pontos de gatilho.	Os pacientes foram designados para três grupos: o grupo de cupping, o grupo de compressão isquêmica e o grupo de terapia combinada. Foram avaliados antes e depois pelas escalas PPT, NROM e NDI durante as 4 semanas de tratamento onde os participantes foram submetidos a realizar 8 sessões	Os resultados mostraram melhora estatisticamente significativa no ndi, ppt e nrom em comparação com os valores anteriores ao tratamento em todos os grupos. Embora não tenha sido detectada diferença significativa entre a compressão isquêmica (IC) e o cupping seco, a abordagem combinada apresentou melhora significativamente maior e mais rápida.
NAS et al., 2020	Laboratório Controlado	Participaram 32 sendo 15 Homens, 17 Mulheres com idade entre 18 e 40 anos.	Os participantes alocados em 1 de 3 grupos: (1) Cupping seco, (2) Cupping falso e (3) controle. Todos os indivíduos foram avaliados na linha de base, após a intervenção, e às 24 horas após a intervenção. A (VAS)	Observou-se diferenças na pontuação da escala visual analógica e nos níveis de hemoglobina total e oxigenada superficial e profunda (valores de $P \leq 0,002$) imediatamente após a intervenção em comparação com a linha de base.
CHI et al., 2016	Randomizada	Foram 70 pessoas divididos em 2 Grupos. Ambos os sexos com 35 voluntárias cada, que possuíam relato de dor crônica no pescoço e ombro. Com idade 24 a 61 anos.	Foram separados em dois grupos: sem terapia de cupping na dor crônica no pescoço e ombro; e grupo com terapia de cupping. A terapia de cupping foi realizada durante 10-20 minutos	Os principais resultados foram SST do ponto de acupuntura GB 21 aumentado de $30,6^{\circ} \text{C}$ para $32,7^{\circ} \text{C}$ e de $30,7^{\circ} \text{C}$ para $30,6^{\circ} \text{C}$ no grupo de controle.
AKBARZADEH M et al., 2014	Intervenção.	100 Indivíduos do sexo feminino que tiveram filhos recentemente. Possuíam relato de dor lombar baixa não específica.	Foram separados em dois grupos: sem terapia de cupping na dor lombar; e outros com terapia de cupping na dor lombar. a terapia de cupping foi realizada durante 15-20 minutos todos os dias até 4 vezes consecutivas.	De acordo com a VAS, a intensidade média da dor lombar no grupo de terapia com ventosas diminuiu de $7,8 \pm 2,7$ antes da intervenção para $3,7 \pm 1,8$, $2,5 \pm 1,7$ e $1,4 \pm 1,4$ imediatamente, 24 horas e 2 semanas após a intervenção, respectivamente.

SOARES et al., 2012	Intervenção.	O estudo foi composto por mulheres na faixa entre 20 e 50 anos com queixas de dor cervical por mais de três meses, e o grupo controle (GC), por mulheres assintomáticas.	A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica (EVA), a incapacidade pelo NDI e a postura da cabeça pelo ângulo craniovertebral (cv).	O ângulo CV em indivíduos com dor cervical foi menor em assintomáticos, apresentando correlação moderada com o NDI e a dor.
KIM et al., 2012	Randomizado.	40 trabalhadores ambos os sexos do terminal de exibição de vídeo (VDT) com dor moderada a grave no pescoço	Os participantes aleatoriamente disposto em duas intervenções: 6 sessões de aplicação de cupping molhado e seco ou aquecimento. Foram avaliados no período de 7 semanas com A (NRS), (Escore MYMOP2), (CSPINE ROM), (NDI), (EQ-5D), (SRI-SF), (FSS).	Em comparação com uma almofada de aquecimento, o cupping foi mais eficaz na melhora da dor. Com tratamento de almofada de aquecimento, quatro participantes relataram leves eventos adversos de cupping.
KIM et al., 2011	Randomizado	Participaram 32 pessoas divididos em 2 grupos ambos os sexos com 21 no grupo molhado e 11 no grupo de espera voluntárias que possuíam dor lombar persistente não específica (PNSLBP). Com idade 20 a 60 anos.	Em dois grupos: um com terapia de Cupping e outro controle. O grupo de terapia de cupping molhado 3 vezes por semana durante 2 semanas, o programa de exercícios consistiu em 8 tipos de exercícios de alongamento e fortalecimento	Os resultados mostraram que a pontuação NRS para dor diminuiu 16,0 [IC 95%: -24,4 a -7,7] no grupo de ventosas úmidas e -9,1 [-18,1 a -0,1]. No entanto, os escores do PPI mostraram diferenças significativas entre os dois grupos (-1,2 [-1,6 a -0,8] para o grupo de ventosas úmidas e -0,2 [-0,8 a 0,4] para o grupo de lista de espera, p <0,01).
LAUCHE et al., 2011	Piloto Controlado Randomizado	50 indivíduos jovens e adultos (18-75 anos) de ambos os sexos.	Foram separados dois grupos: grupo controle, grupo com dor cervical. Receberam uma série de 5 tratamentos de cupping durante um período de 2 semanas; o grupo de controle não. Foram avaliados Com(VAS), (NRS), (NDI), (SF-36), (MDT), (VDT), (PPT).	As características da linha de base foram semelhantes nos dois grupos. Após a escavação, o TG relatou significativamente menos dor.

Quadro 1: Categorização dos estudos selecionados para compor a pesquisa.

Fonte: Autor (2020).

5 | DISCUSSÕES

A ventosaterapia representada em chinês pelo ideograma 拔罐 é uma forma de medicina alternativa no qual é feita uma sucção na pele através de ventosas. Sua prática ocorre principalmente na Ásia, mas também na Europa Oriental, Oriente Médio e América Latina. Os antigos egípcios foram os primeiros a fazer o uso sistemático das ventosas. Ebers Papyrus, considerado o texto médico mais antigo que se tem registro, escrito aproximadamente em 1550 a.C., no Egito, descreve sangrias feitas por meio de ventosas para remover a matéria estranha do corpo (DIAS et al., 2015).

No início da técnica, que era utilizada pelos chineses e egípcios e é utilizada até os dias atuais, a aplicação era feita com chifres e cuias, mas com o passar do tempo e como a técnica foi sendo aperfeiçoada pela Medicina Tradicional Chinesa, a aplicação vem sendo feita com diversos tipos de ventosas, como as de vidro, acrílico, bambu e plástico. O vácuo no interior das ventosas pode ser feito através da aplicação de fogo no interior do copo ou através de bomba de sucção. Muitos equipamentos e formas de aplicação usada antigamente são utilizados até hoje, mas há exceções, como a utilização de bombas de sucção eletrônicas, mecanizadas ou elétricas (AMARO et al., 2015).

Baseado nisso, Schafer et al., (2020) explicam que a terapia com ventosas a seco é um tratamento não invasivo comumente usado para reduzir a dor e promover o processo de cura em várias populações, incluindo aquelas com dor cervical inespecífica; entretanto, não há dados disponíveis para apoiar a maioria dos verdadeiros benefícios fisiológicos desse método. O estudo teve como objetivo determinar se a terapia de escavação seca diminuiu a dor e aumentou o fluxo sanguíneo subcutâneo em comparação com a escavação SHAM e condições de controle.

Schafer et al., (2020) efetuaram um estudo com 25 pessoas de ambos os sexos, idade entre 18 e 30 anos. O presente estudo teve como objetivo identificar se a terapia de ventosa aplicada passivamente por 10 minutos aumenta a flexibilidade em comparação ao tratamento simulado ou às condições de controle. O presente estudo constatou que o uso de terapia estática de cupping não aumentou a ADM em indivíduos saudáveis com déficits de flexibilidade do tendão. Diante disso, revelaram que com uma única sessão de terapia de escavação seca pode ser um método de tratamento de curto prazo eficaz para reduzir imediatamente a dor e aumentar os níveis de hemoglobina oxigenada e total em pacientes com dor cervical inespecífica. Revelaram ainda que os testes pós-aplicação no grupo de Cupping seco tinha menos dor do que os grupos de Cupping e controle falso e níveis mais superficiais e profundos oxigenados e total de hemoglobina.

NAS et al., (2020) aponta que a dor cervical crônica (DN) atribuída à síndrome da dor miofascial é um dos distúrbios musculares esqueléticos particularmente comuns associados à zona hiperirritável na faixa tensa do músculo. Os pontos-gatilho (TPs) são a interpretação física da síndrome da dor miofascial. Nos Estados Unidos, 30% -85% dos pacientes com dor foram afetados por TPs miofasciais. Em seus estudos apontaram ainda

que é possível realizar um RCT principal. Tanto o IC quanto a escavação seca podem ser promissores no tratamento de TPs; uma combinação das duas terapias pode fornecer taxa de melhoria superior. Foi realizado um estudo piloto randomizado com 24 pacientes com TPs e PN inespecífica. O objetivo do estudo foi revelar evidências preliminares sobre a eficácia clínica da terapia de compressão isquêmica, escavação seca e sua combinação na melhoria do limiar de dor à pressão (PPT), amplitude de movimento do pescoço (NROM) e índice de deficiência do pescoço (NDI) em pacientes com TPs e NP inespecífico. Além disso, avaliar a viabilidade de realização de um ensaio clínico randomizado (RCT).

Para CHI et al., (2016) a NSP crônica é um problema comum em adultos. A TC é um dos muitos tratamentos eficazes da medicina tradicional chinesa. A TC é usada mundialmente, pois é fácil de aprender e tem poucos efeitos colaterais. O objetivo do estudo foi investigar a eficácia da terapia de ventosa (CT) nas mudanças na temperatura da superfície da pele (SST) para o alívio da dor crônica no pescoço e ombro (NSP) entre os residentes da comunidade.

CHI et al., (2016) realizaram seu estudo com sujeitos em dois grupos. Um desenho experimental simples-cego constituído de sessenta sujeitos com PNS autopercebida. Os sujeitos foram alocados aleatoriamente em dois grupos. Após a análise o estudo mostrou que o tratamento de TC mostrou aumentar o SST e reduzir a PAS. Em conjunto com os efeitos fisiológicos, a experiência subjetiva de NSP é reduzida. A TC simula um efeito analgésico que não tem efeitos colaterais negativos conhecidos e pode ser considerada segura. No entanto, mais estudos são necessários para melhorar a compreensão e os potenciais efeitos a longo prazo da TC.

A dor lombar contínua está associada aos sintomas do período da gravidez. Apesar da melhora da dor lombar em até 6 meses após o parto, algumas mulheres podem desenvolver problemas crônicos. Este estudo teve como objetivo investigar o efeito da terapia de escavação a seco no ponto BL23 na intensidade da dor lombar em mulheres primíparas (AKBARZADEH et al., 2014).

Para a Akbarzadeh et al., (2014) de acordo com a ANOVA de medidas repetidas, foi observada diferença significativa entre as várias etapas do acompanhamento ($P = 0,01$). Os resultados do estudo mostraram que a terapia de ventosa é eficaz na sedação da dor. de acordo com o VAS, a intensidade média de dor lombar no grupo de terapia de cupping diminuiu, em 24 horas e 2 semanas após a intervenção. Assim, pode ser utilizado como um tratamento eficaz para a redução da dor lombar.

A dor cervical é o sintoma mais comum das disfunções cervicais, frequentemente relacionado à manutenção de posturas inadequadas. As alterações posturais da cabeça estão associadas à ocorrência de dor cervical, sendo a anteriorização a alteração mais comum. O objetivo do estudo foi investigar a correlação entre postura da cabeça, intensidade da dor e índice de incapacidade cervical – neck disability index (NDI). (SOARES et al., 2012).

O grupo estudo (GE) foi composto por mulheres na faixa entre 20 e 50 anos com queixas de dor cervical por mais de três meses, e o grupo controle (GC), por mulheres assintomáticas. A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica (EVA), a incapacidade pelo NDI e a postura da cabeça pelo ângulo craniovertebral (CV). O estudo destaca que ainda que o ângulo CV em indivíduos com dor cervical foi significativamente menor que em assintomáticos, apresentando correlação moderada com o NDI e a dor. Portanto, sugere-se que os profissionais na reabilitação de indivíduos com dor cervical estejam cientes da relação entre a postura anteriorizada da cabeça e a intensidade da dor.

Kim et al., (2011) explica que a dor lombar inespecífica persistente (PNSLBP) é um dos tipos de dor nas costas mais frequentemente experimentados em todo o mundo. A ventosa úmida é uma intervenção comum para várias condições de dor, especialmente na Coreia. Nesse contexto, conduzimos um estudo piloto para determinar a eficácia e segurança do tratamento de ventosa úmida para PNSLBP. Foram recrutamos 32 participantes (21 no grupo da ventosa úmida e 11 no grupo da lista de espera) que estavam tendo PNSLBP por pelo menos 3 meses. Neste sentido o estudo forneceu dados preliminares sobre a eficácia e segurança dos tratamentos de ventosa úmida para PNSLBP. Os resultados mostraram que o escore de NRS para dor diminuiu no grupo de desarmamento molhado, no grupo controle não houve diferença estatística.

Lanche et al., (2011) efetuou um estudo com cinquenta pacientes CNP foram aleatoriamente designados para tratamento (TG, n = 25) ou grupo de controle de lista de espera (WL, n = 25). TG recebeu um único tratamento de escavação. Dor em repouso (RP), dor relacionada ao movimento (PM), qualidade de vida (SF-36), Índice de deficiência do pescoço (NDI), detecção mecânica (MDT), detecção de vibração (MDT) e limiares de dor por pressão (PPT) foram medidos antes e três dias após um único tratamento de escavação. O estudo demonstrou que os pacientes do TG apresentaram significativamente menos dor após a terapia de cupping do que os pacientes do grupo WL. Os diários de dor (DP) revelaram que a dor no pescoço diminuiu nos pacientes com TG e que a dor relatada pelos dois grupos difere significativamente após a quinta sessão de cupping.

6 | CONCLUSÃO

A Ventosaterapia é uma técnica milenar surgida na China que produz sucção a vácuo em determinada região do corpo. Visa à harmonização energética como forma de tratamento alternativo para as desordens corporais. A cervicalgia ocorre por um desequilíbrio causado pelo bloqueio do fluxo de energia vital, por alguma resistência contra o fluxo, sendo assim necessário regular os pontos dos meridianos.

Esse estudo sugere que a ventosaterapia pode ser uma modalidade terapêutica utilizada no tratamento da dor cervical, mostrando efeitos positivos sobre a dor e funcionalidade e esta quando acompanhada de outras modalidades pode potencializar os efeitos no tratamento da dor cervical e pontos de tensão.

Como base nesses achados, fazem-se necessários novos estudos com um número maior de sessões para que os resultados encontrados possam ser mais bem respaldados. Há escassez de estudos quando relacionado o uso dessas terapias ao quadro agudo da cervicalgia, visto que são priorizadas aplicações que tratem dores mais duradouras por ser mais incapacitante, sendo este estudo, parte importante no preenchimento dessa lacuna literária.

REFERÊNCIAS

AKBARZADEH et al., **The Effect Dry Cupping Therapy at Acupoint BL23 on the Intensity of Postpartum Low Back Pain in Primiparous Women Based on Two Types of Questionnaires, 2012; A Randomized Clinical Trial.** IJCBNM. 2014;2(2):112-120.

ASSUNÇÃO AA E ABREU MNS.; Fatores associados a distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho autorreferidos em adultos brasileiros. **Rev. Saúde Pública**, v.51, n.1, p.01-03, 2017.

CAMPOS G.H; SANTOS C.T. Tratamento de pontos-gatilhos (trigger points) por meio de terapia por ventosa. **Rev. de Divulgação Científica Sena Aires**, v.4, n.2, p.146-54, 2015.

CHI et al., **The Effectiveness of Cupping Therapy on Relieving Chronic Neck and Shoulder Pain: A Randomized Controlled Trial.** Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2016.

DOSEA GS, OLIVEIRA CCC, LIMA SO. Sintomatologia osteomuscular e qualidade de vida. **Rev. Escola Anna Nery**, v.20, n.4, p. 01-03, 2016.

GUIMARÃES BM et al., Análise da carga de trabalho de analistas de sistemas e dos distúrbios osteomusculares. **Rev. FisioterMov**, v.24, n.1, p.115-24, 2011.

LAUCHE et al., **The influence of a series of five dry cupping treatments on pain and mechanical thresholds in patients with chronic non-specific neck pain - a randomised controlled pilot study.** BMC Complementary and Alternative Medicine 2011, 11:63.

MELO et al., Atuação do fisioterapeuta nos Cerest. **Rev. FisioterPesqui**, v.24, n.2, p.136-142, 2017.

NASB et. al., Dry Cupping, Ischemic Compression, or Their Combination for the Treatment of Trigger Points: A Pilot Randomized Trial. **THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE.** Volume 26, Number 1, 2020.

SOARES et al., Postura, dor cervical e incapacidade em mulheres. **Rev. Fisioter Pesq**, v.19, n.1, p.68-72, 2012.

SCHAFER, et al., Cupping Therapy Does Not Influence Healthy Adult's Hamstring Range of Motion Compared to Control or Sham Conditions. **International Journal of Exercise Science** 13(3): 216-224, 2020.

KIM TH, Kang JW, Kim KH, Lee MH, Kim JE, Kim JH, et al. Cupping for treating neck pain in video display terminal (VDT) users: a randomized controlled pilot trial. **J Occup Health**. [Internet]. 2012 [cited May 13, 2018]; 54(6): 416.

KIM. Jong-In et al., **Evaluation of wet-cupping therapy for persistent non-specific low back pain: a randomised, waiting-list controlled, open-label, parallel-group pilot trial**. *Trials* 2011.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Álcool 7, 25, 130, 132, 134, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155

C

Câncer Colorretal 83, 84, 85, 86, 91, 93, 94, 95, 96

Câncer Gástrico 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

Cervicalgia 230, 231, 232, 233, 234, 239, 240

Citomegalovírus 1, 158, 159, 162, 163, 164

Comprometimento Cognitivo Leve 36, 37, 38

Coronavírus 97, 98, 99, 100, 101

COVID-19 97, 98, 99, 100, 101, 102

Crianças 1, 43, 46, 47, 103, 104, 105, 107, 108, 140

D

Diagnóstico 1, 2, 8, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 31, 66, 67, 75, 77, 78, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 94, 95, 96, 112, 113, 114, 115, 118, 120, 121, 123, 125, 126, 127, 131, 132, 158, 159, 160, 162, 191, 193, 201, 208, 216, 217, 232

Dislipidemias 5, 137, 138, 198, 199, 200, 201, 203, 206, 207, 212, 213, 215, 216, 219

Doença de Alzheimer 11, 36, 37, 38

Doenças Cardiovasculares 4, 18, 20, 23, 25, 28, 67, 138, 141, 198, 199, 200, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218

Dor Facial 75, 76

E

Epidemiologia 76, 110, 120, 193, 218

Epilepsia 158, 159, 164

Estatinas 138, 198, 200, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219

Estimulação 36, 37, 38

Estimulação Cerebral Não Invasiva 37

Estudante Universitário 40

Exercício Físico 6, 16, 18, 20, 25, 28, 29

F

Fisioterapia 231, 232, 233, 242

G

Ginecologia 109, 110, 111, 113, 115, 117, 118, 163

H

Hipertensão Arterial Refratária 3, 7, 9, 16

HIV 1, 2, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35

L

Linfonodomegalias 1, 2

Lombalgia Crônica 49, 50, 51

N

Neoplasias 88, 120, 125, 129, 132, 134, 220, 225, 227, 228, 229

Neuralgia do Trigêmeo 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82

Nutrição 18, 27, 31, 95, 129, 220

O

Obstetrícia 109, 110, 111, 115, 117, 118, 163

Odontologia 164, 188, 191, 195, 196, 197

Oncologia 94, 120

Osteoprotegerina 58, 59

P

Patologia 5, 60, 75, 76, 78, 81, 84, 136, 199, 201, 220, 222, 224, 225, 227, 228, 229, 233, 242

PCR 58, 59, 60, 61, 101, 159

Prescrições 145

Prevenção 2, 6, 13, 18, 19, 20, 25, 27, 28, 63, 66, 68, 94, 95, 110, 115, 117, 135, 137, 138, 140, 141, 163, 191, 198, 199, 200, 202, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219

Prognóstico 83, 84, 86, 94, 123, 124, 138, 158, 159, 160, 162, 163, 193

Psicoestimulante 40, 43, 44

Q

Qualidade de Sono 3, 9

Qualidade de Vida 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 25, 53, 63, 75, 79, 80, 81, 100, 213, 229, 230, 232, 233, 239, 240

R

Radioterapia 83, 84, 85, 86, 90, 92, 93, 94

S

Saúde do Trabalhador 231, 233

Síndrome de West 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164

SUS 64, 65, 109, 110, 111, 118, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 211, 214, 216, 218

T

Técnicas de Genotipagem 58

Tecnologias 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 196, 219, 231, 232

TENS 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 172

Transcraniana 36, 37, 38

Tratamento 2, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 66, 68, 75, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 104, 115, 118, 123, 125, 127, 131, 136, 138, 140, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 160, 163, 187, 188, 189, 191, 192, 194, 197, 199, 200, 203, 205, 206, 208, 210, 211, 212, 214, 216, 217, 219, 220, 224, 225, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240

U

Uso Indevido 40, 42, 45



Uso Terapêutico 40, 42, 44, 46

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

3




-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Medicina:

Esforço Comum da Promoção da Saúde e Prevenção e Tratamento das Doenças

3



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br