

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



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
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª 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
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale 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
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
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. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª 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
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª 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
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª 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
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl 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
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª 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
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª 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
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª 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
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª 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
Profª 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. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
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
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
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/UFGA
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 Fenomenología & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª 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
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª 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
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª 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: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Giovanna Sandrini de Azevedo
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2 / 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 978-65-5983-062-6

DOI 10.22533/at.ed.626211205

1. Medicina. 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

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e conseqüentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente 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,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. 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.

Desejo uma excelente leitura a todos!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A DIFERENCIAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO DE MEMBRANA AMNIÓTICA E TECIDO ADIPOSEO EM CÉLULAS DE LINHAGEM MIOGÊNICA: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE INDUÇÃO E REVELAÇÃO

Luca Fortes Furtado de Mendonça

Rosana Bizon Vieira Carias

DOI 10.22533/at.ed.6262112051

CAPÍTULO 2..... 10

ABORDAGEM INTEGRATIVA SOBRE OS FATORES DE RISCO DA PSORÍASE E SUAS COMPLICAÇÕES

Ramilli de Araújo Pegado

Túlio Maranhão Neto

Renê Maciel de Sousa Neto

Victoria Thamirys Costa Vilaça

Milena Nunes Alves de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112052

CAPÍTULO 3..... 23

ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Emerson Lucena da Silva

Celina de Jesus Guimarães

Priscilla Nascimento dos Santos

Raquel Nascimento da Silva Roriz

DOI 10.22533/at.ed.6262112053

CAPÍTULO 4..... 40

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DE PESSOAS QUE SOFRERAM VIOLÊNCIA SEXUAL NA VIDA ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafael da Silva Pereira Lima

Fernanda Garcia Varga de Sobral

Tamara Melnik

Marco de Tubino Scanavino

DOI 10.22533/at.ed.6262112054

CAPÍTULO 5..... 53

AVALIAÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NO BRASIL, ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2018

Victor de Lima Lacerda

Felipe Xavier Camargo

DOI 10.22533/at.ed.6262112055

CAPÍTULO 6..... 57

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS E LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE GOIANO:

ANÁLISE DE 10 ANOS

Leana Ferreira Crispim
Anna Karollinna Pimenta de Paula
Marília Carneiro Viana
Érica Rezende Pereira
Severino Correia do Prado Neto

DOI 10.22533/at.ed.6262112056

CAPÍTULO 7..... 69

ENDOMETRIOSE: DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO

Marcella Azevedo Fernandes
Sheila Nascimento de Souza Borges
Aroldo Vieira de Moraes Filho

DOI 10.22533/at.ed.6262112057

CAPÍTULO 8..... 81

ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Ivo Emilio da Cruz Jung
Ivana Beatrice Mânica da Cruz
Joana Rosa Rodrigues
Wellington Claudino Ferreira
Barbara O. Turra
Euler Esteves Ribeiro
Thamara Graziela Flores
Fernanda Barbisan

DOI 10.22533/at.ed.6262112058

CAPÍTULO 9..... 102

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Julianna Thamires da Conceição
Elizama Costa dos Santos Sousa
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Jessica de Moura Caminha
Rosane da Silva Santana
Paula Lima da Silva
Joseneide Barbosa de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.6262112059

CAPÍTULO 10..... 116

IRISINA, O HORMÔNIO PRODUZIDO NA ATIVIDADE FÍSICA ATUANDO NA DOENÇA MAL DE ALZHEIMER

Guilherme Vilela Rezende
Lorena Motta da Silva
Flávia Cristina Rocha Pereira

Benedito Rodrigues da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.62621120510

CAPÍTULO 11..... 126

HEPATITE DELTA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE MANAUS

Lyrkis Paraense Barbosa Silva Neto

Antonio Solon Mendes Pereira

Diandra Sant'Ana Dutra Barros

Emídio Almeida Tavares Júnior

Karoline Teixeira Loiola

Ketlin Batista de Moraes Mendes

Lina Miyuri Suizu

Patricia Jeane de Oliveira Costa

Yanna Queiroz Pereira de Sá

Arlene dos Santo Pinto

DOI 10.22533/at.ed.62621120511

CAPÍTULO 12..... 137

IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR

Silvana da Silva Rosa

Rita Carla Pereira Batista

Camila Alexandre de Araújo

Maria José Maciel de Oliveira

Palloma Cirimele Lira da Silva

Pamalla Cirimele Lira

Raiza Rafaela dos Santos Cruz

Luana Cristina Gabym Ferreira da Silva

Jamylle Ribeiro dos Santos

Antônio Campoverde

Pollyana Cirimele Lira

DOI 10.22533/at.ed.62621120512

CAPÍTULO 13..... 141

INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE NO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

Andressa dos Reis Sales

Maria de Lourdes Santana Bastos

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

DOI 10.22533/at.ed.62621120513

CAPÍTULO 14..... 153

LEISHMANIOSE VISCERAL: DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

Camila Valadares Giardini

Emmy Lorryne Moura Martins

Guilherme Ferreira Fernandes Amaral

Hotair Phellipe Martins Fernandes

Larissa Rocha Brasil

Luma Lainny Pereira de Oliveira
Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira
Rosângela do Socorro Pereira Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.62621120514

CAPÍTULO 15..... 164

LIPOMA DE CORPO CALOSO: RELATO DE CASO

Moacir Pereira Leite Neto
Francisco Daniel Bezerra Amorim
Isabela Orieta de Oliveira Macedo
Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Isabel Monique Leite Romualdo
Taysa Leite de Aquino

DOI 10.22533/at.ed.62621120515

CAPÍTULO 16..... 171

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2018 E 2019 ATRAVÉS DE FICHAS FÍSICAS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

Italo Mattos Rinaldi
Bruno Cardoso Schmoeller
Deisy da Silva Fernandes Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.62621120516

CAPÍTULO 17..... 178

MENINGITE BACTERIANA INFANTIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rayanni Fernandes
Alecssander Silva de Alexandre
Érica Lucca Nantes
Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer

DOI 10.22533/at.ed.62621120517

CAPÍTULO 18..... 188

O IMPACTO DAS DEFICIÊNCIAS SENSORIAIS MEDIANTE O NEUROENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO

Rildo Alves Junior
Anna de Paula Freitas Borges
Jhenefr Ribeiro Brito
Mônia Rieth Corrêa
Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos

DOI 10.22533/at.ed.62621120518

CAPÍTULO 19..... 197

PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM RISCO DE AMPUTAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Claudia Maria Torre de Carvalho Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.62621120519

CAPÍTULO 20.....204

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DA SÍFILIS GESTACIONAL NO BRASIL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Antônia Vanessa Leal de Sousa
Yara Cristina Martins de Sousa
Fabrícia Castelo Branco de Andrade Brito
Elizama Costa dos Santos Sousa
Jessica de Moura Caminha
Julianna Thamires da Conceição
Rosane da Silva Santana
Polyana Coutinho Bento Neri
Cássio Nunes Brasileiro
Paula Lima da Silva

DOI 10.22533/at.ed.62621120520

CAPÍTULO 21.....221

PNEUMATOSE INTESTINAL EM IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO

Wagner de Oliveira Júnior
Marcio Valle Cortez
Raul Rodrigues da Costa Neto
Alexandre Balbino da Costa
Marianna Facchinetti Brock
Ricardo Monteiro da Silva
Renan Danilo Lima da Rocha

DOI 10.22533/at.ed.62621120521

CAPÍTULO 22.....225

PREVALÊNCIA DE LER/DORT EM PROFISSIONAIS BRASILEIROS

Andressa Ribeiro da Costa
Gabriel Antunes Sousa Silva
Nicole Nogueira Cardoso
Raquel Braga Rossi
Vinícius Rodrigues França
Wesley Pereira Duarte
Virgínia Braz da Silva Vaz
Daniel Martins Borges
Bárbara Matos de Moraes
Warley Almeida Quixabeira
Karinny Guimarães Couto
Viviana Cristina de Souza Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.62621120522

CAPÍTULO 23.....233

***Pseudomonas aeruginosa*: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA,
FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO**

Stephanie de Almeida Alves
Francisco Cesar Barroso Barbosa

Ludimila Gomes Pinheiro
Guilherme Mendes Prado
Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

DOI 10.22533/at.ed.62621120523

CAPÍTULO 24.....245

RELATO DE CASO: TUMOR DESMOIDE – PRINCIPAIS FATORES CONTRIBUENTES PARA SUA RECIDIVA

Amanda Brentam Perencini
Cristiane Mara Reis Rodrigues
Tiago Abrão Querino dos Santos
Ingrid de Salvi Coutinho
Natália Tabah Tellini
Marina Parzewski Moreti
Denner Alves Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.62621120524

CAPÍTULO 25.....252

TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA BILABIADA COM CURATIVO A VÁCUO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA

Hannah Rodrigues Fernandes
Marcell Araújo Franco
Mariana Gabriella Correia Viana
Alessandrino Terceiro de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.62621120525

CAPÍTULO 26.....255

UTILIZAÇÃO DE GEL DE GLICOSE NO TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL

Lara Dias de Azevedo
Raphael Del Roio Liberatore Junior

DOI 10.22533/at.ed.62621120526

SOBRE O ORGANIZADOR.....268

ÍNDICE REMISSIVO.....269

CAPÍTULO 1

A DIFERENCIAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO DE MEMBRANA AMNIÓTICA E TECIDO ADIPOSEO EM CÉLULAS DE LINHAGEM MIOGÊNICA: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE INDUÇÃO E REVELAÇÃO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 04/02/2021

Luca Fortes Furtado de Mendonça

Faculdade de Medicina de Petrópolis
(FMP/UNIFASE), Laboratório de Medicina
Regenerativa
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1257403120495719>

Rosana Bizon Vieira Carias

Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto/
Faculdade de Medicina de Petrópolis
(UNIFASE/FMP), Laboratório de Medicina
Regenerativa
Petrópolis – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6148549150295559>

RESUMO: Diante de uma ampla aplicabilidade clínica de células pré-diferenciadas *in vitro* para linhagem miogênica, com a finalidade de produzir efeitos pró-regenerativos no tecido muscular, torna-se relevante avaliar os tipos celulares que podem ser utilizados para tal diferenciação, sendo células-tronco de tecido adiposo as mais comumente associadas a esta prática. Com a descoberta de determinadas características das células de membrana e fluido amnióticos, como a sua pluripotencialidade, não-imunogenicidade e capacidade imunomoduladora, evidenciou-se o interesse acerca de seu uso clínico, principalmente devido à sua ampla disponibilidade, quando comparada às células de tecido adiposo. Neste trabalho, foi realizada

busca na literatura científica, com o objetivo de identificar ferramentas técnicas passíveis de serem aplicadas, de forma controlada, para a determinação do potencial miogênico de células-tronco obtidas do tecido adiposo e da membrana e fluido amnióticos e, desta forma, contribuir para o desenvolvimento de produto de terapia celular avançada a ser utilizado em pesquisas clínicas futuras, que visem a regeneração do tecido muscular. A partir desta breve revisão, foi possível observar a grande variedade de metodologias descritas, bem como a discordância dos seus resultados, e concluir que por não haver consenso a respeito do potencial miogênico destas células e da metodologia a ser aplicada, uma fase experimental é fundamental, para validação do método ideal a ser utilizado.

PALAVRAS-CHAVE: “Miogênese”, “células-tronco”, “tecido adiposo”, “membrana amniótica”, “fluido amniótico”.

IN VITRO DIFFERENTIATION OF STEM-CELLS FROM AMNIOTIC MEMBRANE AND ADIPOSE TISSUE INTO MYOGENIC LINEAGE CELLS: A REVISION OF INDUCTION AND REVELATION METHODS

ABSTRACT: In view of the wide clinical applicability of cells pre-differentiated *in vitro* into the myogenic lineage, in order to produce pro-regenerative effects on muscle tissue, it is relevant to evaluate the cell types that can be used for such differentiation, being stem cells from adipose tissue most commonly associated with this procedure. With the discovery of certain characteristics of amniotic membrane and fluid

cells, such as their pluripotentiality, non-immunogenicity and immunomodulatory capacity, interest in their clinical use was evidenced, mainly due to their wide availability, when compared to cells of adipose tissue. In this work, a search was carried out in the scientific literature with the objective of identifying technical tools that can be applied, in a controlled manner, to determine the myogenic potential of stem cells obtained from adipose tissue and amniotic membrane and fluid and, therefore, contributing to the development of an advanced cell therapy product to be used in future clinical research aimed at regenerating muscle tissue. From this brief review, it was possible to observe the great variety of the methodologies described, as well as the disagreement of their results, and conclude that, because there is no consensus regarding the myogenic potential of these cells and the methodology to be applied, an experimental phase is essential, to validate the ideal method to be used.

KEYWORDS: “Myogenesis”, “stem cells”, “adipose tissue”, “amniotic membrane”, “amniotic fluid”.

1 | INTRODUÇÃO

A formação de tecido muscular em nossos organismos ocorre, basicamente, em dois momentos distintos: (1) durante a embriogênese, a partir do processo de diferenciação de determinadas estruturas mesodérmicas, construindo as primeiras fibras musculares, que servirão como “moldes” para as fibras subsequentemente produzidas; e (2) durante o período pós-natal, através da participação de células-satélites localizadas na periferia de fibras musculares, as quais permanecem em quiescência até que uma lesão ocorra, tornando-se ativas e capazes de regenerar o tecido lesado (SAMBASIVAN & TAJBAKHS, 2007).

Em situações, cuja capacidade regenerativa muscular endógena está comprometida ou em que a extensão da lesão muscular é muito expressiva, torna-se interessante a aplicação de células pré-diferenciadas *in vitro* para a linhagem mio gênica, uma vez que podem auxiliar no processo regenerativo.

A medicina regenerativa corresponde à restauração das propriedades biológicas e funcionais de tecidos e/ou órgãos acometidos pela ação do tempo, por malformações, traumas ou doenças degenerativas. Sua ação é promovida a partir do uso de células combinadas ou não a fatores de crescimento e a matrizes tridimensionais. Embora seja uma área relativamente nova, evidenciada, principalmente, a partir do início dos anos 2000, está amplamente descrita na literatura para o tratamento de diversas condições patológicas, dentre elas a regeneração de osso e cartilagem (de SOUZA TESCH *et al*, 2018; HERNIGOU *et al*, 2008). Para a regeneração do tecido muscular, é considerada como alternativa promissora para condições de perda de tecido e de doenças genéticas degenerativas, como a distrofia de Duchenne (KAWAMICHI *et al*, 2010).

A primeira alternativa celular a ser considerada na medicina regenerativa é sempre uma fonte autóloga e local (tecidual). No tecido muscular, esta população é representada

pelas células satélites. Por pertencerem ao próprio doador e por serem progenitoras teciduais, o uso destas células não implica em problemas de rejeição do enxerto ou de inabilidade das células em promoverem o reparo. No entanto, a coleta destas células para o autotransplante pode gerar danos permanentes e progressivos no local de doação e, de acordo com a idade do doador, podem ter reduzido seu potencial proliferativo e regenerativo (BOONEN & POST, 2008; CARLSON & CONBOY, 2007). Nesse sentido, células-tronco do tecido adiposo (cTTAs) correspondem a um dos tipos celulares mais utilizados, principalmente, devido à sua grande disponibilidade e à facilidade relativa de isolamento. Por outro lado, na busca de células com maior potencial de proliferação e diferenciação e disponibilidade de coleta, nichos alternativos vêm sendo estudados, como é o caso da membrana e fluido amnióticos (cMFAs), cujo potencial celular de diferenciação miogênica já fora demonstrado (ZHANG *et al*, 2019; GOTTIPAMULA & SRIDHAR, 2018).

Devido à extensa variedade de técnicas e métodos aplicados ao uso de ambos tipos celulares, torna-se difícil avaliar qual, entre esses dois nichos, produziria um melhor desfecho quanto à formação de células comprometidas com a linhagem muscular.

2 | OBJETIVO

Realizar uma revisão sobre o potencial de diferenciação miogênica *in vitro* de cTTAs e cMFAs a partir da comparação de diferentes metodologias aplicadas e resultados obtidos e propor método adequado e confiável para ser reproduzido e padronizado nos Laboratórios de Medicina Regenerativa da UNIFASE, seja como parte do processo de qualidade, seja como etapa da cadeia produtiva de Produtos de Terapias Avançadas para fins de uso clínico.

3 | METODOLOGIA

Busca realizada na plataforma PubMed/MEDLINE, sem especificações em relação ao tipo de estudo conduzido ou data de publicação, com as seguintes palavras-chave: “amniotic epithelial cells”, “amniotic fluid cells”, “adipose-derived stem cell”, “adipose tissue” ou “human amniotic mesenchymal cells” combinadas a “myogenic differentiation”, “regeneration”, “skeletal muscle” ou “myogenesis”. Também foram utilizados trabalhos citados por aqueles encontrados com a busca descrita. Foram selecionados os artigos que realizaram ensaios de caracterização das populações de células utilizadas, ensaios de indução miogênica e revelação. Os artigos foram agrupados em duas categorias: um grupo para cTTAs e outro para cMFAs, sendo cada grupo constituído por cinco artigos, resultando em um total de dez artigos abordados pelo presente estudo.

Esta seção está ilustrada no fluxograma (Figura 1).

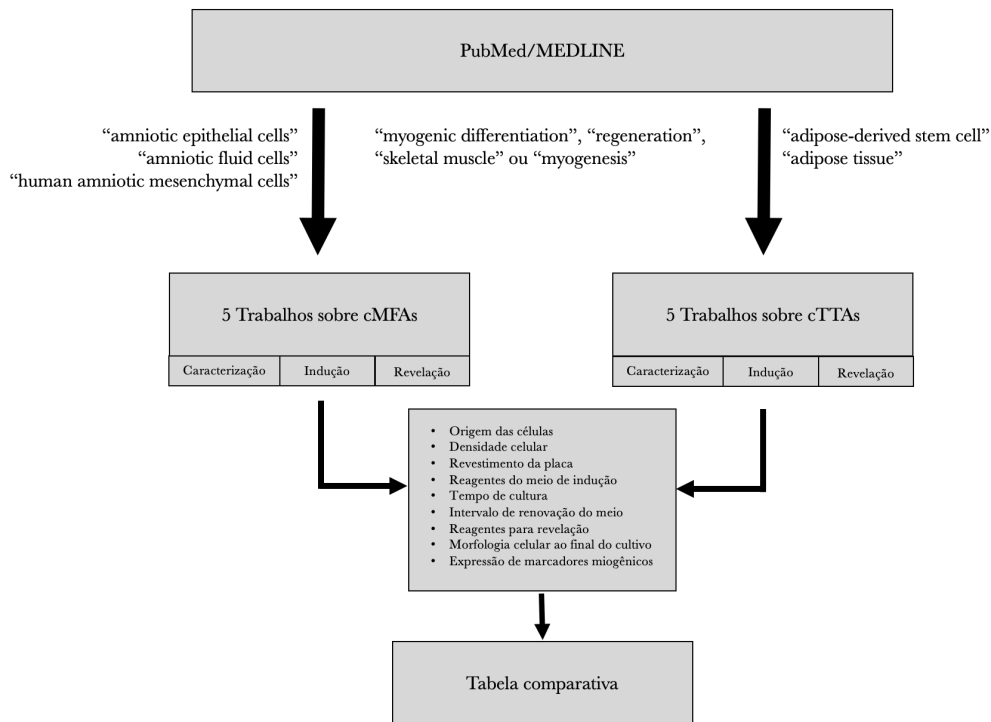


Figura 1. Este fluxograma apresenta a seleção e a categorização dos artigos científicos revisados, conforme o tipo celular avaliado.

4 | RESULTADOS

Todas as informações relevantes relacionadas aos métodos e resultados dos ensaios de indução e revelação empregados por cada trabalho foram compiladas em duas tabelas (Tabela 2 e Tabela 3) para facilitar a visualização dos dados coletados.

	ZUK <i>et al.</i> , 2001	MIZUNO <i>et al.</i> , 2002	HURiet al, 2018	HURiet al, 2014	MELIGY <i>et al.</i> , 2012
Origem	Lipoaspirado subcutâneo	Lipoaspirado	Lipoaspirado subcutâneo	Lipoaspirado subcutâneo	Lipoaspirado subcutâneo (ratos)
Método					
Quantidade de células	NE	10,000 céls/placa 35-mm	50,000 céls/poço + 24 horas de cultivo	5,000 células/cm2 + 24 horas de cultivo	50,000 células/poço
Revestimento da placa	NU	NU	Placa de Cultura UniFlex	Colágeno I com substrato de membrana flexível (UniFlex)	NU
Meio de indução (MI)	DMEM 10% SFB 5% Soro de Cavalo 0.1 µM Dexametasona 50 µM Hidrocortisona 1% Antibiótico/Antimicótico	DMEM 10% SFB 1% Antibiótico/Antimicótico 5% Soro de Cavalo 50 µM Hidrocortisona	DMEM Low 1% SFB 5% Soro de Cavalo 1% Penicilina-Streptomicina 10 µM 5-Azacidina (MI por 24 hrs) (Renovação com meio básico)	DMEM Low 1% SFB 5% Soro de Cavalo 10 µM 5-Azacidina 1% Penicilina/Streptomicina (MI por 24 hrs) (Renovação com meio básico)	DMEM 10 mmol/L 5-Azacidina 10% SFB 5% Soro de Cavalo
Tempo de cultura	6 semanas	6 semanas	1 dia de plaqueamento + 14 dias de cultivo	1 dia de plaqueamento + 21 de cultivo	28 dias
Intervalo de renovação	NE	2 vezes por semana (3,5 dias)	NE	NE	3 dias
Revelação	PBS 4% Paraformaldeído 3% Peróxido de Hidrogênio 10% Soro de Cavalo 0,1% Triton X-100 anti-Miosina anti-MyoD1 kit VectaStainA ABC Hematoxilina	PBS 4% Paraformaldeído Peróxido de Hidrogênio 1% de Soro de Cavalo 0,1% de Triton X-100 anti-MyoD1 anti-Miosina anti-IgG secundário conjugado a biotina kit VectaStain ABC Hematoxilina	3,7% Formaldeído PBS 0,2% Triton X-100 em PBS 10% Soro animal 1% Albumina de Soro Bovino em PBS anti-Desmina anti-MyoD1 anti-Pax3/7 anti-Miosina DAPI	3,7% Formaldeído PBS 0,2% Triton X-100 em PBS 10% Soro animal 1% Albumina de Soro Bovino em PBS anti-Desmina anti-MyoD1 anti-Pax3/7 anti-Miosina DAPI	4% Paraformaldeído em PBS PBS 0,1% Triton X-100 1% BSA anti-Desmina Anticorpos conjugados c/ Alexa Fluor 647 DAPI
Resultados					
Morfologia	Células largas, alongadas e multinucleadas	Células alongadas e multinucleadas	Células de formato alongado e multinucleadas	Miotubos fusionados	Células longas e fusiformes multinucleadas c/ arranjo linear
Marcadores	(+) MyoD1 (+) Miosina	(+) MyoD1 (+) Miosina	(+) Pax3/7 (+) Desmina (+) MyoD1 (+) Miosina	(+) Pax3/7 (+) Desmina (+) MyoD1 (+) Miosina	(+) Desmina (+) Miogenina

NU: não utilizado; NE: não especificado.

Tabela 2: Diferentes técnicas de indução *in vitro* à diferenciação miogênica a partir do uso de células-tronco do tecido adiposo

	GOTTIPAMULA & SRIDHAR, 2018	ILANCHERAN <i>et al</i> , 2007	KAWAMICHI <i>et al</i> , 2010	BOSSOLASCO <i>et al</i> , 2006	ZHANG <i>et al</i> , 2019
Origem	Membrana amniótica	Membrana Amniótica	Membrana Amniótica	Fluido Amniótico	Membrana Amniótica
Método					
Quantidade de células	20.000 + 2 dias de confluência céls/cm	50.000 + 1 dia de confluência céls viáveis/poço	10.000. + 2 dias de confluência céls/ml	NE	5,000 céls/poço
Revestimento da placa	NU	Colágeno IV	Colágeno I	NU	Hidrogel Metacrilolil
Meio de indução (MI)	DMEM-KO 2mM L-Glutamax 0,5% Antibiótico-Antimicótico 5 ng/ml PDGF-AB 5 ng/ml TGF-β1 30 μmol/l ácido L-ascórbico 10% SFB	DMEM/F12 50 μM Hidrocortisona 5% Soro Humano 10% SFB	DMEM 2% Soro de Cavallo 5 μm 5-Azacidina (nas primeiras 24 hrs)	DMEM 4,5 g/l glucose 2% FBS 10 ng/ml EGF 10 ng/ml PDGF-BB 3 μM 5-Azacidina (24 hrs iniciais)	Meio completo DME/F12 *10μM 5-Azacidina (nas primeiras 24 hrs)
Tempo de cultura	21 dias	28 dias	1 dia com adição de 5-Aza + 21 dias sem	1 dia com adição de 5-Aza + 14 sem	1 dia com adição de 5-Aza + 7 dias sem
Intervalo de renovação	3 dias	NE	2 vezes por semana (3,5 dias)	Semanalmente (7 dias)	NE
Revelação	Metanol Frio Acetona DPBST Marcador de Desmina H&E DAB	Etanol Soro de Asno anti-ACTA2 Streptavidina HRP-Conjugada DAB anticorpo secundário 1% Albumina de Soro Bovino em PBS	anti-Miogenina H202 + diaminobenzidina Hematoxilina 4% Paraformaldeido anticorpo secundário com Alexa Flour 546	anti-MyoD anti-Miogenina DakoCytomation EnVision+System-HRP	4% Paraformaldeido/PBS PBS 0.1% Triton X-100 Quickblock blocking-buffer anti-Desmina anti-MyoD anti-β-catenina DAPI
Resultados					
Morfologia	Alongadas e multinucleadas	Alongadas, multinucleadas e estriadas	Morfologia em pedras de calçamento	Sem traços miogênicos	NE
Marcadores	(+) Desmina	(+) ACTA2	(+) Desmina (-) MyoD (-) Myf5 (-) Miogenina (-) MyHC-IIx/d	(-) MyoD (-) Miogenina (-) Desmina (-) Myf5 (-) MRF4	(+) Desmina (+) MyoD (+) β-catenina

NU: não utilizado; NE: não especificado.

Tabela 3: Diferentes técnicas de indução *in vitro* à diferenciação miogênica a partir do uso de células da membrana e fluido amniótico

5 | DISCUSSÃO

Descobertas recentes sobre as cMFAs comprovaram sua pluripotência a partir da expressão de marcadores moleculares similares aos de células-tronco embrionárias, como Oct-4, Sox-2, Nanog e Rex-1 (MIKI *et al*, 2005) e expressam marcadores gliais e de células progenitoras neurais (SAKURAGAWA *et al*, 2004). Estudos ainda demonstraram a ausência ou diminuição da expressão de determinadas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal, o que confere a essas células propriedades não-imunogênicas (MIKI, 2018). A sua capacidade imunomoduladora também foi comprovada a partir das interações que estabelecem com células imunes e da produção de determinadas citocinas, conferindo mais uma vantagem relativa ao seu uso (MIKI, 2018), como demonstrado em modelo murino para Acidente Vascular Cerebral (AVC), quando as cMFA foram consideradas neuroprotetoras, tendo sido capazes de diminuir a infiltração de células inflamatórias e reduzir a progressão do infarto (EVANS *et al*, 2018) e a redução da infiltração de macrófagos

e modulação da polarização da população de macrófagos de pró-inflamatórios M1 para pró-reparadores M2, no processo inflamatório, sendo capazes de reduzir a fibrose hepática e a esteatose hepática não alcoólica (KUK *et al*, 2019; ALHOMRANI *et al*, 2017) e de restaurar a capacidade funcional pulmonar (ZHU *et al*, 2017). Todas essas particularidades destacam o potencial clínico deste tipo celular, integrando processos regenerativos terapêuticos oferecendo possivelmente vantagens, quando comparado aos demais tipos usualmente utilizados.

A partir da análise realizada pela comparação dos trabalhos através das tabelas (figuras 2 e 3), podemos inferir que, majoritariamente, os meios de indução apresentam em sua composição hidrocortisona ou 5-azacitidina, o que gera as dúvidas: qual deles seria mais efetivo em relação a diferenciação miogênica? E qual seria a concentração ideal para sua utilização? Quanto à última pergunta, podemos destacar o trabalho de ZHANG *et al* (2019), o qual compara resultados obtidos a partir de concentrações de 5-, 10- e 50 μM 5-Azacitidina presentes no meio de indução. Além desses, outros compostos que predominaram nos meios de indução utilizados foram: DMEM (em suas mais diversas composições), suplementado com soro fetal bovino e/ou soro de cavalo, ambos em variadas porcentagens.

Quanto aos métodos de revelação por imunocoloração a homogeneidade é evidente. A grande maioria dos trabalhos (sete em dez) utilizou o formaldeído a 3,7% ou o paraformaldeído – polímero cujo monômero corresponde ao formaldeído - a 4%, para a fixação das amostras. Além disso, concentrações de 0,1-0,2% de Triton X-100 também foram comuns em relação aos métodos de revelação. Por último vale destacar o frequente uso de DAB e DAPI para a coloração das amostras, caracterizando mais uma similaridade entre os artigos abordados.

6 | CONCLUSÃO

A heterogeneidade dos métodos aplicados e a discordância de resultados relatados na literatura científica sobre o potencial das cTTAs e cMFAs quanto à diferenciação miogênica, nos indica que devemos eleger um método de indução e seguir para a sua padronização, para fins de uso em Produtos de Terapias Avançadas. Esse caminho deverá ser seguido para avaliar a qualidade de produto, visando definir uma ferramenta para a sua produção, dentre os métodos que foram descritos com maior riqueza de detalhes e que apresentaram resultados positivos para a diferenciação miogênica, e prosseguir para a sua avaliação experimental.

REFERÊNCIAS

ALHOMRANI, M. *et al*. The Human Amnion Epithelial Cell Secretome Decreases Hepatic Fibrosis in Mice with Chronic Liver Fibrosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, Artigo 748, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00748

BOONEN, K. J. M.; POST, M. J. The muscle stem cell niche: regulation of satellite cells during regeneration. **Tissue engineering. Part B, Reviews**, v. 14, n. 4, p. 419–431, 2008. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0045>

BOSSOLASCO, P. *et al.* Molecular and phenotypic characterization of human amniotic fluid cells and their differentiation potential. **Cell Research**, v. 16, n. 4, p. 329-336, 2006. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.cr.7310043>

CARLSON, M. E.; CONBOY, I.M. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches. **Aging Cell**, v. 6, n. 3, p. 371-382, 2007. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00286.x>

de SOUZA TESCH, R. *et al.* Temporomandibular joint regeneration: proposal of a novel treatment for condylar resorption after orthognathic surgery using transplantation of autologous nasal septum chondrocytes, and the first human case report. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 9, Artigo 94, 2018. DOI: 10.1186/s13287-018-0806-4

EVANS, M. A. *et al.* Acute or Delayed Systemic Administration of Human Amnion Epithelial Cells Improves Outcomes in Experimental Stroke. **Stroke**, v.49, n. 3, p. 700-709, 2018. <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.117.019136>

GOTTIPAMULA, S.; SRIDHAR, K. N. Large-scale Isolation, Expansion and Characterization of Human Amniotic Epithelial Cells. **International Journal of Stem Cells**, v. 11, p. 87-95, 2018. <http://dx.doi.org/10.15283/ijsc18001>

HERNIGOU, P. *et al.* Percutaneous Implantation of Autologous Bone Marrow Osteoprogenitor Cells as Treatment of Bone Avascular Necrosis Related to Sickle Cell Disease. **The Open Orthopaedics Journal**, v. 2, p. 62-65, 2008. <http://dx.doi.org/10.2174/1874325000802010062>

HURI, P. Y. *et al.* Multistage Adipose-Derived Stem Cell Myogenesis: an experimental and modeling study. **Cellular and Molecular Bioengineering**, v. 7, p. 497-509, 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s12195-014-0362-7>

HURI, P. Y.; MORRISSETTE-MCALMON, J.; GRAYSON, W. L. Myogenic. Differentiation of ASCs Using Biochemical and Biophysical Induction. **Adipose-Derived Stem Cells**, v. 1773, p. 123-135, 2018. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7799-4_10

ILANCHERAN, S. *et al.* Stem Cells Derived from Human Fetal Membranes Display Multilineage Differentiation Potential. **Biology of Reproduction**, v. 77, n. 3, p. 577-588, 2007. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.106.055244>

KAWAMICHI, Y. *et al.* Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Cellular Physiology**, v. 223, n. 3, p. 695-702, 2010. DOI: 10.1002/jcp.22076

KUK, N. *et al.* Human amnion epithelial cells and their soluble factors reduce liver fibrosis in murine non-alcoholic steatohepatitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 34, n. 8, p. 1441-1449, 2019. DOI: 10.1111/jgh.14643

MELIGY, F. Y. *et al.* The efficiency of in vitro isolation and myogenic differentiation of MSCs derived from adipose connective tissue, bone marrow, and skeletal muscle tissue. **In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal**, v. 48, p. 203-215, 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s11626-012-9488-x>

MIKI, T. *et al.* Stem Cell Characteristics of Amniotic Epithelial Cells. **Stem Cells**, v. 23, n. 10, p. 1549-1559, 2005. <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2004-0357>

MIKI, Toshio. Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells. **American Journal of Reproductive Immunology (New York)**, v. 80, n. 4, e13003, 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.13003>

MIZUNO, H. *et al.* Myogenic Differentiation by Human Processed Lipoaspirate Cells. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 109, n. 1, p. 199-209, 2002. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-200201000-00030>

SAKURAGAWA, N. *et al.* Human amnion mesenchyme cells express phenotypes of neuroglial progenitor cells. **Journal of Neuroscience Research**, v.78, n.2, p. 208-214. 2004. DOI: 10.1002/jnr.20257. Erratum in: J Neurosci Res. 2005 Mar 1;79(5):725. PMID: 15378611

SAMBASIVAN, R.; TAJBAKHSI, S. Skeletal muscle stem cell birth and properties. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 18, n. 6, p. 870-882, 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.09.013>

ZHANG, D. *et al.* Myogenic differentiation of human amniotic mesenchymal cells and its tissue repair capacity on volumetric muscle loss. **Journal of Tissue Engineering**, v. 10, Artigo 2041731419887100, 2019. <http://dx.doi.org/10.1177/2041731419887100>

ZHU, D. *et al.* Human amnion cells reverse acute and chronic pulmonary damage in experimental neonatal lung injury. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 257, 2017.

ZUK, P. A. *et al.* Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: implications for cell-based therapies. **Tissue Engineering**, v. 7, n. 2, p. 211-228, 2001. <http://dx.doi.org/10.1089/107632701300062859>

CAPÍTULO 2

ABORDAGEM INTEGRATIVA SOBRE OS FATORES DE RISCO DA PSORÍASE E SUAS COMPLICAÇÕES

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 02/02/2021

Ramilli de Araújo Pegado

Faculdades Integradas de Patos
Patos- Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/4448862712713722>

Túlio Maranhão Neto

Faculdades Integradas de Patos
Patos- Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/3755059800892746>

Renê Maciel de Sousa Neto

Faculdades Integradas de Patos
Patos- Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/5918945149335734>

Victoria Thamirys Costa Vilaça

Faculdades Integradas de Patos
Patos- Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/0387334992736934>

Milena Nunes Alves de Sousa

Faculdades Integradas de Patos
Patos- Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/4072403134533966>

RESUMO: Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura, utilizando dados secundários contidos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature and Retrival System on Line* (MEDLINE), Publicações Médicas (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), Literatura Latino-americana e do

Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Usando os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) Psoriasis, Risk Factors e Complications, fazendo uso do marcador booleano AND. Foram pré-selecionados 8353 artigos dos quais, após utilização de critérios de exclusão, 19 foram selecionados. Foram encontradas as categorias Complicações e Fatores de Risco. A categoria Complicações foi dividida nas subcategorias Risco Vascular, Síndrome Metabólica, Obesidade, Diabetes, Doença Cerebrovascular, Problemas Renais, Câncer, Psoríase nas unhas, HIV/AIDS e Tratamento Biológico. De forma semelhante, a categoria Fatores de Risco foi dividida na subcategoria Síndrome de Turner e Gravidez. As diferentes formas de manifestação desta patologia e seus graus de cronicidade representam uma dificuldade ao seu entendimento e ao manejo do paciente. Portanto, é necessária uma maior atenção científica voltada ao mecanismo de surgimento e condições de risco associados para que possam ser tomadas as devidas profiláticas de forma direcionada para cada indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Psoríase. Complicações. Fatores de Risco.

INTEGRATING APPROACH ON PSORIASIS RISK FACTORS AND THEIR COMPLICATIONS

ABSTRACT: This is an Integrative Review of Literature, using secondary data contained in the Virtual Health Library (VHL), *Medical Literature and Retrieval System on Line* (MEDLINE), *Medical Publications* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Index of Spanish*

in Health Sciences (IBECS), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). Using the Controlled Descriptors in Health Sciences (DeCS) Psoriasis, Risk Factors and Complications, making use of the Boolean marker AND. 8353 articles were pre-selected, of which, after using exclusion criteria, 19 were selected. The categories Complications and Risk Factors were found. The Complications category was divided into the subcategories Vascular Risk, Metabolic Syndrome, Obesity, Diabetes, Cerebrovascular Disease, Renal Problems, Cancer, Nail Psoriasis, HIV / AIDS and Biological Treatment. Similarly, the category Risk Factors was divided into the subcategory Turner Syndrome and Pregnancy. The different forms of manifestation of this pathology and their degrees of chronicity represent a difficulty to understand and manage the patient. Therefore, greater scientific attention to the mechanism of emergence and associated risk conditions is necessary so that the prophylaxis can be taken in a manner directed to each individual.

KEYWORDS: Psoriasis. Complications. Risk factors.

1 | INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica desencadeada por um processo de desregulação funcional do sistema imune provocada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Existem pelo menos 71 formas clínicas de manifestação da doença, sendo a forma em placas a mais incidente, com a presença de placas eritematosas e descamativas. (ROMITI et al., 2009) (REGANA; EZQUERRA; MILLET, 2005).

Estima-se que cerca 1 a 3% da população mundial desenvolva essa patologia, sendo a psoríase da placa, a variante da doença mais comum (85%). Igualmente, foi observado em estudo que há uma maior prevalência de psoríase em crianças do sexo feminino (HAWKES; CHAN; KRUEGER, 2017).

O mecanismo imune de surgimento da psoríase consiste na expressão desregulada de IL23, levando a sua alta produção e ao alto estímulo da secreção de IL17. Os linfócitos (CD4, CD8, NK) estão envolvidos no desenvolvimento e surgimento das placas eritemato-escamosas devido sua ativação pelas células apresentadoras de antígenos da epiderme (células de Langerhans) e da derme (células dendríticas). (ROMITI, 2010).

Apresenta-se como uma hiperplasia da epiderme com intensa descamação, uma vez que a atividade mitótica dos queratinócitos da camada basal é 50 vezes maior que na pele normal.(KURIZKY; MOTA, 2012; RUIZ; AZEVEDO; SANTOS, 2012).

Dentre suas causas está: predisposição genética associada a fatores desencadeantes como infecções agudas, vacinações, utilização de medicamentos específicos, perfil imunológico individual e condições de estresse recorrentes (CARNEIRO, 2007).

O diagnóstico geralmente é clínico e a biópsia raramente é utilizada como método. Devem ser considerados membros da família que possuam psoríase e fatores desencadeantes associados como infecção e uso de medicamentos. Algumas ferramentas podem ser utilizadas para fechamento do diagnóstico como Questionário de Triagem de

Artrite Psoriásica de Toronto (ToPAS) e ferramenta de Triagem de Epidemiologia de Psoríase (PEST), além do PASI, Índice de Severidade e Área. Os achados histopatológicos revelam acantose epidérmica (espessamento de camadas), hiperqueratose, paraqueratose, alongamento das cristas epidérmicas, dilatação dos vasos dérmicos e aumento da quantidade de linfócitos T e macrófagos na derme e epiderme (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015).

Seu tratamento depende de fatores, tal como a gravidade e a extensão das lesões. É feito o uso medicamentos tópicos, fototerapia e medicamentos sistêmicos (BRASIL, 2013; HJULER et al., 2016).

Pacientes que apresentam a forma leve da doença devem iniciar o tratamento com hidratação da pele associada ao uso de corticosteroides. Já em pacientes com psoríase moderada a grave é recomendada como primeira estratégia a ser adotada a fototerapia, sempre que houver disponibilidade. Só é recomendado os fármacos sistêmicos se não houver uma melhora do quadro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - SBD, 2012).

Para além, dos tratamentos convencionais, há evidências científicas que indicam o uso de medicamentos biológicos em pacientes que possuem o grau de enfermidade de moderada a grave, são eles: adalimumabe, etanercepte e infliximabe, que inibem a ação do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa na estimulação de citocinas pró-inflamatórias e cascata inflamatória (JIN et al., 2010).

Levando em conta os aspectos epidemiológicos e as diversas formas de manifestação da psoríase, a relevância desse trabalho concerne em um contexto de ampliação da visão sobre a doença e suas possíveis interferências a nível sistêmico. Desta forma, esta revisão objetiva identificar as diversas comorbidades e os fatores de risco associadas à psoríase.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo realizado em outubro de 2017, a partir do método de estudo Revisão Integrativa de Literatura (RIL) que tem o intuito identificar, analisar e sintetizar resultados obtidos a partir de dados presentes na literatura empírica e teórica para aprofundar o conhecimento acerca de um fenômeno particular (SALGE et al., 2016). Nessa perspectiva, foram seguidas as fases da RIL: 1) Escolha do tema 2) Amostragem na literatura 3) Reconhecimento dos estudos obtidos 4) Categorização dos artigos 5) Interpretação dos resultados obtidos 6) Revisão e síntese das informações (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010) (figura 1).

O estudo teve como questão norteadora: <<Quais os fatores de risco as complicações decorrentes da psoríase?>>. Para busca de material, utilizou-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature and Retrieval System on Line* (MEDLINE), Publicações Médicas (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Índice Bibliográfico

Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) na versão inglês: *Psoriasis*, “*Risk Factors*” e *Complications*, com interposição do operador booleano *AND*. Os critérios de inclusão foram disponibilidade, idioma Português e Espanhol, modalidade no formato artigo, coerência com o tema escolhido e estudos publicados entre os anos de 2013 e 2017.

Após formulação da questão norteadora e pré-seleção, foram encontrados o total de 8353 artigos potencialmente elegíveis, dos quais, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 19 estudos (Quadro 1). Posteriormente os artigos foram categorizados em: Complicações e Fatores de risco e subcategorizados conforme resultados dos estudos.

BVS	DeCS		
	Psoriasis AND “Risk Factors”	Psoriasis AND Complications	TOTAL
MEDLINE	1798	6082	7880
IBECS	43	249	292
LILACS	36	127	163
Hanseníase	0	10	10
CUMED	0	5	5
BBO-Odontologia	0	1	1
MedCarib	0	1	1
Coleciona SUS	0	1	1
TOTAL	1877	6476	8353
Motivos de Exclusão dos Artigos			
Modalidade Diferente de Artigos		18	
Publicados anteriores a 2013		6294	
Idioma		1883	
Não Disponível na Integra		97	
Desconexos com a proposta de estudo		43	
Total de Artigos excluídos		8334	

Quando 1: Quantidade de artigos encontrados segundo descritores nas bases de dados.

3 | RESULTADOS

Evidenciou-se no que dentre os dezenove artigos selecionados publicados entre os anos de 2013-2017, há o predomínio do ano de 2015 (37%) seguido pelo ano de 2014 (31,5%). A base de dados com maior número de publicações selecionadas foi MEDLINE (74%), seguida por LILACS (10,5%), SCIELO (10,5%) e IBECS (5,2%). O periódico *Actas*

Dermo-Sifiliográficas aparece em predominância com (57%). Representados no (Quadro 2).

Base de dados	Título	Autores	Ano	Periódico
MEDLINE	Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis	Argote et al.	2017	Actas Dermosifiliográficas
MEDLINE	Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular	Bonanad et al.	2017	Actas Dermosifiliográficas
MEDLINE	Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas	Gijón et al.	2016	Clinica e Investigación en Arteriosclerosis
MEDLINE	Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad?	González-Parra et al.	2016	Actas Dermosifiliográficas
MEDLINE	Psoriasis y enfermedad arterial coronaria isquémica	Mahiques-Santos et al.	2015	Actas Dermosifiliográficas
MEDLINE	Mortalidad en pacientes con psoriasis. Análisis de una cohorte retrospectiva	Masson et al.	2017	Medicina Clínica
MEDLINE	Psoriasis y embarazo: revisión	Ruiz, Manubens e Puig	2014	Actas Dermosifiliográficas
LILACS	Enfermedad coronaria en pacientes con psoriasis	Masson et al.	2013	Medicina (Buenos Aires)
MEDLINE	Enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad y otras comorbilidades en pacientes con psoriasis. Características basales de la cohorte de pacientes con psoriasis del estudio AQUILES	Vanaclocha et al.	2015	Actas Dermosifiliográficas
SCIELO	Síndrome Metabólico en pacientes con psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas	Contreras et al.	2014	Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud
SCIELO	Psoriasis y alopecia areata con traquioniquia concurrente en una paciente pediátrica con síndrome de Turner	Kacar, Ozuguz e Polat	2014	Archivos argentinos de pediatría
MEDLINE	Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas	Carrascosa et al.	2014	Actas dermo-sifiliográficas
IBECS	Manifestaciones cutáneas en niños con diabetes mellitus y obesidad	Baselga e Torres-Pradilla	2014	Actas Dermo-Sifiliográficas
MEDLINE	Manejo de los tratamientos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave sometidos a intervenciones quirúrgicas en el registro español ~ Biobadaderm	Mejías et al.	2016	Actas dermo-sifiliográficas

LILACS	Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinorresistencia	Manrique	2015	Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna
MEDLINE	Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA	Navarrete-Dechent et al.	2015	Revista chilena de infectología
MEDLINE	¿Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapéutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo?	Galíndez Carmona	2015	Reumatología Clínica
MEDLINE	Linfoma gástrico de tejido linfóide asociado a mucosa en un paciente con psoriasis grave en tratamiento con ustekinumab	González-Ramos et al.	2015	<i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i>
MEDLINE	Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis	Raposo e Torres	2015	<i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i>

Quadro 2: Categorização dos artigos de acordo com bases de dados, título, autores, ano e periódico

Dentre os tipos de estudo selecionados, há uma predominância do tipo de pesquisa revisão bibliográfica (47%), seguida por Relato de Caso (10,5%) e Estudo de Coorte (10,5%). (Quadro 3).

Autores	Objetivos	Tipo de pesquisa
Argote et al.	Determinar a prevalência dos fatores de risco cardiovascular e o engrossamento da íntima mília carotídea em pacientes com psoríase que consultaram o serviço de dermatologia de um hospital de 4.º nível.	Estudo descritivo de corte transversal
Bonanad et al.	Explicar a influência da psoríase no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.	Revisão bibliográfica
Gijón et al.	Analisar a associação da psoríase, lúpus e síndrome antifosfolípido com doenças cardiovasculares.	Revisão bibliográfica
González-Parra et al.	Estabelecer uma relação entre a psoríase e o surgimento e agravamento de doenças renais.	Revisão bibliográfica
Mahiques-Santos et al.	Determinar a associação entre psoríase e EACI.	Estudo transversal
Masson et al.	Determinar a mortalidade de uma população com psoríase em comparação com um grupo de controle e conhecer a prevalência de fatores de risco cardiovasculares.	Estudo de Coorte retrospectivo
Autores	Objetivos	Tipo de pesquisa
Masson et al.	Conhecer a prevalência de fatores de risco em uma população com psoríase em comparação com um grupo de controle	Estudo transversal
Vanaclocha et al.	Descrever a prevalência de base de outros EIMI e comorbidades em um coorte de pacientes com psoríase.	Estudo de Coorte

Mejías et al.	Analisar o gerenciamento do uso de drogas biológicas em pacientes com psoríase e relacioná-lo com o risco de complicações pós-operatórias	Revisão Bibliográfica
Manrique-Vera	Determinar as características clinico-epidemiológicas do pacientes com psoríase e sua frequência de associação com insulinoresistência.	Estudo analítico, transversal e observacional
Navarrete-Dechent et al.	Analisar a relação entre portadores do HIV/AIDS e doenças cutâneas como a psoríase	Revisão bibliográfica
Galíndez Carmona	Investigar se existe associação entre obesidade, artrite psoriática, atividade inflamatória e aumento dos efeitos adversos com as drogas que modificam a doença	Revisão sistemática de literatura
González-Ramos et al.	Analisar a ligação entre o maior risco neoplásico em pacientes com psoríase e que fazem tratamento com terapia biológica/ ustecinumab	Relato de caso
Contreras et al.	O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência da síndrome metabólica e as características clínicas dos pacientes com psoríase.	Revisão Bibliográfica
Kacar, Ozuguz e Polat	Discutir a relação entre a Síndrome de Turner e a prevalência de doenças autoimunes da pele, como a psoríase	Relato de Caso
Carrascosa et al.	Pretende oferecer uma análise geral da relação entre psoríase e obesidade. Apresentação das propostas atuais referentes à natureza relação inflamatória da obesidade, o relacionamento entre psoríase e obesidade.	Revisão Bibliográfica
Baselga e Torres-Pradilla	Identificar as principais manifestações cutâneas decorrente das complicações da diabetes e obesidade em crianças.	Revisão Bibliográfica
Raposo e Torres	Compreender a relação de predição entre psoríase das unhas com o desenvolvimento da artrite psoriática	Revisão bibliográfica
Ruiz, Manubens e Puig	Esta revisión intenta proporcionar datos actuales relativos a curso de la psoriasis durante la gestación, comorbilidades asociadas y pautas terapéuticas recomendadas en este contexto	Revisão Integrativa

Quadro 3: Artigos selecionados em autores, objetivos, resultados, tipo de pesquisa

Foram encontradas duas categorias: complicações e fatores de risco. A categoria Complicações foi dividida em subcategorias: risco cardiovascular, síndrome metabólica, obesidade, diabetes, doença cerebrovascular, problemas renais, câncer, psoríase nas unhas, e tratamento biológico, da qual riscos cardiovasculares é a subcategoria predominante dentre complicações representando (32,35% n=34). Da mesma forma, a categoria fatores de risco foi dividida nas subcategorias: Síndrome de Turner (2,941% n=34), HIV/ AIDS (2,941% n=34) e gravidez (2,941% n=34), representados no (Quadro 4).

Categorías	Subcategorías	Título	N	%
Complicações	Risco Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> -Síndrome Metabólico en pacientes con psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas - Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapêuticas -Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis - Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapêuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular - Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas - Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad? - Psoriasis y enfermedad arterial coronária isquémica - Mortalidad em pacientes con psoriasis. Análisis de una cohorte retrospectiva - Enfermedad coronaria em pacientes con psoriasis - Enfermedades inflamatórias mediadas por inmunidad y otras comorbilidades em pacientes con psoriasis. Características basales de la cohorte de pacientes con psoriasis del estudio AQUILES - Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinorresistencia 	11	32,35
	Síndrome Metabólica	<ul style="list-style-type: none"> -Síndrome Metabólico en pacientes con psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas - Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis - Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapêuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular -Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinorresistencia 	4	11,76
	Obesidade	<ul style="list-style-type: none"> -Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapêuticas -Manifestaciones cutáneas en niños con diabetes mellitus y obesidade - Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis - tratamiento de fondo?; -Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinorresistencia -¿Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapêutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo? 	5	14,7

	Diabetes	Manifestações cutâneas em niños com diabetes mellitus e obesidade - Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinoresistencia - Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana com psoriasis	3	8,83
	Doença cerebrovascular	- Implicações clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular	1	2,941
	Problemas renais	Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una Nueva comorbilidad?	1	2,941
	Câncer	Linfoma gástrico de tejido linfóide asociado a mucosa en un paciente con psoriasis grave em tratamiento con ustekinumab	1	2,941
	Psoríase nas unhas	Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis	1	2,941
	Gravidez	Psoriasis y embarazo: revisión	1	2,941
	Tratamiento biológico	-Manejo de los tratamientos biológicos en pacientes com psoriasis moderada-grave sometidos a intervenciones quirúrgicas en el registro español Biobadaderm; -Linfoma gástrico de tejido linfóide asociado a mucosa en un paciente com psoriasis grave em tratamiento com ustekinumab; -¿Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapéutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo?	3	8,83
Fatores de Risco	Síndrome de Turner	Psoriasis y alopecia areata con traquioniquia concurrente en una paciente pediátrica con síndrome de Turner	1	2,941
	HIV/AIDS	Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA	1	2,941
	Gravidez	Psoriasis y embarazo: revisión	1	2,941
TOTAL			34	100

Quadro 4: Apresentação do Artigos científicos selecionado por categoria, Patos-PB 2017

4 | DISCUSSÃO

A psoríase é uma enfermidade inflamatória complexa de origem multifatorial e com muitos fatores de risco. Entre estes, a gravidez é ressaltada por Ruiz, Manubens e Puig (2014). Para tais autores, na medida em que os hormônios aumentam no período gravídico, principalmente a progesterona, há elevação na liberação de citocinas nos queratinócitos, desencadeando um processo inflamatório.

Ainda, a HIV/AIDS é considerada outro fator de risco conforme Navarrete-Dechent et al. (2015). A psoríase mostra-se mais intensa e expressiva em pacientes que possuem tal condição clínica, devido ao efeito proliferativo do vírus nos queratinócitos. Além disso, há uma diminuição das células de Langerhans em alteração da razão entre LTCD4/LTCD8,

dado que os linfócitos CD4 são o principal alvo do HIV. Já Kacar, Ozuguz e Polat (2014) observaram maior propensão a desenvolvimento da psoríase em pacientes que possuem Síndrome de Turner, sendo esta associação ainda inconclusiva.

Quanto às complicações decorrentes da psoríase, o estudo de coorte de Argote et al. (2017), realizado com 40 pacientes com diagnóstico confirmado do agravo, revelou que 50% possuía síndrome metabólica, 35% hipertensão arterial e 10% apresentava diabetes mellitus tipo II. Além disso, 80% dos pacientes apresentavam alguma dislipidemia, seja High-density lipoproteins (HDL) baixo, Low-density lipoprotein (LDL) ou triglicérides elevados. Ademais, 62,8% apresentou risco cardiovascular intermediário e 5,7% apresentou alto risco. Soma-se aos achados o aumento médio da espessura da carótida íntima (0,70 mm), com valores normais estão de 0,63 mm.

Corroborando com parte dos resultados acima, Masson et al. (2017), em pesquisa com 1481 pacientes com psoríase e 1500 sem a doença, revelaram perfil lipídico com maiores índices de triglicérides combinados a baixo nível de HDL e maiores níveis de pressão sistólica nos pacientes com psoríase. Esse mesmo estudo revelou um índice de mortalidade maior entre os pacientes com a doença.

Nessa mesma perspectiva, Vanaclocha et al. (2015), a partir de estudo de coorte com 528 pacientes com psoríase, encontraram resultados semelhantes às pesquisas anteriores, com 26% desses pacientes apresentando obesidade, 24,8% apresentando dislipidemias, 24,3% hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 12,3% diabetes mellitus II. Resultados semelhantes foram relatados por Contreras et al. (2014) e Manrique-Vera (2015) com repercussões negativas sobre obesidade, diabetes, dislipidemia, HAS, síndrome metabólica e cardiopatia.

González-Parra et al. (2016) reforçam os riscos cardiovasculares e aumento da resistência insulínica decorrentes do processo inflamatório psoriático. Com relação às enfermidades coronarianas isquêmicas como infarto, o estudo de Mahiques-Santos et al. (2015) revelou que a psoríase aumenta a chance de desenvolvimento destas em 1,17 vezes, sendo ambos os sexos acometidos de forma igual.

Já a associação da psoríase com o desencadeamento da obesidade, segundo Baselga e Torres-Pradilla (2014), ocorre devido à elevação de citocinas já citadas por outros estudos como fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6 (IL-6) e proteínas da fase aguda, como a proteína C-reativa (CRP). Além disso, a obesidade ainda está associada a um aumento moderado transaminases em pacientes tratados com metotrexato o que requer o acompanhamento por possuir um teor hepatotóxico.

De acordo com o estudo de Carrascosa et al. (2014), o estado pró-inflamatório crônico tem como consequência a probabilidade de desenvolver diabetes, obesidade, síndrome metabólica e o aumento de risco cardiovascular. Igualmente, este também estabelece como fator a susceptibilidade genética associada ao gene HLA-Cw6 em seu maior locus, resultando em aumento da expressão de TNF-e IL-6. Para Bonanad et al.

(2017) a liberação de citocinas como IFN-gama, TNF-alfa, IL-2 e a angiogênese mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular explica a maior prevalência de riscos cardiovasculares e doenças ateroscleróticas na psoríase.

Por conseguinte, González-Ramos et al. (2015) buscaram identificar uma possível associação entre o tratamento biológico a base de *Ustekinumab* e desenvolvimento de neoplasias, tal como o Linfoma Gástrico. Por apresentar índices semelhantes aos da população em geral, o estudo aponta a necessidade de novas pesquisas acerca desta perspectiva.

Com relação aos riscos renais decorrentes da psoríase, estes estão associados a manifestações cutâneas extensas. A glomerulonefrite surge associada a outras manifestações autoimunes, como artrite psoriática (GONZÁLEZ-PARRA et al., 2016). Bonanad et al. (2017) citam também os problemas renais/ insuficiência renal e associam tais complicações ao uso do metotrexato.

No que tange à manifestação da psoríase nas unhas, Raposo e Torres (2015), concluíram que tal complicação é observada em cerca de 40% dos pacientes com psoríase, sendo, também, preditora da artrite psoriásica, com pacientes quase três vezes mais suscetíveis a desenvolvê-la. Verificou-se, além disso, que apesar de haver relação bem estabelecida entre a psoríase a HLA-Cw6, como já citado, o mesmo não se verifica com as manifestações nas unhas.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psoríase pode levar ao desenvolvimento de um quadro inflamatório sistêmico gerando complicações, sobretudo cardiovasculares e metabólicas. Considerando os aspectos epidemiológicos desse agravo, bem como sua etiologia pouco esclarecida, as complicações associadas a esta condição inflamatória podem levar o paciente a um mau prognóstico e desencadear uma série de comorbidades como um efeito em cascata. As diversas formas de manifestação desta patologia e seus graus de cronicidade dificultam ainda mais o seu entendimento e o manejo do paciente, refletindo um despreparo médico e científico.

É necessária uma maior atenção científica direcionada ao mecanismo de surgimento e condições de risco associadas para que medidas profiláticas possam ser tomadas de forma mais clara, específica e direcionada a cada indivíduo, a fim de reduzir manifestações sistêmicas mais graves e oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente. Uma visão mais ampla da psoríase e dos elementos emocionais relacionados, por parte dos profissionais, deve fazer parte da abordagem clínica integral do paciente, resultando em um tratamento mais resolutivo e eficaz.

REFERÊNCIAS

- ARGOTE, A. et al. Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis. **Actas Dermo-sifiliográficas**, [s.l.], v. 108, n. 8, p.738-745, 2017.
- ARNEIRO, Sueli Coelho da Silva. **Psoriase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas. Título de Professor Livre-Docente, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. 2007. 213 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- BOEHNCKE, W.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **The Lancet**, v. 386, p. 983–984, 2015
- BONANAD, C. et al. Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular. **Actas Dermo-sifiliográficas**, v. 108, n. 9, p.800-808, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Psoríase. Brasília: Ministério da Saúde. v.3, p. 38, 2013.
- CONTRERAS, Claudia et al. Síndrome Metabólico en pacientes con psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. **Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud**, v. 12, n. 2, p. 25-32, 2014.
- CARRASCOSA, J. M. et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 1, p. 31-44, 2014.
- DOGRUK KACAR, Seval; OZUGUZ, Pinar; POLAT, Serap. Psoriasis y alopecia areata con traquioniquia concurrente en una paciente pediátrica con síndrome de Turner. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 112, n. 5, p. 209-212, 2014.
- GALÍNDEZ, Eva; CARMONA, Loreto. ¿ Se asocia la obesidad en la artritis psoriásica a una menor respuesta terapéutica y más efectos adversos con el tratamiento de fondo?. **Reumatología Clínica**, v. 12, n. 6, p. 307-312, 2016.
- GODOY-GIJÓN, Elena et al. Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas. **Clínica e Investigación En Arteriosclerosis**, v. 28, n. 3, p.143-153, 2016.
- GONZÁLEZ-PARRA, E. et al. Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad? **Actas Dermo-sifiliográficas**, v. 107, n. 10, p.823-829, 2016.
- GONZÁLEZ-RAMOS, J. et al. Linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosa en un paciente con psoriasis grave en tratamiento con ustekinumab. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 106, n. 4, p. 326-327, 2015.
- HAWKES, Jason E.; CHAN, Tom C.; KRUEGER, James G.. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 140, n. 3, p.645-653, 2017.
- HJULER, Kasper Fjellhaugen et al. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. **Jama Dermatology**, v. 152, n. 10, p.1114-1121, 2016.

JIN J, Chang Y, Wei W. Clinical application and evaluation of anti-TNF-alpha agents for the treatment of rheumatoid arthritis **ACTA PHARMACOL SIN.** v.31 p.1133-1140. 2010.

KURIZKY, P. S.; MOTA, L. M. H. DA. Disfunção sexual em pacientes com psoríase e artrite psoriásica – uma revisão sistemática. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 6, p. 943–948, 2012.

MAHIQUES-SANTOS, L. et al. Psoriasis y enfermedad arterial coronaria isquémica. **Actas Dermo-sifiliográficas**, v. 106, n. 2, p.112-116, 2015.

MANRIQUE-VERA, Deliza Mariely. Características clinicoepidemiológicas de los pacientes con psoriasis y su relación con la insulinoresistencia. **Rev. Soc. Peru. Med. Interna**, v. 28, n. 3, p. 121-131, 2015.

MASSON, Walter et al. **Enfermedad coronaria en pacientes con psoriasis.** *Medicina (B. Aires)* [online]. v.73, n.5, p. 423-427,2013.

MASSON, Walter et al. Mortalidad en pacientes con psoriasis. Análisis de una cohorte retrospectiva. **Medicina Clínica**, v. 148, n. 11, p.483-488, 2017.

MEJÍAS, S. Galiano et al. Manejo de los tratamientos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave sometidos a intervenciones quirúrgicas en el registro español Biobadaderm. **Actas dermo-sifiliográficas**, v. 108, n. 1, p. 52-58, 2017.

NAVARRETE-DECHENT, Cristián et al. Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA. **Revista chilena de infectología**, v. 32, p. 57-71, 2015.

RAPOSO, I.; TORRES, T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 106, n. 6, p. 452-457, 2015.

REGAÑA M. S.; CUCHILLERO, R. O.; MILLET, P. U. Elevated serum parathyroid hormone levels in a patient with annular pustular psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 19: p. 767-770. 2005.

ROMITI, R. et al. Psoríase na infância e na adolescência. **An Bras Dermatol.**, v. 84, n. 1, p. 9-20, 2009.

ROMITI, R. Compêndio de psoríase. **Editora Elsevier, Rio de Janeiro**, v. 104, p. 252, 2010

RUIZ, V.; MANUBENS, E.; PUIG, L.. Psoriasis y embarazo: revisión (i). **Actas Dermo-sifiliográficas**, [s.l.], v. 105, n. 8, p.734-743, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012** - Guias de avaliação e tratamento. 2.ed. Rio de Janeiro: SBD; 2012.

TORRES, E. Baselga; TORRES-PRADILLA, M. Manifestaciones cutáneas en niños con diabetes mellitus y obesidad. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 6, p. 546-557, 2014.

VANACLOCHA, F. et al. Enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad y otras comorbilidades en pacientes con psoriasis. Características basales de la cohorte de pacientes con psoriasis del estudio AQUILES. **Actas Dermo-sifiliográficas**, v. 106, n. 1, p.35-43, 2015.

CAPÍTULO 3

ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 12/02/2021

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4258823843339402>

Celina de Jesus Guimarães

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)
Manaus – Amazonas
<http://lattes.cnpq.br/4791108463885660>

Priscilla Nascimento dos Santos

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3175368534855300>

Raquel Nascimento da Silva Roriz

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2143284635759207>

células B, que têm como característica uma elevada especificidade e afinidade a seus alvos terapêuticos, possibilitando a um bloqueio na cascata de sinalização e/ou a indução de uma resposta imune de maneira seletiva. Os avanços no desenvolvimento e estudo de novos mAbs abriram caminho para sua utilização no tratamento de diversas doenças, como o câncer, doenças autoimunes, asma e mais recentemente na terapia antiviral contra a COVID-19, doença ocasionada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Devido à grande aplicabilidade terapêutica e especificidade dos mAbs, muitas pesquisas vêm sendo realizadas ao longo das décadas buscando descrever os mecanismos de ação *in vitro* e *in vivo* envolvidos com seu potencial farmacológico e a sua aplicabilidade clínica. Dessa forma, nesse capítulo será abordado um resumo do histórico, desenvolvimento e classificação dos mAbs, assim como seus aspectos farmacológicos e os mecanismos de ação envolvidos com a sua resposta terapêutica. Ainda, foi sintetizado aqui os novos alvos e os desafios da aplicação dessa tecnologia na terapia antiviral. Em suma, apesar do grande número de pesquisas envolvendo os mAbs na clínica, ainda são necessários mais estudos que visem tornar essa tecnologia mais acessível, permitindo assim facilitar a sua utilização no tratamento de pacientes com diversas patologias que se beneficiariam do seu potencial seletivo.

PALAVRAS-CHAVE: Asma. Câncer. Imunoglobulinas. SARS-CoV-2. Terapia-alvo.

RESUMO: Os anticorpos monoclonais (mAbs) são anticorpos gerados por um único clone de

MONOCLONAL ANTIBODIES: HISTORY, PHARMACOLOGICAL ASPECTS, AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

ABSTRACT: Monoclonal antibodies (mAbs) are antibodies generated by a single clone of B cells, which feature a high specificity and affinity to their therapeutic targets, enabling a blockage in the signaling cascade and/or selectively inducing an immune response. Advances in the development and study of new mAbs have led the way for their use in the treatment of several diseases, such as cancer, autoimmune diseases, asthma, and more recently in antiviral therapy against COVID-19, a disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2). Due to the great therapeutic applicability and specificity of mAbs, many researches have been carried out over the decades seeking to describe the mechanisms of action *in vitro* and *in vivo* involved with their pharmacological potential and their clinical applicability. Thus, this chapter will cover a summary of the history, development, and classification of mAbs, as well as their pharmacological aspects and the mechanisms of action involved with their therapeutic response. Still, the new targets and challenges of applying this technology in antiviral therapy were synthesized here. In summary, despite the large number of research involving mAbs in the clinic, further studies are needed to make this technology more accessible, thus allowing its use in the treatment of patients with various pathologies that would benefit from its selective potential.

KEYWORDS: Asthma. Cancer. Immunoglobulins. SARS-CoV-2. Targeted therapy.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Anticorpos: conceito e descrição

Anticorpos (Abs) são glicoproteínas pertencentes a superfamília de imunoglobulinas (Ig) (proteínas imunes) que são secretadas por Células B (linfócitos B, também chamados de plasmócitos) para identificar, ligar-se e neutralizar organismos estranhos ou antígenos, sendo que a molécula de anticorpo possui uma estrutura de quatro cadeias, consistindo em duas cadeias pesadas idênticas que se estendem por Fab e Fc e duas cadeias leves idênticas associadas apenas ao Fab (BUSS et al., 2012; DELVES et al., 2018).

Em relação à terapêutica, os Abs monoclonais (mAbs) são tipicamente do isotipo g-imunoglobulina (ou IgG - gamaglobulina) (Figura 01). As regiões hipervariáveis de cada cadeia leve se combinam para formar o sítio de ligação ao antígeno, referido como o domínio fragmento de ligação ao antígeno (Fab), enquanto o domínio fragmento cristalizável (Fc) responsável pela função efetora é composto por dois domínios constantes (ECKER; JONES; LEVINE, 2015).

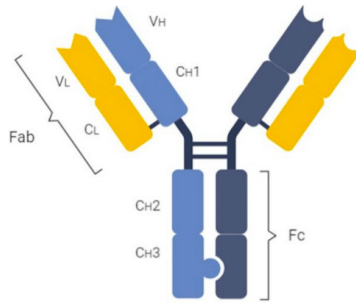


Figura 01 - Os anticorpos são constituídos de domínios constantes (C) e variáveis (V), apresentando cadeias leves (L) e pesadas (H).

Fonte: Adaptada de BUSS et al., 2012.

1.2 Breve histórico

Em 1901, Emil Adolf von Behring (Figura 02) recebeu o primeiro Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina por sua descoberta da antitoxina diftérica, substância que demonstrou ter especificidade para uma toxina em relação a outra, foi denominado “Antikörper” ou “anticorpos” posteriormente. Enquanto o material que pode induzir a formação de anticorpos foi denominado “Antisomatogen” e “Immunkörperbildner”, finalmente foi chamado de “antígeno” anos depois. Na verdade, a interação anticorpo-antígeno não é apenas um mecanismo de defesa imunológica crucial no corpo humano, mas também um dos mais importantes princípios da metodologia e técnica de imunoensaio moderna (GAO et al., 2018).



Figura 02 - Emil Adolf von Behring (Ławice, 15 de março de 1854 — Marburg, 31 de março de 1917) foi um microbiologista alemão, nascido na Prússia. Considerado um dos precursores da imunologia, foi o primeiro a ser agraciado com o Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1901, por seu trabalho no desenvolvimento da terapia de soro contra difteria.

Fonte: Wikipédia, 2019.

No entanto, foi no ano de 1987 que, Susumu Tonegawa recebeu o Prêmio Nobel de 1987 em Fisiologia ou Medicina pela “sua descoberta do princípio genético de produção da diversidade de anticorpos”, que está assim descrito por (DELVES et al., 2018, p. 64):

“Em seu artigo publicado em 1976, Tonegawa realizou uma análise Southern blot do DNA digerido pela enzima de restrição de células linfoides e não linfoides para demonstrar que os genes variáveis e constantes das imunoglobulinas estão distantes uns dos outros no genoma da linhagem germinativa. O DNA de embriões revelou dois componentes quando hibridizado com sondas de RNA específicas para: (I) ambas as regiões variáveis e constantes e (II) apenas a região constante, enquanto ambas as sondas estavam localizadas em uma única banda quando hibridizadas para o DNA de uma célula de plasmocitoma produtora de anticorpos. Tonegawa sugeriu que os padrões diferenciais de hibridização poderiam ser explicados se os genes variáveis e constantes estivessem distantes uns dos outros no DNA da linhagem germinativa, mas que se aproximavam para codificar o gene completo das imunoglobulinas durante a diferenciação dos linfócitos.”

Em 1975, Kohler e Milstein, foram os primeiros a descrever a produção *in vitro* de mAbs híbridos de murinos, sendo este o primeiro importante passo para o desenvolvimento de mAbs humanos como terapêutica, e no final da década de 1980 os mAbs murinos (sufixo: -omab) estavam em desenvolvimento clínico; no entanto, eles tinham desvantagens significativas, pois mAbs murinos são frequentemente associados a reações alérgicas e à indução de anticorpos antidrogas (ADAs). Eles também exibem um tempo de meia-vida relativamente curto no organismo humano em comparação com a IgG humana (BUSS et al., 2012).

O método desenvolvido por Milstein e Köhler, consistia em produzir, por meio de ratos imunizados, um hibridoma imortalizado, a fusão de um clone linfocítico particular com uma célula tumoral imortalizada. Isso originou um método de produção de anticorpos monoclonais (mAb) – uma única espécie de anticorpo monovalente – em grande abundância *in vitro*. A linhagem celular do hibridoma poderia ser retida e expandida indefinidamente ao mesmo tempo que se preservaria a integridade do seu produto (RITTER et al., 2020).

O desenvolvimento comercial de anticorpos monoclonais terapêuticos começou no início de 1980 e, em 1986, o primeiro anticorpo monoclonal terapêutico, Orthoclone OKT3, foi aprovado para a prevenção da rejeição do transplante renal. Desde a aprovação de OKT3, anticorpos monoclonais terapêuticos e produtos relacionados a antibióticos, como proteínas de fusão Fc, fragmentos de anticorpos, e conjugados anticorpo-droga (coletivamente referidos a seguir como produtos de anticorpos monoclonais) cresceram para se tornar o classe dominante de produtos no mercado biofarmacêutico (ECKER; JONES; LEVINE, 2015).

Atualmente, os anticorpos monoclonais são aprovados para o tratamento de inúmeras doenças, tais como: hemoglobinúria paroxística noturna ou síndromes periódicas associadas à criopirina; alguns tipos de cânceres e esclerose múltipla ou até milhões de

pacientes com doenças como asma e artrite reumatoide, e ainda mais recentemente para terapia da COVID-19 (ECKER; JONES; LEVINE, 2015; SHANMUGARAJ et al., 2020).

1.3 Nomenclatura e fabricação

Os Mabs totalmente murinos (100% de proteínas de camundongos, MOMAB) apresentam tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) curto nos seres humanos, tornando a sua capacidade de ativar os mecanismos efetores imunes limitada (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). Para melhorar a resposta terapêutica, foram desenvolvidos os XIMABs contendo 33-34% de proteínas murinas (quiméricos) e o restante humano. Mais recente surgiram os Mabs com apenas 5 à 10% de proteínas de camundongos (ZUMAB) chamados também Mabs humanizados representando 32% desses fármacos, e os 100% humanizados, os UMABs, estes apresentando apenas seqüências genética humana, representam 54% do mercado (GRILO; MANTALARIS, 2019) (Figura 03).

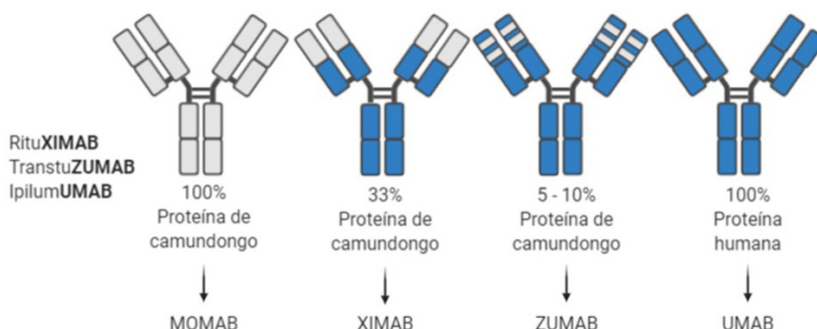


Figura 03 - Classificação e exemplos de anticorpos monoclonais.

Fonte: Adaptada de WISEMAN, 2015.

Para sermos mais específicos, o Cetuximabe, que é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o domínio extracelular do EGFR; atualmente, está aprovado para uso em associação com o Irinotecano para casos refratários de câncer de cólon metastático, ou como monoterapia para pacientes considerados refratários ao Irinotecano. Há evidências crescentes de que o Cetuximabe possa ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de Irinotecano e Oxaliplatina no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (KATZUNG, 2017).

1.4 Terapias Alvo Dirigidos

De acordo com Brunton; Hilal-Dandan e Knollman (2019), os anticorpos monoclonais exercem potencial antitumoral (podem matar as células tumorais por meio de uma variedade de mecanismos [p. ex., citotoxicidade celular dependente de anticorpos

{ADCC}, citotoxicidade dependente do complemento {CDC} e indução direta da apoptose por ligação ao antígeno]), bem como outros antígenos ao bloquear a função dos receptores de superfície celular e ao recrutar células imunes e o complemento para o complexo antígeno-anticorpo. Eles podem ser preparados para transportar toxinas ou radionuclídeos até as células de interesse, aumentando, assim, seus efeitos citotóxicos. Em geral, são específicos para um único receptor, apresentam t1/2 plasmática prolongada e só exigem administração intermitente.

2 | FARMACOLOGIA

Os mABs são imunoglobulinas produzidos para reagir com antígenos específicos de certos tipos de células e reconhecer um alvo único (VIDAL et al, 2018), com o avanço da tecnologia para produção de medicamentos, atualmente é possível produzir mABs com especificidade para inúmeros antígenos.

No Brasil, há registro de comercialização de 34 mABs com finalidades antineoplásica, imunossupressora, antitrombótico, tratamento de doenças ósseas, entre outras (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018). O importante é reconhecer que mABs são macromoléculas que possuem alta afinidade e especificidade com seus respectivos receptores e que isso determina sua importância terapêutica.

A farmacologia dos mABs é complexa, uma vez que eles podem ter múltiplos modos de ação, em parte devido às interações complexas fármaco-receptor, exibindo muitos desses fármacos curvas log dose-resposta não lineares, existe uma única dose biológica ótima em vez dos efeitos proporcionais que estamos habituados ao lidar com fármacos de moléculas pequenas, o mecanismo de ação e a sua afinidade dependem diretamente do receptor ao que estará associado. Quanto aos aspectos farmacocinéticos, não é possível prever reações baseadas nos conceitos de metabolismo de fase 1 e fase 2, pois são proteínas e é mais provável que a degradação através de reações proteolíticas seja a via mais importante para a eliminação (RITTER et al., 2020).

Anticorpos terapêuticos são proteínas multifuncionais que se ligam ao receptor através de cadeias Fab, enquanto também se ligam a componentes na região Fc e apresentam pelo menos sete mecanismo de ação distintos, que incluem: bloqueio direto da interação ligante-receptor, por exemplo Bevacizumabe que interage com fator de crescimento vascular endotelial, impedindo sua interação com receptor específico; agonista de receptor que sinaliza transdução de sinal; citotoxicidade celular dependente de anticorpo; fagocitose celular dependente de anticorpo; citotoxicidade complemento dependente; indução de morte celular direta; inibição de atividade enzimática, por exemplo Trastuzumabe (Figura 04) que impede a formação homo e heterodímeros e conseqüentemente impedindo a fosforilação de receptores enzimáticos (GEMMETE; MUKHERJI, 2011; STROHL; STROHL, 2012).

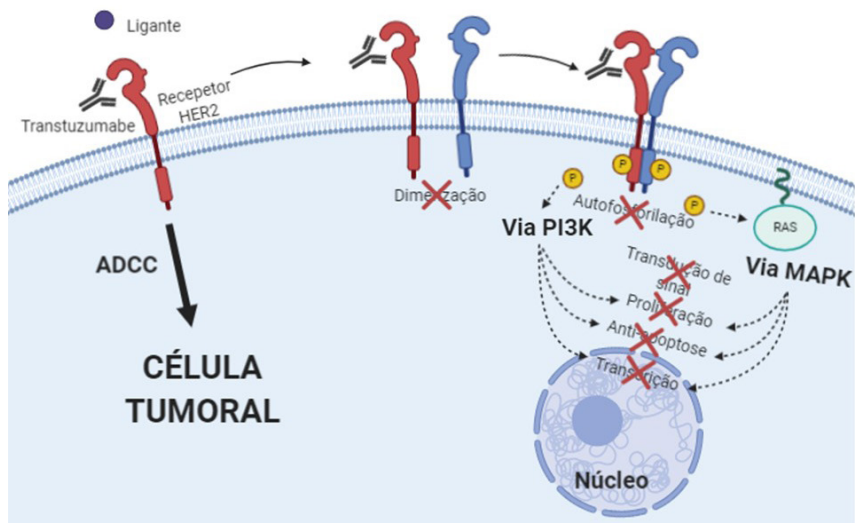


Figura 04– Mecanismo de ação Trastuzumabe.

Fonte: Adaptada de GEMMETE; MUKHERJI, (2011).

Quando se trata da interferência e vírus na célula, o anticorpo monoclonal pode atuar por três mecanismos diferentes: inibindo a ligação do vírus a receptores de superfície celular através da ligação direta na superfície do vírus; neutralização e mudança conformacional da membrana; e por fim inibição ou imobilização dos vírus descendentes (COELHO, 2014).

3 I TERAPIAS COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como visto, os avanços nos estudos relacionados a produção de anticorpos monoclonais (mAbs) permitiu a criação de anticorpos mais específicos, que podem ser produzidos em larga escala, aumentando as possibilidades de pesquisas e do seu uso clínico. Até 2019, cerca de 570 terapias utilizando os mAbs já haviam sido avaliados em estudos clínicos por empresas farmacêuticas e em 2020, setenta e nove se encontravam em estágios finais de estudo, cerca de três vezes o montante de 2010 (KAPLON et al., 2020).

Apesar de uma grande porcentagem das terapias que utilizam mAbs terem sido estudadas com alvo na oncologia, doenças autoimunes, terapias com base no tratamento da asma, entre outras, também se beneficiam da capacidade terapêutica dessa tecnologia (BERGER; SHANKAR; VAFI, 2002; DREWE; POWELL, 2002; LU et al., 2020).

3.1 Câncer

As células tumorais têm como uma das suas características a capacidade de conseguir escapar do sistema imune, propiciando a manutenção do seu crescimento

desordenado e a formação de metástases (HANAHAN; WEINBERG, 2011). O tratamento oncológico padrão consiste na remoção cirúrgica do tumor e/ou a utilização de quimio e radioterapia para destruição das células tumorais. Entretanto, esses procedimentos podem levar a recidivas e a falta de seletividade culmina no desenvolvimento de efeitos adversos durante o tratamento (MAEDA; KHATAMI, 2018). O estudo de modificações nos mAbs permitiu a delimitação de alvos específicos, e a conjugação com compostos citotóxicos, toxinas ou radioisótopos produzindo imunocombinados, levando a um aumento na atividade antitumoral (GAN et al., 2017).

Os mAbs podem atuar por mecanismos diferentes para produzir o efeito terapêutico desejado. Um desses mecanismo é a neutralização do receptor, levando ao fim da cascata de sinalização, como exemplo de mAbs e os receptores aos quais se ligam temos: Cetuximabe - EGFR, Trastuzumabe - HER2, Rituxumabe - CD20, Ramucirube - VEGF-R2, entre outros (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

A citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) consiste na capacidade dos anticorpos específicos direcionarem as células efetoras do sistema imunológico, como as células NK, até as células tumorais. As células imunes uma vez ativadas levam a morte das células neoplásicas através da liberação de citocinas (LO NIGRO et al., 2019; SCOTT; WOLCHOK; OLD, 2012). Anticorpos originalmente conhecidos por neutralizarem receptores, como o caso do Cetuximabe – EGFR, mostraram possuir um mecanismo terapêutico adicional via ADCC (KURAI et al., 2007).

Os mAbs podem ainda bloquear a função dos receptores inibitórios como CTLA-4 (Ipilimumabe), PD-1 (Nivolumabe, Pembrolizumabe), LAG-3, TIM-3, BTLA e VISTA que são expressos na membrana das células do sistema imune, como visualizado na Figura 05. Esses receptores quando ligados a ligantes presentes na superfície das células tumorais inibem a função imune e suprimem a atividade de células T, células B e/ou de células NK (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018). Os mAbs também podem ser desenhados para ativar moléculas coestimuladoras como OX40 (Anti-OX40), ICOS (Anti-ICOS), 4-1BB (Urelumabe), GITR (Anti-GITR) e CD40 (Anti-CD40) presentes nas células imune. Entretanto, apesar do sucesso de algumas dessas moléculas nas fases clínicas de estudo, o mAb TGN1412 (Anti-CD28) levou a inflamação sistêmica severa em pacientes saudáveis durante a fase 1 de teste (FRADET et al., 2019).

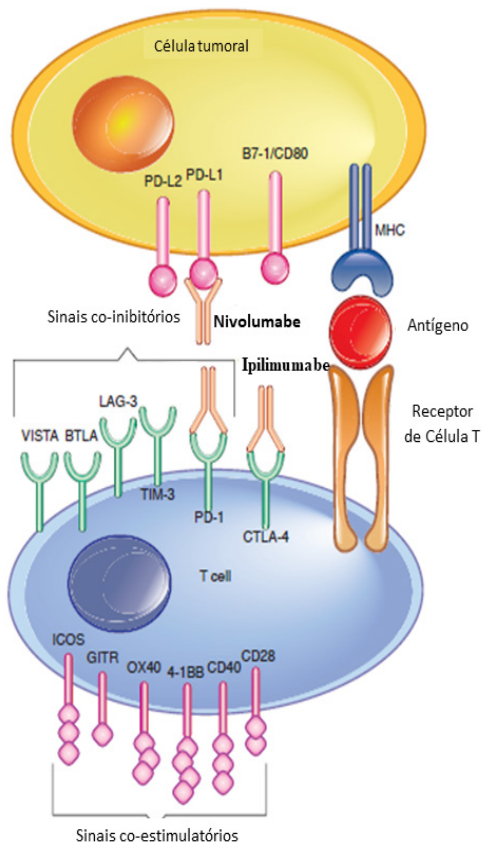


Figura 05 – Mecanismos de regulação imune por mAbs no câncer. A ativação de células T depende de dois sinais. O primeiro sinal ocorre quando o receptor da célula T se liga ao antígeno apresentado pelo complexo de histocompatibilidade (MHC) I ou II. O segundo co-estimulatório se inicia quando CD28 se liga a B7-1/CD80 ou a B7-2/CD86. A ativação desses sinais leva a ativação das células T e a sua proliferação. Os mAbs podem ser modificados tanto para ativar moléculas co-estimulatórias (ICOS, GITR, OX40, 4-1BB, CD40, CD28) como para inibir reguladores negativos (CTLA-4 e PD-1) de células imunes, levando assim a ativação de células efetoras contra as células tumorais.

Fonte: Adaptada de HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018.

3.2 Doenças autoimunes

Originalmente as doenças autoimunes são tratadas com medicamentos imunossupressores que geram diminuição na resposta imune de maneira não específica. A utilização desses medicamentos por um longo período pode levar a uma série de efeitos adversos. Com base nisso, estudos de caracterização de vias de sinalização imune permitiram o desenvolvimento de terapias baseadas nos mAbs (BERGER; SHANKAR; VAFI, 2002; HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

O TNF- α é uma citocina expressa por macrófagos ativados, linfócitos e outros tipos celulares em estágios iniciais do processo imune inflamatório (HORIUCHI et al., 2010). Em síndromes autoimunes como a doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatoide e artrite psoriática o desenvolvimento de anticorpos monoclonais inibidores de TNF- α como o Infliximabe (Figura 06-A), Adalimumabe e Golimumabe demonstraram elevado sucesso no tratamento, em alguns casos como do Golimumabe foi verificado quando combinado com o metotrexato inibe a produção de proteínas pro-inflamatórias e a ativação de células T, tendo assim um sinergismo no seu efeito imunomodulador (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018).

Interleucinas (IL) são citocinas que tem papel na diferenciação e ativação do sistema imune, dessa forma, são alvos específicos dos mAbs como Canakinumabe (IL-1), Dacizumabe (IL-2), Tocilizumabe (IL-6) (Figura 06-B), Ustekinumabe (IL-12 e IL-23), Secukinumabe (IL-17) e os Guselkumabe e Tidarizumabe (IL-23). Esses têm sido utilizados em esquemas de tratamento para doenças autoimunes como doença de Crohn, artrite reumatoide, psoríase entre outras (SANDBORN et al., 2012).

Os linfócitos B têm a função de produzir anticorpos contra infecções, além disso, agem como células apresentadoras de antígenos ativando outras células do sistema imune, como as células T. Essa ativação leva a produção de citocinas como interleucinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- α) (HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018). A diminuição específica da atividade das células B têm sido associadas com a melhora clínica de pacientes portadores de doenças autoimunes. Como visualizado na Figura 06-C abaixo, o mAb Belimumabe têm a capacidade de se ligar ao estimulador de linfócitos B (BLyS) impedindo sua ligação ao receptor e prevenindo a estimulação imune desse tipo celular, estudos demonstraram o sucesso do tratamento com esse mAb para a terapia dos lúpus eritematoso sistêmico (ENGEL et al., 2011).

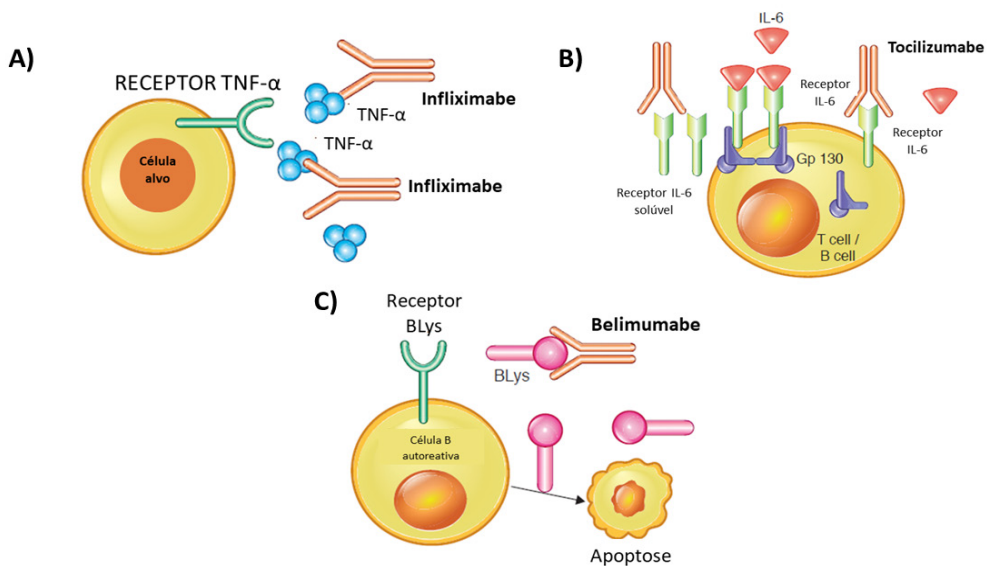


Figura 06 – Mecanismos de ação dos mAbs em doenças autoimunes. A) Infiximabe neutraliza a citocina TNF- α solúvel, inibindo sua ligação ao receptor e seu efeito biológico. B) O Tocilizumabe se liga ao receptor de interleucina IL-6 na superfície celular e/ou no receptor solúvel inibindo a ativação da cascata imune subsequente. C) O mAb Belimumabe se liga aos estimulador solúvel de linfócitos B (Blys) e inibe sua sinalização celular.

Fonte: Adaptada de HAFEEZ; GAN; SCOTT, 2018.

3.3 Asma

A asma pode ser caracterizada como uma doença na qual ocorre a inflamação das vias aéreas e hiperatividade brônquica, levando a limitação do fluxo de ar e obstrução das vias aéreas (STEPHENSON, 2017). Os pacientes portadores de asma podem ser divididos em dois grupos principais: pacientes com asma do tipo 2 e pacientes com asma não-tipo 2, sendo a inflamação eosinofílica uma das características do tipo 2 (WOODRUFF et al., 2009). O tratamento da asma se baseia no controle dos sintomas, na redução dos riscos de futuras exacerbações e, em casos de crise severa, na utilização de corticoides inalatórios (EDRIS et al., 2019; LAI et al., 2009). Pacientes asmáticos que apresentam aumento na concentração de células T auxiliares (Th2) apresentam boa resposta a utilização de corticoides inalatórios. Entretanto, um subgrupo desses pacientes necessita de dosagens muito altas desses imunomoduladores, ou ainda, apresentam sintomas persistentes mesmo com o uso regular de medicação (COWAN et al., 2010; FAHY, 2015).

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias com a utilização de mAbs com alvo em vias inflamatórias específicas tem demonstrando sucesso, principalmente no tratamento da asma do tipo 2 (COWAN et al., 2010; FLOOD-PAGE et al., 2007). Como visualizado na Figura 07, o bloqueio de citocinas como a linfopietina estromal tímica (TSLP) expressa por

células epiteliais, de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13) e/ou dos seus receptores em células do sistema imune e do músculo liso de células das vias aéreas, assim como da imunoglobulina E (IgE) que tem papel na reação exacerbada em doenças alérgicas ajudam a diminuir a hiperatividade do sistema imune frente a alérgenos ambientais, mostrando assim a possibilidade dessas terapias para o manejo e tratamento de pacientes com asma do tipo 2 (EDRIS et al., 2019; STEPHENSON, 2017).

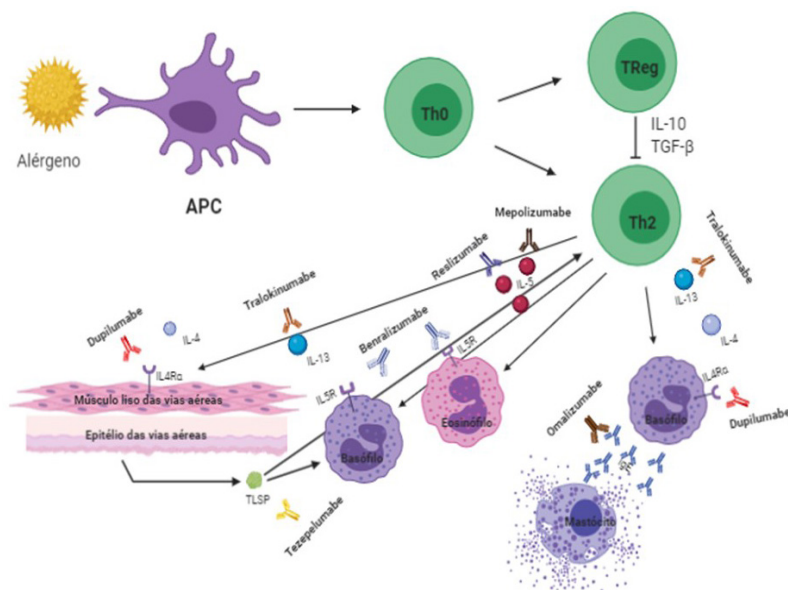


Figura 07 – Mecanismos de ação dos mAbs na asma do tipo 2. Os mAbs podem se ligar de maneira específica a citocinas como TSLP, interleucinas impedindo sua ligação a receptores e assim evitando a cascata de inflamação característica do processo alérgico asmático. Esses também podem se ligar a receptores presentes em células do músculo liso das vias aéreas e em células efectoras do sistema imune (Basófilos, eosinófilos, mastócitos) e a IgE. APC: Célula apresentadora de antígenos; Th: Linfócito T helper (auxiliar); T Reg: Linfócito T regulador; IL: Interleucina; TSLP: Linfopoietina estromal tímica; IL5R: receptor de IL-5; IL4Rα: Receptor de IL4α; IgE: Imunoglobulina E.

Fonte: Adaptada de STEPHENSON, 2017.

4 | TRABALHOS RECENTES E PERSPECTIVAS

A imunoterapia é um campo da medicina que evoluiu rapidamente e o número de anticorpos monoclonais aprovados para uso tem crescido nos últimos anos (KIMIZ-GEBOLOGLU; GULCE-IZ; BIRAY-AVCI, 2018). Atualmente, existem cerca de 110 estudos em andamento que implementam conjugados anticorpo-droga no tratamento de múltiplas malignidades. Ensaios clínicos promissores realizados nos últimos tempos justificaram a

importância da imunoterapia frente a futuros tratamentos de câncer (WOLSKA-WASHER; ROBAK, 2019).

No final do ano de 2019 surgiu uma doença infecciosa chamada COVID-19 (SARS-CoV-2), causada pelo novo coronavírus. Os anticorpos neutralizantes de coronavírus visam principalmente as glicoproteínas de pico trimérico (S) localizados na superfície viral. A proteína S possui 2 subunidades (S1 A-D e S2), onde a subunidade S1 é o foco dos anticorpos neutralizantes. A interação com o receptor é conhecida por desencadear alterações conformacionais irreversíveis nas proteínas S de SARS-CoV-2 (WANG et al., 2020).

A entrada de SARS-CoV-2 na célula é mediada pela ligação da proteína S em seu receptor, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Um dos principais objetivos da vacina e das terapias em desenvolvimento é gerar anticorpos que impeçam a entrada de SARS-CoV-2 nas células, bloqueando a ligação de ECA2 com o domínio de ligação ao receptor (LEE et al., 2020).

O anticorpo 47D11 estudado por Wang et al. (2020), mostra que ele se liga a células que expressam a proteína S, tendo como alvo a subunidade S1. Seus achados demonstram que 47D11 neutraliza SARS-CoV e SARS-CoV-2 por meio de um mecanismo ainda desconhecido. Anticorpos neutralizantes podem alterar o curso da infecção no hospedeiro, levando a eliminação do vírus ou protegendo o hospedeiro não infectado que é exposto ao vírus. Portanto, o anticorpo 47D11 sozinho ou em combinação oferece o potencial para prevenir ou mesmo tratar COVID-19.

Um potencial obstáculo para vacinas baseadas em anticorpos como terapia é o risco de exacerbar a gravidade da COVID-19 via realce dependente de anticorpos. Esse realce pode aumentar a gravidade de múltiplas infecções virais, incluindo infecções respiratórias. As preocupações com a segurança das vacinas SARS-CoV-2 foram inicialmente alimentadas por estudos em camundongos que mostraram imunopatologias aprimoradas e doenças respiratórias intensificadas (LEE et al., 2020).

A representação esquemática presente no trabalho de Shanmugaraj e colaboradores (2020), mostra a representação da proteína S do envelope de SARS-CoV-2 que se liga ao receptor ECA2 no hospedeiro. Ligação essa que medeia a fusão da membrana e inicia o ciclo de vida do vírus, onde na presença do anticorpo a ligação não ocorre (Figura 08).

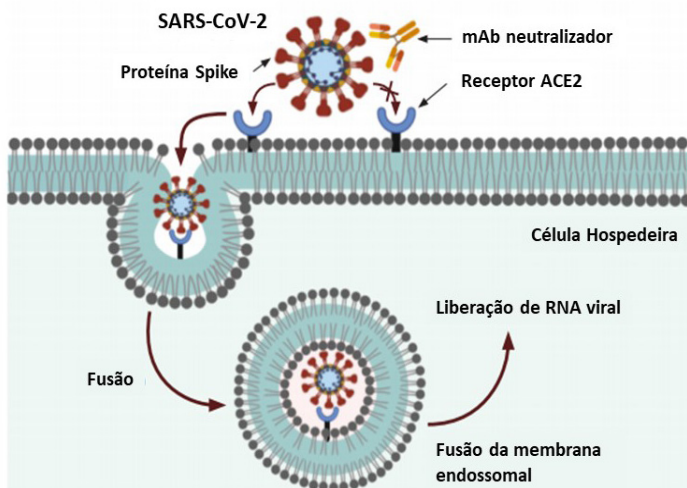


Figura 08 – Ligação e ciclo viral do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.

Fonte: Adaptada de SHANMUGARAJ et al., 2020.

Embora vários anticorpos monoclonais mostrem resultado promissores na neutralização de SARS-CoV e SARS-CoV-2, a produção em larga escala de anticorpos monoclonais ainda é um processo oneroso e demorado, o que pondera a aplicação clínica do anticorpo monoclonal, especialmente anticorpos monoclonais contra patógenos emergentes. Visando um tratamento com sequências já conhecidas, as sequências de anticorpos monoclonais que são eficazes contra SARS-CoV poderiam ser testadas contra SARS-CoV-2. O recente avanço nas plataformas de produção de proteínas terapêuticas poderia tornar a produção de anticorpos monoclonais em uma produção de menor custo de produção e mais acessível (SHANMUGARAJ et al., 2020).

5 | CONCLUSÃO

Diante dos avanços observados com as pesquisas com anticorpos monoclonais, podemos concluir que esses possuem resultados promissores devido sua especificidade com o receptor alvo. Desta forma, esta tecnologia vem sendo utilizada para tratamento de vários tipos de cânceres, doenças autoimunes, asma e nas terapias antivirais, citando a mais atual COVID-19, onde vários testes estão sendo realizados com a finalidade de tratar a doença sem exacerbar os sintomas do paciente. A sua produção em larga escala é um processo oneroso e demorado, o que pondera sua aplicação clínica contra patógenos emergentes como SARS-CoV-2, mas a sua utilização para o tratamento de câncer e outras patologias é algo promissor e viável, mostrando a importância de continuar os estudos em andamento, assim como, realizar novos estudos quanto ao uso desses anticorpos em

outros esquemas de tratamento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que possibilitaram a realização desse estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

BERGER, M.; SHANKAR, V.; VAFAI, A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 324, n. 1, p. 14–30, jul. 2002.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. (EDS.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. Tradução: Augusto Langeloh. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

BUSS, N. A. et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 615–622, out. 2012a.

BUSS, N. A. P. S. et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 615–622, out. 2012b.

COELHO, J. T. A. **Anticorpos monoclonais**. masterThesis—[s.l.] [s.n.], 2014.

COWAN, D. C. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 384–390, maio 2010.

DELVES, P. J. et al. **Fundamentos de Imunologia**. 13ª edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

DREWE, E.; POWELL, R. J. Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. **Journal of Clinical Pathology**, v. 55, n. 2, p. 81–85, fev. 2002.

ECKER, D. M.; JONES, S. D.; LEVINE, H. L. The therapeutic monoclonal antibody market. **mAbs**, v. 7, n. 1, p. 9–14, 2 jan. 2015.

EDRIS, A. et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. **Respiratory Research**, v. 20, n. 1, p. 179, 8 ago. 2019.

ENGEL, P. et al. Therapeutic Targeting of B Cells for Rheumatic Autoimmune Diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p. 127–156, 1 mar. 2011.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57–65, jan. 2015.

FLOOD-PAGE, P. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 11, p. 1062–1071, 1 dez. 2007.

FRADET, Y. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 30, n. 6, p. 970–976, 01 2019.

GAN, H. K. et al. Antibody–drug conjugates in glioblastoma therapy: the right drugs to the right cells. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 11, p. 695–707, nov. 2017.

GAO, Y. et al. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays. **Journal of Immunoassay & Immunochemistry**, v. 39, n. 4, p. 351–364, 2018.

GEMMETE, J. J.; MUKHERJI, S. K. Trastuzumab (Herceptin). **American Journal of Neuroradiology**, v. 32, n. 8, p. 1373–1374, 1 set. 2011.

GRILO, A. L.; MANTALARIS, A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. **Trends in Biotechnology**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 1 jan. 2019.

HAFEEZ, U.; GAN, H. K.; SCOTT, A. M. Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. **Current Opinion in Pharmacology, • Cancer • Immunomodulation**. v. 41, p. 114–121, 1 ago. 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.

HORIUCHI, T. et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 7, p. 1215–1228, jul. 2010.

KAPLON, H. et al. Antibodies to watch in 2020. **mAbs**, v. 12, n. 1, p. 1703531, dez. 2020.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KIMIZ-GEBOLOGLU, I.; GULCE-IZ, S.; BIRAY-AVCI, C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. **Molecular Biology Reports**, v. 45, n. 6, p. 2935–2940, dez. 2018.

KURAI, J. et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Cetuximab against Lung Cancer Cell Lines. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 5, p. 1552–1561, 1 mar. 2007.

LAI, C. K. W. et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 64, n. 6, p. 476–483, jun. 2009.

LEE, W. S. et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 10, p. 1185–1191, out. 2020.

LO NIGRO, C. et al. NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 5, mar. 2019.

LU, R.-M. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, p. 1, 2 jan. 2020.

MAEDA, H.; KHATAMI, M. Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors: poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, 1 mar. 2018.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 9ª edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

SANDBORN, W. J. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 16, p. 1519–1528, 2012.

SCOTT, A. M.; WOLCHOK, J. D.; OLD, L. J. Antibody therapy of cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 4, p. 278–287, abr. 2012.

SHANMUGARAJ, B. et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 38, n. 1, p. 10–18, mar. 2020.

STEPHENSON, L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 6, p. 250–257, nov. 2017.

STROHL, W. R.; STROHL, L. M. **Therapeutic Antibody Engineering: Current and Future Advances Driving the Strongest Growth Area in the Pharmaceutical Industry**. [s.l.] Elsevier, 2012. v. 11

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. The Brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 12, 2018.

WANG, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 2251, 4 maio 2020.

Wikipédia. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Emil_Adolf_von_Behring&oldid=57064772>. Acesso em: 6 fev. 2021.

WISEMAN, A. C. Immunosuppressive Medications. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 13 jul. 2015.

WOLSKA-WASHER, A.; ROBAK, T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. **Drug Safety**, v. 42, n. 2, p. 295–314, fev. 2019.

WOODRUFF, P. G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 5, p. 388–395, 1 set. 2009.

CAPÍTULO 4

ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DE PESSOAS QUE SOFRERAM VIOLÊNCIA SEXUAL NA VIDA ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 05/02/2021

Rafael da Silva Pereira Lima

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/6418833087449281>

Fernanda Garcia Varga de Sobral

Instituto de Psicologia da Universidade Presbiteriana Mackenzie
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/3813163294587040>

Tamara Melnik

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/6986710571229801>

Marco de Tubino Scanavino

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
São Paulo - SP
<http://lattes.cnpq.br/0164156685942238>

RESUMO: O objetivo desta pesquisa foi investigar a prevalência de transtorno mental em vítimas de, ao menos, um episódio de violência sexual (VS) na vida adulta. A busca ocorreu no SciELO, PubMed, EMBASE e PsycINFO e envolveu todos os idiomas e anos. Estudos elegíveis utilizaram os critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos

Mentais (DSM) ou da Classificação Internacional de Doenças (CID) para investigar a presença de transtorno mental em vítimas adultas de VS. Estudos focados em Violência por Parceiro Íntimo e/ou vítimas menores de 18 anos foram excluídos. A qualidade metodológica desses estudos foi avaliada com auxílio de ferramenta apropriada e adaptada. Seis estudos, totalizando 1.236 participantes foram incluídos na revisão. A maioria tem desenho transversal. O tamanho das amostras variou entre 39 até 669 participantes; a maioria teve menos de 150 participantes; quatro estudos apresentaram uma amostra totalmente do sexo feminino, enquanto os outros dois tiveram uma amostra com ambos os sexos. Cinco artigos apresentaram prevalência variada de Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) (6,1% - 94,4%, n=244). Dois estudos reportaram prevalência de depressão (22,2% - 77,9%, n=88). Somente um estudo reportou prevalência de fobia social (77,9%, n=46) e disfunção sexual (22%, n=13). A correlação entre VS e ideação suicida foi reportada por dois. A maioria dos artigos apresenta um baixo risco de viés, enquanto dois estudos foram classificados com alto risco de viés. É possível concluir que são escassos os dados sobre prevalência dos transtornos mentais em vítimas adultas de VS. A variação das prevalências de TEPT deve-se às limitações metodológicas. São necessários estudos com método apropriado para suprir esta carência.

PALAVRAS-CHAVE: Violência sexual, abuso sexual, estupro e psiquiatri*.

PSYCHOPATHOLOGICAL ASPECTS OF PEOPLE WHO HAVE SUFFERED SEXUAL VIOLENCE IN ADULTHOOD: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: This research aimed to investigate the prevalences of psychiatric diagnosis in victims who have had at least one episode of sexual violence (SV) in adulthood. The search occurred in four different scientific databases: SciELO, PubMed, EMBASE and PsycINFO. There was no restriction in terms of language or year of publication. Eligible studies used the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or the International Classification of Diseases (ICD) to investigate the presence of mental disorder in adult victims of SV. Studies which focused on Intimate Partner Violence and/or victims under 18 were excluded. The methodological quality of these studies was assessed with the aid of an appropriate and adapted tool. Six studies, totalling 1,236 participants were included in the review. Most of them have a cross-sectional design. The sample sizes ranged from 39 to 669 participants; the majority had less than 150 participants; four studies presented a sample entirely of women, while the other two had a sample with both genders. Five articles showed a variant prevalence of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) (6.1% - 94.4%, n = 244). Two studies reported a prevalence of depression (22.2% - 77.9%, n = 88). Only one study reported a prevalence of social phobia (77.9%, n = 46) and sexual dysfunction (22%, n = 13). The correlation between SV and suicidal ideation was reported by two. Most articles have a low risk of bias, while two studies were classified as having a high risk of bias. Data on the prevalence of mental disorders in adult victims of SV are scarce. The variation in PTSD prevalence is due to methodological limitations. Studies with an appropriate method are needed to bridge this gap.

KEYWORDS: Sex offenses (MeSH Major Topic), rape and psychiatry*.

1 | INTRODUÇÃO

Violência Sexual é qualquer ato, tentativa, comentário e insinuação de caráter sexual que não tenha sido desejada ou consentida pela vítima, independente da relação que o agressor tenha com esta. (Heise & Garcia-Moreno. 2002; Jewkes, Sen & Garcia-Moreno. 2002). A maior parte das vítimas é constituída por meninas e mulheres, e o agressor é geralmente um sujeito do sexo masculino com alguma relação de proximidade com a vítima. (Dartnall et al 2013).

De acordo com o estudo multipaíses da Organização Mundial de Saúde sobre saúde da mulher e violência doméstica contra mulher, a violência sexual praticada por um parceiro em algum momento na vida até os 49 anos de idade foi relatado por 6-59% das entrevistadas; e a violência sexual praticada por um não parceiro a qualquer momento após os 15 anos e até os 49 anos de idade foi relatada por 0,3-11,5% das entrevistadas (Garcia-Moreno et al., 2005).

A Violência do Parceiro Íntimo difere da violência sexual pois ela obrigatoriamente acontece dentro de uma relação íntima, constituída por danos físicos, sexuais e/ou psicológicos, incluindo atos de agressão física, coerção sexual, abuso psicológico e comportamentos controladores (Heise & Garcia-Moreno. 2002; Jewkes, Sen & Garcia-

Moreno. 2002). Também foi definida como qualquer incidente de comportamento abusivo, ameaçador, de caráter sexual, físico, financeiro e/ou emocional, praticado por um parceiro íntimo durante ou após a relação (Abramsky, et al 2011). Altas taxas de pensamento ou tentativa de suicídio foram reportadas por mulheres que já sofreram violência do parceiro íntimo pelo menos uma vez. (Ellsberg, et al 2011).

Os quatro tipos de violência frequentemente perpetrados contra mulheres são: violência física do parceiro íntimo, estupro, perseguição e violência sexual. Para as mulheres expostas aos três ou quatro tipos de violência relatados, a incidência de transtornos mentais em um estudo baseado na população (n=4451) (Australia, 2007) foi a seguinte: 77,3% (OR, 10,06; IC 95%, 5,85-17,30) para transtornos de ansiedade; 52,5% (OR, 3,59; IC 95%, 2,31-5,60) para transtorno de humor; 47,1% (OR, 5,61; IC 95%, 3,46-9,10) para transtorno do uso de substância; 56,2% (OR, 15,90; IC 95%, 8,32-30,20) para TEPT; 89,4% (OR, 11,00; IC 95%, 5,46-22,17) para qualquer transtorno mental; 34,7% (OR, 14,80; IC 95%, 6,89-31,60) para tentativas de suicídio. (Rees S, et al 2011). Infelizmente, os dados são reportados de modo consolidado sem discriminar a prevalência específica relativa a cada tipo de violência.

A violência sexual, em específico, acarreta diversos prejuízos à saúde mental e sequelas comportamentais. As questões psiquiátricas frequentemente associadas à violência sexual são, em ordem de maior frequência de estudos: Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT), Transtorno Depressivo Maior (TDM), e Transtorno por Uso de Substâncias (TPUS). (Walsh, et al 2012). De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (APA), TEPT requer a vivência direta ou testemunhar pessoalmente ou saber que o evento traumático ocorre com um familiar ou amigos próximo ou ser exposto de forma repetida a um evento concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, com posterior presença de um ou mais sintomas intrusivos relacionados ao evento: sonhos, lembranças, reações dissociativas, sofrimento psicológico intenso ou reações fisiológicas quando exposto a um estímulo, interno ou externo, que remete à situação. Além disso, há uma evitação persistente de estímulos associados ao evento, bem como alterações negativas cognitivas ou de humor, alterações marcantes na excitação e na reatividade associadas ao evento traumático, entre outros. (APA, 2013).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizado pela presença de cinco ou mais sintomas, dentre um total de nove listados (p.ex. sensação de perda de energia, alterações do padrão do sono), sendo pelo menos um deles humor depressivo ou perda de interesse ou prazer. Eles precisam estar presentes ao mesmo tempo, por um período mínimo de duas semanas, representando uma mudança em relação ao funcionamento anterior. Além disso, esses sintomas devem causar um sofrimento clínico significativo ou um prejuízo social, sem estarem relacionados a um efeito de uso de substâncias ou outra condição médica. (APA, 2013). O Transtorno por Uso de Substâncias tem uma característica essencial que consiste na presença de um agrupamento de sintomas

cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando o uso de uma substância, apesar dos problemas significativos que decorrem deste uso. (APA, 2013).

Infelizmente, a maioria dos estudos que investigam os desfechos psiquiátricos em vítimas de violência sexual incluem amostras de pessoas que sofreram violência sexual e ou violência por parceiro íntimo e que sofreram violência sexual antes ou depois dos 18 anos de idade (Clum et al., 2000; Ilabaca et al., 2015; Thurston et al., 2018). Embora o fenômeno da violência seja altamente relevante seja qual for o tipo de violência perpetrada e a idade da vítima, os dados acerca dos potenciais impactos na saúde mental de vítimas exclusivamente de violência sexual e ocorrida na vida adulta são escassos na literatura. Dentre os mais graves desfechos psiquiátricos de vítimas de violência sexual estão o suicídio e o TEPT, este último com potencial impacto na vida funcional das vítimas. Nesse sentido, se faz necessário revisar a literatura acerca da prevalência dos principais diagnósticos psiquiátricos em pessoas que sofreram exclusivamente violência sexual na vida adulta. O dado favorecerá estimar a proporção do problema e poderá influenciar políticas públicas de cuidados para tais pessoas. Por isso, então, resolvemos desenvolver uma revisão sistemática dos diagnósticos psiquiátricos em vítimas de violência sexual na vida adulta.

2 | OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar a prevalência de diagnóstico psiquiátrico, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), relatado na literatura científica como consequência de um ou mais episódios de agressão sexual na idade adulta.

3 | MÉTODO

Este estudo seguiu as recomendações de relatórios para revisões sistemáticas, conforme descrito em PRISMA (2015).

3.1 Critérios para considerar estudos para esta revisão

Como o objetivo desta revisão é levantar a prevalência de transtornos psiquiátricos em vítimas de violência sexual na idade adulta, todos os tipos de desenhos de estudo poderiam ser incluídos, desde que estivessem fornecendo tais dados. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação do estudo, com o objetivo de cobrir um grande escopo.

Os critérios de inclusão foram compostos com os seguintes aspectos: estudos informando a ocorrência de transtornos psiquiátricos após a exposição à violência sexual na idade adulta, e avaliação psiquiátrica com base em ferramentas validadas presentes no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou Classificação

Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID).

Os critérios de exclusão foram: indivíduos menores de 18 anos; participantes adultos que sofreram violência sexual exclusivamente antes dos 18 anos de idade; Violência por Parceiro Íntimo; ferramentas para avaliação psiquiátrica que não foram baseadas no CID ou DSM; falta de diagnóstico psiquiátrico relatado; sintomatologia como o único desfecho relatado.

3.2 Métodos de busca para identificação de estudos

A busca ocorreu em quatro bases de dados científicos diferentes: SciELO, PubMed, EMBASE e PsycINFO. As palavras-chave foram *violência sexual*, *abuso sexual*, *estupro e psiquiatria**, excluindo *criança*, *adolescen** e *violência por parceiro íntimo*. Foram encontrados 2.621 artigos no resultado total da pesquisa. Dois pesquisadores independentes avaliaram, de acordo com os critérios de elegibilidade, cada um desses artigos com base em informações contidas em seus títulos e resumos. Aqueles considerados possíveis de inclusão foram adicionados ao Mendeley. Em seguida, ambos os pesquisadores compararam as listas de estudos pré-selecionados. Aqueles incluídos pelos dois pesquisadores passaram para a fase de extração de dados, enquanto os dissonantes foram discutidos até um acordo. Se o desacordo persistiu, um terceiro pesquisador foi consultado. Uma lista com 84 estudos em comum foi alcançada, e os artigos foram objeto de leitura pelos pesquisadores.

A Ficha de Extração de Dados Cochrane para Estudos de Intervenção (Cochrane, 2019) foi adaptada para estudos observacionais, uma vez que os dados referentes à intervenção não são relevantes para esta revisão. Cada artigo, ao ser lido, foi avaliado com a ajuda desta ficha. Três de seus itens iniciais foram responsáveis por decidir se o estudo atendia ou não aos critérios de elegibilidade desta revisão. Se sim, o documento era completamente preenchido com os dados deste artigo. O primeiro item aborda as características dos participantes (p.ex. violência sexual sofrida após os 18 anos, ausência de histórico de violência por parceiro íntimo). O segundo item foi sobre o tipo de intervenção (para fins desta revisão, intervenção foi considerada como as ferramentas utilizadas na avaliação psiquiátrica, deveriam ser instrumentos baseados no DSM ou CID). E o terceiro item considerou o resultado relatado pelo estudo (p.ex. prevalência de TEPT). Somente se o artigo atendesse aos critérios de elegibilidade nos três itens, o arquivo seria preenchido completamente e incluído nesta revisão.

A análise de extração de dados também foi feita em pares. O pesquisador A incluiu sete artigos enquanto o pesquisador B incluiu seis, embora apenas cinco desses estudos incluídos foram consenso. Os outros três foram avaliados por um terceiro pesquisador, que incluiu um e excluiu os outros dois. É possível verificar o processo de busca bibliográfica no fluxograma a seguir (Figura 1).

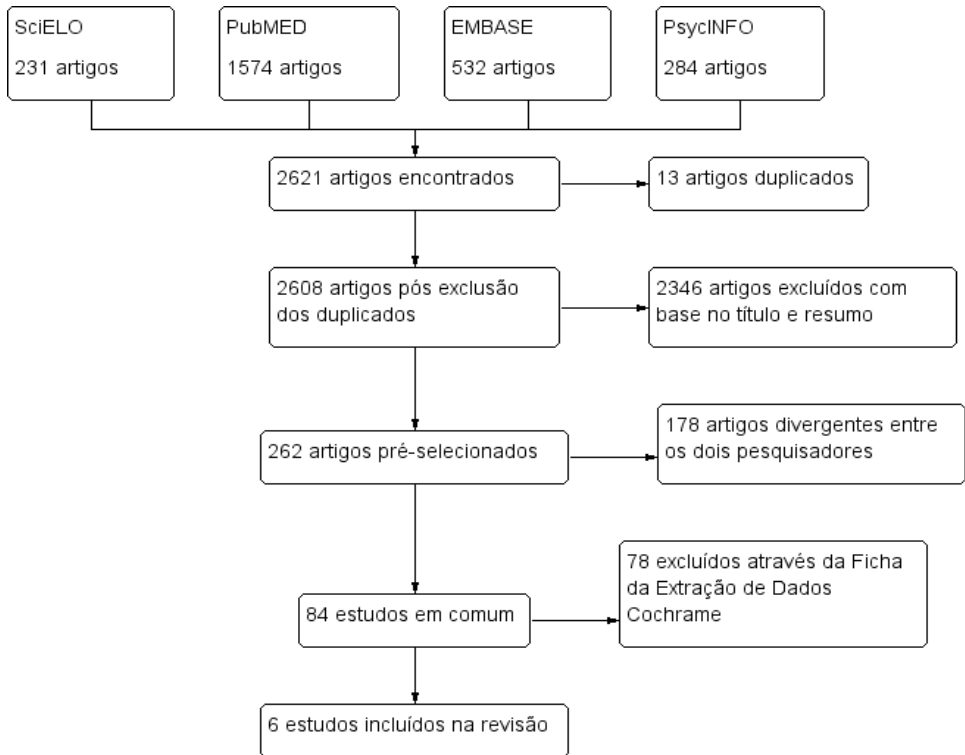


Figura 1: fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.

3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Ambos os pesquisadores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando o *checklist* proposto pelas ferramentas de revisão sistemática para avaliação da qualidade e susceptibilidade a viés em estudos observacionais (Sanderson, Tatt, & Higgins, 2007). Iremos avaliar quatro itens de cada estudo incluído: (1) adequação dos métodos usados para seleção dos participantes ou existência explícita de definições para critérios de inclusão ou exclusão; (2) uso de métodos apropriados para medida de variáveis de desfecho; (3) fontes de viés relacionados ao desenho do estudo (adequação dos métodos descritos para lidar com qualquer especificidade nos problemas de desenho, como viés de memória ou viés de entrevistador), (4) métodos estatísticos reportados pelos autores.

Foi atribuído zero ou 1 ponto para cada um desses critérios. Estudos com 3 ou 4 pontos são classificados como “baixo risco de viés”. Aqueles com pontuação 0, 1 ou 2 serão classificados como “alto risco de viés” (Sanderson, 2007). A nota final de cada investigador foi comparada, e discordâncias foram discutidas até que o consenso fosse alcançado. Uma nota final, então, foi atribuída a cada estudo, como é possível verificar na Tabela 1. Em caso de discordância persistente, um terceiro avaliador foi convidado a tomar a decisão final.

3.4 Coleta de dados e análise estatística

Foram incluídos estudos que coletaram informações sobre o diagnóstico psiquiátrico como consequência de uma agressão sexual usando ferramentas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) ou o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). A coleta de dados em cada estudo poderia ter sido realizada por entrevistas pessoais ou por telefone, além de questionário escrito ou virtual (baseado na Internet). Devido a heterogeneidade entre os estudos não foi feita análise estatística por ocasião deste relatório.

4 | RESULTADOS

Seis estudos (Himmelfarb, Yaeger, & Mintz, 2006; Kang, Dalager, Mahan, & Ishii, 2005; Lončar, Medved, Jovanović, & Hotujac, 2006; Möller, Söndergaard, & Helström, 2017; Monteith, Menefee, Forster, & Bahraini, 2016; Oyola, Guardiola, Carvajal, & Torre, 2017), totalizando 1.236 participantes, contemplaram os critérios de seleção e foram incluídos na revisão.

A Tabela 1 apresenta as características principais dos seis estudos incluídos. A maioria ($n=5$) é composta por estudos de desenho transversal. Metade dos estudos foi publicada em 2016 (1) ou 2017 (2), enquanto a outra metade foi publicada em 2005 (1) ou 2006 (2). Os artigos foram conduzidos em quatro países diferentes, em sua maioria países desenvolvidos: EUA (3), Croácia (1), Espanha (1) e Suécia (1). O tamanho das amostras de cada estudo variou entre 39 até 669 participantes; a maioria (66.7%, $n=4$) teve menos de 150 participantes; quatro estudos (Himmelfarb, Yaeger, & Mintz, 2006; Lončar, Medved, Jovanović, & Hotujac, 2006; Möller, Söndergaard, & Helström, 2017; Oyola, Guardiola, Carvajal, & Torre, 2017) apresentaram uma amostra totalmente do sexo feminino, enquanto os outros dois (Kang, Dalager, Mahan, & Ishii, 2005; Monteith, Menefee, Forster, & Bahraini, 2016) tiveram uma amostra com ambos os sexos.

Além disso, é possível verificar a nota atribuída para cada estudo incluído, referente à qualidade metodológica. A maioria dos artigos (Himmelfarb et al., 2006; Kang et al., 2005; Möller et al., 2017; Monteith et al., 2016) apresenta um baixo risco de viés, enquanto dois estudos (Lončar et al., 2006; Oyola et al., 2017) foram classificados com alto risco de viés.

<i>Autores, ano</i>	<i>País</i>	<i>Desenho do estudo</i>	<i>Participantes</i>	<i>Qualidade metodológica</i>
Himmelfarb et al., 2006	EUA	Transversal	127 mulheres	3
Kang et al., 2005	EUA	Transversal	669 homens e mulheres	4
Lončar et al., 2006	Croácia	Transversal	59 mulheres	1
Lozano Oyola et al., 2017	Espanha	Transversal	44 mulheres	2
Möller et al., 2017	Suécia	Cohorte prospectivo	298 mulheres	3
Monteith et al., 2016	EUA	Transversal	39 homens e mulheres	3

Nota: 3 ou 4 = “baixo risco de viés”, 0, 1 ou 2 = “alto risco de viés”

Tabela 1: Características gerais dos estudos incluídos.

A tabela 2 representa os diagnósticos reportados pelos artigos incluídos. Cinco (Himmelfarb et al., 2006; Kang et al., 2005; Lončar et al., 2006; Möller et al., 2017; Oyola et al., 2017) dos seis artigos incluídos apresentaram Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) como consequência de um abuso sexual ocorrido após os dezoito anos, somando um total de 244 participantes. Dois estudos (Lončar et al., 2006; Möller et al., 2017) reportaram depressão como consequência do abuso sexual, totalizando 88 participantes. Somente um estudo (Lončar et al., 2006) reportou também, como consequência da violência sexual, os diagnósticos de fobia social e disfunção sexual

<i>Diagnóstico psiquiátrico</i>	<i>Estudos</i>	<i>Número de participantes com o diagnóstico n(%)</i>
TEPT	(Himmelfarb et al., 2006);	74 (58,26)
	(Kang et al., 2005);	41 (6,13)
	(Lončar et al., 2006);	15 (25,42)
	(Lozano Oyola et al., 2017)	72 (38,09)
	(Möller et al., 2017);	42 (94,4)
Depressão	(Lončar et al., 2006);	46 (77,96)
	(Möller et al., 2017)	42 (22,22)
Fobia Social	(Lončar et al., 2006)	46 (77,96)
Disfunções sexuais	(Lončar et al., 2006)	13 (22,03)

Tabela 2: Diagnósticos psiquiátricos reportados por 1197 participantes.

O estudo de Lozano Oyola (2017) também apresentou os resultados referentes às subescalas da Escala de gravidade dos sintomas do transtorno do estresse pós-traumático, elaborada em função dos critérios diagnósticos presentes no DSM-IV e DSM-IV-TR. 88,9% das mulheres com mais de 20 anos ultrapassaram a nota de corte para o sintoma de reexperimentação, enquanto 72,2% e 94,4% das mulheres com mais de 20 anos atingiram a nota de corte para os sintomas de evitação e ativação, respectivamente.

Möller (2017) descreve em seu estudo as correlações entre uma resposta de imobilidade tônica durante o episódio de estupro e as consequências psicopatológicas. A avaliação psiquiátrica das mulheres duas semanas após a violência sexual mostra que 93% das vítimas com imobilidade tônica apresentaram Transtorno do Estresse Agudo, frente a apenas 65,6% das mulheres que não apresentaram imobilidade tônica. Além disso, 52,1% das vítimas com imobilidade tônica foram avaliadas com depressão grave, frente a apenas 26,9% das participantes sem a resposta de imobilidade tônica. A avaliação após seis meses do trauma sexual indicou que 51,2% das mulheres com imobilidade tônica apresentaram diagnóstico de TEPT, enquanto 27,6% das que não apresentaram imobilidade tônica desenvolveram a patologia. 33,7% e 13,6% das participantes com e sem a resposta de imobilidade tônica, respectivamente, fecharam critério para depressão grave.

A correlação entre violência sexual e ideação suicida foi reportada por dois estudos (Lončar et al., 2006; Monteith et al., 2016). No estudo de Monteith (2016) está descrita a associação de três diferentes abordagens do assédio sexual com ideação suicida, a partir de uma análise de regressão linear. Tentativas indesejadas de carícias, bem como tentativas indesejadas de relação sexual, apresentaram cada uma, independentemente, 58% de probabilidade de apresentar ideação suicida. Já em casos de estupro, a chance de apresentar ideação suicida era de 66%. No estudo de Lončar (2006), 25 mulheres apresentaram ideação ou tentativa de suicídio imediatamente após o(s) episódio(s) de estupro, apesar de não ser possível distinguir, neste caso, quantas dessas mulheres sofreram a violência sexual até um ano antes de completarem os dezoito anos.

5 | DISCUSSÃO

Dois estudos (Kang et al., 2005; Monteith et al., 2016) tiveram uma porcentagem consideravelmente maior de sujeitos do sexo masculino na amostra - superior a 80% em ambos os artigos, em comparação à porcentagem de participantes do sexo feminino. Das amostras mistas, é interessante notar que no estudo de Kang (2005), das 336 mulheres com diagnóstico de TEPT, 9,5% referiram um abuso sexual e 43,8% referiram a experiência combinada de abuso sexual e assédio sexual no ambiente de trabalho (*sexual harassment*). Enquanto isso, dos 1045 homens diagnosticados com TEPT, 0,9% referiu um abuso sexual e 2,7% referiu a experiência de abuso e assédio sexual. Esses dados abrem margem para refletir sobre a possibilidade de indivíduos do sexo masculino apresentarem uma menor

prevalência de diagnóstico de transtorno do estresse pós-traumático em virtude de um ou mais episódios de violência sexual.

Quanto aos quatro artigos (Himmelfarb et al., 2006; Lončar et al., 2006; Möller et al., 2017; Oyola et al., 2017) que são compostos exclusivamente por participantes do sexo feminino, todos foram desenvolvidos em organizações ou programas voltados para atendimento de violência sexual contra mulheres, especificamente. É sabido que as mulheres são as vítimas mais frequentes de abuso sexual, segundo a National Intimate Partner and Sexual Violence Survey (NISVIS), uma em cada cinco mulheres são vítimas de violência sexual, contra um em cada setenta e um homens nos Estados Unidos (Black, 2010). Porém, os dados analisados nesta revisão indicam que talvez haja uma menor quantidade de estudos com ênfase nas consequências da violência sexual em vítimas do sexo masculino.

Quatro (Himmelfarb et al., 2006; Kang et al., 2005; Lončar et al., 2006; Monteith et al., 2016) dos seis estudos incluídos nesta revisão utilizaram dados referentes a uma amostra composta por militares ou veteranos (Himmelfarb et al., 2006; Kang et al., 2005; Monteith et al., 2016), ou por vítimas de crimes de guerra (Lončar et al., 2006). No estudo de Monteith (2016), as vítimas de abuso sexual são militares que compareceram a missões em conflitos recentes, enquanto o estudo de Kang (2005) foi composto por uma amostra de militares veteranos da Guerra do Golfo. Himmelfarb (2006) relatou as consequências psiquiátricas de vítimas que sofreram abuso sexual quatro tempos de vida diferentes: infância (até 16 anos); pré-militar (a partir de 16 anos até ingressar nas forças armadas); período de serviço militar; e período após o serviço militar. Somente foi possível considerar os resultados referentes aos dois últimos períodos relatados, a fim de garantir que a vítima tivesse sofrido o abuso após completar 18 anos, conforme exige os critérios de elegibilidade desta revisão. O estudo de Lončar (2006) reporta dados referentes a uma amostra de vítimas de violência sexual sofrida durante a guerra entre Bósnia e Herzegovina e Croácia. É necessário levar em consideração, portanto, que a maior parte dos estudos analisados utiliza participantes que, muito provavelmente, foram expostos a outros traumas para além da violência sexual. Logo, este pode ser um fator de impacto na saúde mental da vítima, e não há como garantir que os diagnósticos psiquiátricos relatados foram exclusivamente consequência do(s) episódio(s) de agressão sexual. Além desta limitação na revisão, é necessário explicitar que o critério de elegibilidade referente à idade dos sujeitos no momento da violência sexual foi um importante critério de exclusão, dado que muitos artigos focam em experiências de abuso sexual infantil, ou têm como critério de inclusão vítimas em idade a partir da adolescência. Mesmo quando o estudo exigia ser maior de dezoito anos como critério de inclusão, muitas vezes a idade em que o abuso ocorreu não era explicitada, impossibilitando a inclusão nesta revisão.

Por outro lado, ter sofrido a violência sexual na vida adulta é uma das forças desta revisão já que a maioria dos estudos sobre violência sexual aborda casos de assédio antes

dos dezoito anos de idade. Além disso, permitir que houvesse estudos com participantes do sexo masculino também se mostra um diferencial, já que muitos estudos sobre abuso sexual focam em vítimas do gênero feminino. Não ter restrição de idioma, nem restrição quanto à data de publicação dos artigos durante a busca permitiu que esta revisão tivesse um grande alcance, aumentando as possibilidades e diversidades de estudos para proporcionar uma análise mais ampla do assunto. Por fim, é relevante notar que a última revisão sistemática sobre este tema, com critérios de elegibilidade semelhantes, ocorreu há dez anos (Chen, 2010). Logo, esta revisão se torna pertinente e necessária para contribuir com os estudos na área de saúde mental e violência sexual.

6 | CONCLUSÃO

Ao se revisar estudos sobre a prevalência de transtornos psiquiátricos em vítimas de violência sexual na vida adulta se observou haver uma escassez de estudos com metodologia apropriada. Dentre os estudos incluídos se observa elevadas prevalências de TEPT em ambos os gêneros, mas com diferenças importantes entre os gêneros e mesmo no mesmo gênero, provavelmente em decorrência de limitações metodológicas. Esta revisão, portanto, conclui a relevância de futuros estudos sistemáticos para melhor avaliar o aspecto da prevalência da morbidade em saúde mental neste segmento.

REFERÊNCIAS

Abramsky, et al. (2011): **What factors are associated with recent intimate partner violence?** findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. BMC Public Health.

American Psychiatric Association. (1994). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** (4th ed.). Washington, DC: Author.

American Psychiatric Association (2002). **DSM-IV-TR: Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais**. 4.a ed. revisada. Madrid: Masson.

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

Black M.C., Basile K.C., Breiding M.J., Smith S.G., Walters M.L., Merrick M.T., Chen J., Stevens M.R. (2010) **The National Intimate Partner and Sexual Violence Survey** (NISVS).

Chen, L. P., Murad, M. H., Paras, M. L., Colbenson, K. M., Sattler, A. L., Goranson, E. N., Elamin, M. B., Seime, R. J., Shinozaki, G., Prokop, L. J., & Zirakzadeh, A. (2010). **Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis**. *Mayo Clinic proceedings*, 85(7), 618–629. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0583>

Clum, G. A., Calhoun, K. S., & Kimerling, R. (2000). **Associations among symptoms of depression and posttraumatic stress disorder and self-reported health in sexually assaulted women**. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(10), 671–678. <https://doi.org/10.1097/00005053-200010000-00005>

Coles J, Dartnall E, Astbury J. (2013) “**Preventing the pain**” when working with family and sexual violence in primary care. *Int J Fam Med* [Internet]. [cited 2014 Aug 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600345/>

Ellsberg, et al. (2011). **BMC Public Health**. 2011 Feb 16;11:109. doi: 10.1186/1471-2458-11-109

Galvão, Tais Freire, Pansani, Thais de Souza Andrade, & Harrad, David. (2015). **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

Garcia-Moreno C, et al. (2005). **WHO Multi-Country study on women’s health and domestic violence against women**. Geneva, World Health Organization.

Heise L, Garcia-Moreno C (2002). **Violence by intimate partners**. In: Krug EG et al., eds. *World report on violence and health*, pp. 87–121. Geneva, World Health Organization.

Himmelfarb, N., Yaeger, D., & Mintz, J. (2006). **Posttraumatic stress disorder in female veterans with military and civilian sexual trauma**. *Journal of traumatic stress*, 19(6), 837–846. <https://doi.org/10.1002/jts.20163>

llabaca, P., Fuertes, A., & Orgaz, B. (2014). **Impacto de la Coerción Sexual en la Salud Mental y Actitud Hacia la Sexualidad: Un Estudio Comparativo Entre Bolivia, Chile y España**. *Psykhe*, 24(1).

Kang, H., Dalager, N., Mahan, C., & Ishii, E. (2005). **The role of sexual assault on the risk of PTSD among Gulf War veterans**. *Annals of epidemiology*, 15(3), 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.009>

Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). **The measurement of observer agreement for categorical data**. *Biometrics*, 33(1), 159–174.

Li T, Higgins JPT, Deeks JJ (editors). Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0** (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Loncar, M., Medved, V., Jovanović, N., & Hotujac, L. (2006). **Psychological consequences of rape on women in 1991-1995 war in Croatia and Bosnia and Herzegovina**. *Croatian medical journal*, 47(1), 67–75.

Lozano Oyola, J F, Gómez de Terreros Guardiola, M., Avilés Carvajal, I., & Sepúlveda García de la Torre, A.. (2017). **Sintomatología del trastorno de estrés posttraumático en una muestra de mujeres víctimas de violencia sexual**. *Cuadernos de Medicina Forense*, 23(3-4), 82-91. Recuperado en 15 de agosto de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062017000200082&lng=es&tling=es.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5 / [American Psychiatric Association ; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2014.

Möller, A., Söndergaard, H. P., & Helström, L. (2017). **Tonic immobility during sexual assault - a common reaction predicting post-traumatic stress disorder and severe depression.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(8), 932–938. <https://doi.org/10.1111/aogs.13174>

Monteith, L. L., Menefee, D. S., Forster, J. E., & Bahraini, N. H. (2016). **A Closer Examination of Sexual Trauma During Deployment: Not all Sexual Traumas are Associated with Suicidal Ideation.** *Suicide & life-threatening behavior*, 46(1), 46–54. <https://doi.org/10.1111/sltb.12171>

Rees S, et al. **JAMA.** (2011). Aug 3;306(5):513-21. doi: 10.1001/jama.2011.1098.

Sanderson, S., Tatt, I. D., & Higgins, J. P. (2007). **Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography.** *International Journal of Epidemiology*, 36(3), 666–676. doi:10.1093/ije/dym018

Thurston, R. C., Chang, Y., Matthews, K. A., von Känel, R., & Koenen, K. (2019). **Association of Sexual Harassment and Sexual Assault With Midlife Women’s Mental and Physical Health.** *JAMA internal medicine*, 179(1), 48–53. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4886>

Walsh K, Danielson CK, McCauley JL, Saunders BE, Kilpatrick DG, Resnick HS (2012). **National prevalence of PTSD among sexually revictimized adolescent, college, and adult women.** 69:935–942. *Archives of General Psychiatry*.

WHO: **Putting women’s safety first: ethical and safety recommendations for research on domestic violence against women.** Geneva: World Health Organization; 1999.

AVALIAÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NO BRASIL, ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2018

Data de aceite: 03/05/2021

Victor de Lima Lacerda

João Pessoa

Felipe Xavier Camargo

João Pessoa

RESUMO: Introdução: A hepatite B é causada por um vírus da família HepaDNA e tem como principal forma de transmissão o contato com fluidos corporais. Sua infecção é considerada um problema de saúde pública no Brasil. Apesar desse contexto, espera-se que a existência de vacinação contra o vírus, bem como a conscientização dos principais grupos de riscos (profissionais de saúde, usuários de drogas intravenosas, promiscuidade e pacientes em hemodiálise) tenham impactado positivamente a taxa de incidência da doença nos últimos anos no país. A análise desse dado epidemiológico é essencial para avaliar a eficácia das estratégias já propostas no país. **Objetivos:** Observar e descrever a taxa de incidência da hepatite B no Brasil, durante os últimos 10 e analisar o seu comportamento ao longo desse período.

Metodologia: Foram analisadas as taxas de incidência de hepatite B, publicadas pelo Ministério da Saúde, através da Secretária de Vigilância em Saúde, em seu Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do ano de 2009 a 2018. **Resultados:** A observação desses dados revela que a incidência da hepatite B variou entre 8,7 a 6,7 casos por 100.000 habitantes, durante

o período estudado. A maior taxa ocorreu no ano de 2011, e o menor, no ano de 2018. Além disso, a incidência da doença no Brasil se encontra em queda desde o ano de 2012. **Conclusão:** Apesar do declínio identificado nos últimos anos na taxa de incidência da hepatite B no Brasil, os números ainda são superiores aos de localidades com maior Índice de Desenvolvimento Humano, a exemplo de Estados Unidos e o continente Europeu. Além disso, deve-se considerar na análise de dados a existência de casos não notificados. Sendo assim, o reforço e continuidade das medidas de prevenção à infecção, como campanhas de vacinação e identificação e conscientização dos grupos de risco se fazem imperativo na redução da taxa para os anos seguintes.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite B; Epidemiologia; Incidência.

ABSTRACT: Introduction: Hepatitis B is caused by a virus of the HepaDNA family and its main form of transmission is contact with body fluids. Its infection is considered a public health problem in Brazil. Despite this context, it is expected that the existence of vaccination against the virus, as well as awareness of the main risk groups (health professionals, intravenous drug users, promiscuity and hemodialysis patients) have positively impacted the disease incidence rate in recent years in the country. The analysis of this epidemiological data is essential to assess the effectiveness of the strategies already proposed in the country. **Objectives:** To observe and describe the incidence rate of hepatitis B in Brazil, during the last 10 years and to analyze its behavior over that period. **Methodology:** Hepatitis B incidence

rates, published by the Ministry of Health, through the Health Surveillance Secretary in its Department of Chronic Conditions and Sexually Transmitted Infections, from 2009 to 2018, were analyzed. **Results:** Observation of these data reveals that the incidence of hepatitis B varied between 8.7 to 6.7 cases per 100,000 inhabitants, during the studied period. The highest rate occurred in 2011, and the lowest, in 2018. In addition, the incidence of the disease in Brazil has been declining since 2012. **Conclusion:** Despite the decline identified in recent years in the incidence rate of hepatitis B in Brazil, the numbers are still higher than in places with a higher Human Development Index, such as the United States and the European continent. In addition, the existence of unreported cases should be considered in the data analysis. Therefore, the reinforcement and continuity of infection prevention measures, such as vaccination campaigns and the identification and awareness of groups at risk, are imperative in reducing the rate for the following years.

KEYWORDS: Hepatitis B; Epidemiology; Incidence.

INTRODUÇÃO

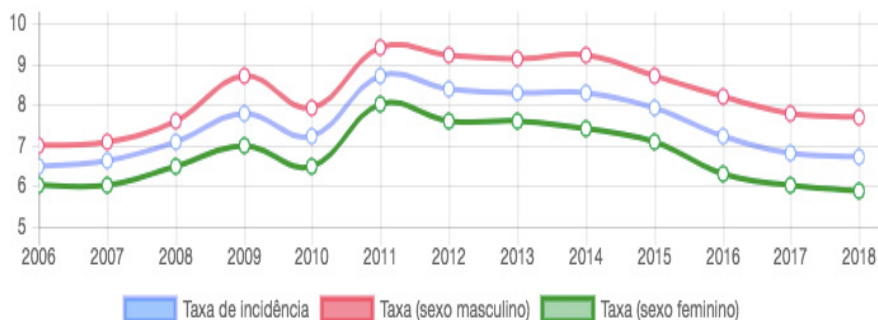
Hepatite é uma inflamação do fígado causada principalmente por fatores tóxicos, autoimunes ou ainda infecciosos, destacando-se a etiologia viral. Dentre as doenças virais, uma das mais comuns é a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB). Sabe-se que a hepatite B apresenta grande relevância mundial e consiste em um problema de saúde pública, não só por ser responsável por elevadas taxas de incidência e prevalência em vários países, mas também por apresentar alta morbimortalidade, visto que é um importante fator de risco para o desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. A transmissão da doença se dá por via parenteral, sexual ou vertical. Apesar de qualquer indivíduo poder ser infectado pelo VHB, profissionais da área de saúde, comunicantes domiciliares de portadores da hepatite B, pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, politransfundidos, pacientes em regime de hemodiálise, usuários de drogas injetáveis, pessoas reclusas em presídios, profissionais do sexo e população indígena são considerados grupos de risco à aquisição da doença. Acredita-se que a identificação e conscientização desses grupos vulneráveis, bem como a existência de vacinação contra a doença tenham impactado positivamente a incidência de hepatite B no Brasil. Esse trabalho tem como objetivo avaliar as taxas de incidência de hepatite B no Brasil, durante os últimos 10 anos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo analisou as taxas de incidência de hepatite B no Brasil, durante os anos de 2009 a 2018, através dos dados publicados pelo Ministério de Saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde, em seu departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

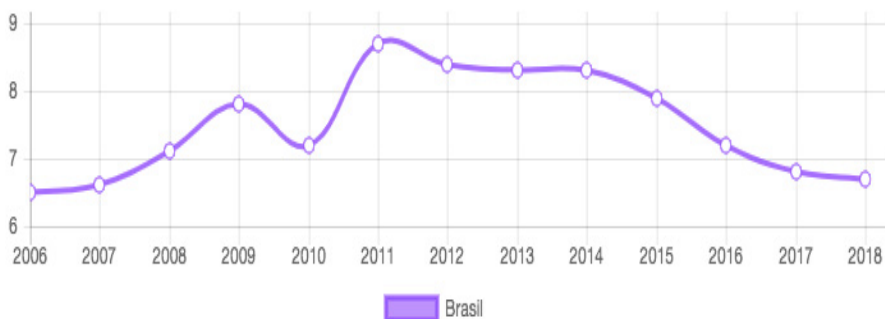
RESULTADOS

Durante os anos de 2009 e 2018, foram registrados um total de 154.169 casos de hepatite B. A incidência da doença durante o período estudado variou entre 8,7 a 6,7 casos por 100 mil habitantes. A maior taxa ocorreu no ano de 2011, enquanto a menor foi vista em 2018. Além disso, ainda é observado que a incidência dessa infecção vem reduzindo desde o ano de 2012.



Taxas de incidência de hepatite B (por 100.000 hab.) por sexo e ano da notificação, 2006-2018.

Fonte: BRASIL, 2018



Taxas de incidência de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo local e ano da notificação, 2006-2018.

Fonte: BRASIL, 2018

A análise da taxa de incidência de hepatite B por sexo e ano da notificação revela ainda que, nos últimos 10 anos, esse indicador epidemiológico se mostrou maior no sexo masculino quando comparado ao feminino.

CONCLUSÃO

Apesar do declínio da incidência da hepatite B no Brasil nos últimos anos, esses valores ainda são superiores a locais com maior IDH, como Estados Unidos e países europeus. Além disso, deve-se considerar na análise desses dados a existência de subnotificação. Sendo assim, o reforço e continuidade das medidas de prevenção à infecção, como campanhas de vacinação e identificação e conscientização dos grupos de risco se fazem imperativo na redução da taxa para os anos seguintes.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **INDICADORES E DADOS BÁSICOS DAS HEPATITES NOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://indicadoreshepatites.aids.gov.br/>. Acesso em: 15 nov. 2019.

MARTINS, MAÍSA MÔNICA FLORES; VERAS, RENATA MEIRA; COSTA, ELIANA AUXILIADORA MAGALHÃES. Hepatite B no Município de Salvador, Bahia, Brasil: Padrão Epidemiológico e Associação das Variáveis Sociodemográficas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 189-196, 2016.

SILVA, Anne Caroline Luz Grütner da et al. . Incidência e mortalidade por hepatite B, de 2001 a 2009: uma comparação entre o Brasil, Santa Catarina e Florianópolis. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro , v. 21, n. 1, p. 34-39, Mar. 2013 .

CAPÍTULO 6

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS E LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE GOIANO: ANÁLISE DE 10 ANOS

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Leana Ferreira Crispim

Faculdade Morgana Potrich (FAMP),
Departamento de Patologia
Mineiros – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-0613-0004>

Anna Karollinna Pimenta de Paula

Faculdade Morgana Potrich (FAMP),
Acadêmica de Medicina
Mineiros – Goiás
<https://orcid.org/0000-0003-0197-9647>

Marília Carneiro Viana

Faculdade Morgana Potrich (FAMP),
Acadêmica de Medicina
Mineiros – Goiás
<https://orcid.org/0000-0003-4659-6711>

Érica Rezende Pereira

Faculdade Morgana Potrich (FAMP),
Departamento de Patologia
Mineiros – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-0725-6143>

Severino Correia do Prado Neto

Faculdade Morgana Potrich (FAMP),
Departamento de Reumatologia
Mineiros – Goiás

RESUMO: A endoscopia gastrointestinal com aquisição de amostras do tecido é essencial não só para o diagnóstico e tratamento de várias doenças do sistema digestivo, como também

para o rastreio e estadiamento de neoplasias. O objetivo do estudo foi realizar uma análise epidemiológica das neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas gastrointestinais, diagnosticados através de biópsia em um município localizado na região sudoeste do estado de Goiás num período de dez anos (2010 a 2019). A metodologia de pesquisa foi transversal, retrospectivo e descritivo, com busca de dados em laudos de biópsias realizadas em esôfago, estômago e intestinos no período de 2010 a 2019. Os dados foram coletados no período de Julho a Setembro de 2020, armazenados em um banco de dados informatizado e submetidos à análise estatística descritiva. Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, resultou-se em uma amostra total de 321 laudos analisados, dos quais 50% foram de neoplasias malignas, 37,1% de neoplasias benignas e apenas 9,0% de lesões pré-malignas. Mais de 60% da amostra foi oriunda do intestino grosso, com alta prevalência de adenoma e adenocarcinoma, seguido do estômago (22,7%), dos quais mais de 90% foram de adenocarcinoma e, por fim o esôfago, com alta prevalência do Barrett. Como esperado o intestino delgado exibiu baixa prevalência de lesões cancerizáveis, neoplasias benignas e malignas. Então, concluiu-se que há um número expressivo de neoplasias benignas, malignas e com potencial de malignização na cidade e, possivelmente na região. Verifica-se a necessidade do fortalecimento de medidas educativas, preventivas e estratégias de rastreamentos dessas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Trato gastrointestinal. Biópsia. Câncer.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF NEOPLASMS AND PRE-MALIGNANT GASTROINTESTINAL TRACT LESIONS IN A MUNICIPALITY OF GOIÁS' SOUTHWEST: A 10 YEARS ANALYSIS

ABSTRACT: The gastrointestinal endoscopy with tissue sample acquisition is not important only for the diagnosis and treatment of many digestive diseases but also for the screening staging of neoplasms. The objective of the study was to carry out an epidemiological analysis of the benign and malignant neoplasms and gastrointestinal premalignant lesions, diagnosed by biopsy in a city located in the southwest region of the Goiás state over a period of 10 years (2010 to 2019). The research methodology was cross-sectional, retrospective and descriptive study with search for data in biopsy reports performed in the esophagus, stomach and intestines among 2010 to 2019. Data were collected from July to September 2020, stored in a computerized database and submitted to descriptive statistical analysis. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total sample of 321 reports were analysed resulted, 50% of which were malignant neoplasms, 37.1% benign neoplasms and only 9% were premalignant lesions. More than 60% of the sample came from large intestine, with high prevalence of adenoma and adenocarcinoma, followed by the stomach(22.7%), which more than 90% were adenocarcinoma and, finally, the esophagus with Barrett's high prevalence. As expected, the small intestine showed low prevalence of cancerous lesions and benign and malignant neoplasms. So, it was concluded that there is a significant number of benign, malignant and potentially malignant neoplasms in the city and possibly in that state region. There is a need to strengthen educational and preventive measures and screening strategies for these diseases. **KEYWORDS:** Gastrointestinal tract. Biopsy. Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal (TGI) é um tubo oco, que inicia na cavidade oral e se estende para esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e ânus. Cada um desses órgãos possui funções específicas, que se completam e se integram, com o objetivo de regular a ingestão, processar e absorver os nutrientes ingeridos (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2016), prover o abastecimento contínuo do corpo com água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes (GUYTON, HALL, 2017) além da participação no sistema imunológico através dos intestinos (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2016).

A endoscopia gastrointestinal com aquisição de amostras do tecido é essencial não só para o diagnóstico e tratamento de várias doenças do sistema digestivo (PEIXOTO, SILVA, PEREIRA, 2016), como também para o rastreamento e estadiamento de neoplasias (COELHO, 2009). Por isso, é considerada fundamental para a avaliação de algumas doenças, como o câncer, permanecendo como o padrão-ouro para o diagnóstico (SHEPHERD, VALORI, 2014).

A biópsia pode ser um meio diagnóstico utilizado em várias regiões do TGI, incluindo o esôfago e o estômago. No esôfago a sua indicação limita-se às complicações das doenças associadas, já a de estômago se dá por meio da gastroscopia que permite avaliar

a mucosa desta região além de poder retirar múltiplos fragmentos de tecido, de modo dirigido (ZATERKA, EISIG, 2016). No caso específico dos tumores gastrointestinais, na maioria das vezes a biópsia está associada à realização de procedimentos invasivos, como por exemplo, a endoscopia digestiva alta (EDA) no câncer do esôfago e a colonoscopia no câncer do cólon e reto (CCR) (COSTA, 2017).

A EDA com biópsia é um método muito utilizado e recomendado por especialistas, para o diagnóstico e rastreio de doenças, incluindo o câncer (COELHO, 2009; CAETANO et al., 2008). No esôfago, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é extremamente comum, estima-se que aproximadamente 15% da população dos Estados Unidos (PEIXOTO, SILVA, PEREIRA, 2016), e 12% da população brasileira apresentem sintomas típicos da doença, pirose e/ou regurgitação (ZATERKA, EISIG, 2016). E, em média, 10-15% dos pacientes com DRGE desenvolvem o esôfago de Barrett (RIOS et al, 2018), que é um importante fator de risco para o adenocarcinoma (PEIXOTO, SILVA, PEREIRA, 2016; RIOS et al, 2018). Outro tipo de câncer esofágico, muito prevalente no mundo, é o carcinoma de células escamosas (CEC) que quase sempre tem manifestações tardias. Por isso, para melhorar o prognóstico e a escolha de tratamento recomenda-se o diagnóstico precoce feito através da EDA com biópsia (HIGA et al., 2018).

No estômago, o exame histológico é primordial para uma melhor visualização microscópica da mucosa, e é essencial para o diagnóstico de algumas doenças (CAETANO et al., 2008). A gastrite crônica é muito prevalente e pode ser assintomática (MACIEL, 2010; BRASILEIRO FILHO, 2016), a principal etiologia é o *Helicobacter pylori* e pode evoluir para úlcera péptica e câncer gástrico (CG) (PEIXOTO, SILVA, PEREIRA, 2016; BRASILEIRO FILHO, 2016; ÁLVARES et al., 2016). Em mais de 90% dos casos o CG é do tipo adenocarcinoma que se subdivide em intestinal e difuso. O último possui um prognóstico pior (MATOS et al., 2016), é menos comum e pode acontecer sem grandes alterações macroscópicas na mucosa (PEIXOTO, SILVA, PEREIRA, 2016).

As doenças do estômago e do intestino delgado representam aproximadamente 20% de toda a mortalidade relacionada ao TGI, sendo análise histopatológica primordial para a maioria dos diagnósticos (OTUYA et al., 2017). No intestino grosso, as lesões neoplásicas benignas mais comuns são os pólipos, denominados adenomas, os quais têm potencial de evoluir para adenocarcinoma. Ambas as doenças, adenomas e adenocarcinomas colônicos, necessitam de biópsias e, portanto, análise histopatológica para o correto diagnóstico (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Os dados mundiais recentes apontam que, nos homens, houve um milhão de casos novos de CCR, sendo o terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres, com um risco estimado de 26,6/100 mil homens. Para as mulheres, foram 800 mil casos novos, sendo o segundo tumor mais frequente com taxa de incidência de 21,8/100 mil mulheres (BRAY et al., 2018; FERLAY et al, 2019).

A partir do exposto, considerando importância da biópsia nos diagnósticos de

doenças do TGI, principalmente no que diz respeito às neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas, a escassez de pesquisas epidemiológicas sobre essas doenças na região do Sudoeste Goiano; esse trabalho teve por objetivo fazer um levantamento de todos os laudos de biópsias gastrointestinais realizadas nos últimos 10 anos (2000 a 2019) em um município da região (Mineiros-GO). E, então, identificar as neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas de maior acometimento no TGI, associando ao sexo e idade dos indivíduos acometidos.

2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo que foi realizado através do acesso ao banco de dados do único laboratório de anatomia patológica da cidade de Mineiros – GO. O acesso ao banco de dados teve a finalidade de verificar todos os laudos histopatológicos obtidos a partir de biópsia em órgãos do TGI (esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso). A partir de então selecionar todos os diagnósticos de neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas, determinar a sua frequência, gênero e a idade dos indivíduos acometidos.

Foram incluídos no estudo todos os laudo de biópsias esofágicas, gástricas e intestinais emitidas no período de 10 anos (2010 a 2019). Desses, foram excluídos todos aqueles que não eram compatíveis com doenças pré-malignas e malignas e que estavam com informações incompletas, ou seja, ausência de diagnóstico, idade ou gênero.

A coleta dos dados ocorreu no período de Julho a Setembro de 2020 e nos laudos continham as seguintes informações: nome, idade, gênero, médico solicitante, data de realização do exame, descrição histopatológica das doenças e diagnósticos. A priori, também seria analisada a etnia dos indivíduos, porém essa informação não foi encontrada. Para organização dos dados coletadas criou-se uma planilha no Office Excel 2010.

Os registros foram armazenados em um banco informatizado e submetidos à análise estatística descritiva, apresentados por meio de frequência simples e percentuais. Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão V27. A análise descritiva das variáveis contínuas (idade e sexo) foi realizada por meio das médias e desvio-padrão. As variáveis discretas (diagnósticos de neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas) foram analisadas por meio das frequências absoluta e relativa.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Santa Fé do Sul – FISA/FUNEC sob o parecer número 4.100.882.

3 | RESULTADOS

Visando caracterizar as neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas diagnosticadas a partir de biópsia em órgãos do TGI (esôfago, estômago e intestinos) foram

selecionados um total de 1209 laudos emitidos por um laboratório de anatomia patológica localizado na região sudoeste do estado de Goiás (Mineiros-GO), durante o período de 10 anos (2010 a 2019). Desses, o órgão com maior quantidade de laudos emitidos foi o intestino grosso (n=668), seguido do estômago (n=412), esôfago (n=70) e, por fim intestino delgado (n=59) (Tabela1).

No entanto, após aplicação dos critérios de exclusão foi possível observar que as neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas foram responsáveis por 26,6% (n=321) de todos esses laudos emitidos resultando na amostra estudada (Tabela 1). Desses, um resultado preocupante, é que mais de 50% foram de neoplasias malignas, seguida por 37,1% de neoplasias benignas e apenas 9,0% de lesões pré-malignas (Gráfico 1).

Órgão - TGI	Total n (%)	Excluídos n (%)	Amostra n (%)
Esôfago	70 (100,0)	39 (55,7)	31(44,3)
Estômago	412 (100,0)	339 (82,3)	73 (17,7)
Intestino Delgado	59 (100,0)	54 (91,5)	05 (8,5)
Intestino Grosso	668 (100,0)	456 (68,3)	212 (31,7)
Total	1209 (100,0)	888 (73,4)	321 (26,6)

Nota: TGI - Trato gastrointestinal.

Tabela 1- Total de laudos encontrados e excluídos resultando na amostra analisada, por órgão. Período: 2010 a 2019.

Fonte: autoria própria.

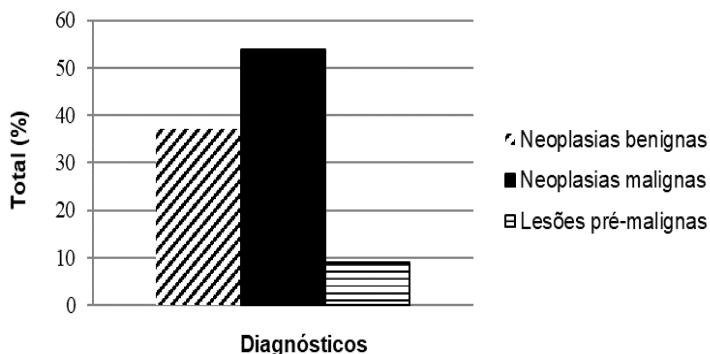


Gráfico 1 - total (%) de neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas diagnosticadas por biópsia em esôfago, estômago e intestinos. Período: 2010 à 2019.

Ao analisar a Tabela 2 concluiu-se que mais de 60% (n=212) da amostra foi oriunda do intestino grosso, dos quais 51,4% (n=109) e 44,8% (n=95) foram classificados como neoplasias benignas e malignas respectivamente. As principais doenças benignas e malignas no órgão foi o adenoma e o adenocarcinoma respectivamente, ambas não mostraram preferência entre sexo, e acometeram, em média, indivíduos entre a sexta e sétima décadas de vida (Tabela 3).

O estômago foi o segundo órgão de maior acometimento, representando 22,7% (n=73) da amostra. Desses, observou uma quantidade expressiva de doenças malignas, totalizando quase 95,0% (n=68) dos diagnósticos (Tabela 2), sendo todos adenocarcinoma que exibiu maior predileção pelo sexo masculino (78,0%) com idade média de 64,8 anos e desvio padrão (DP) de 12,4 (Tabela 3).

n amostral = 321				
Órgãos	Amostra	Neoplasias Benignas	Neoplasias Malignas	Lesões pré-malignas
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Esôfago	31 (9,7)	04 (12,9)	10 (32,2)	17 (54,8)
Estômago	73 (22,7)	04 (5,5)	68 (93,1)	01 (1,4)
Intestino Delgado	05 (1,6)	02 (40,0)	-	03 (60,0)
Intestino Grosso	212 (66,0)	109 (51,4)	95 (44,8)	08 (3,7)

Tabela 2- Distribuição dos diagnósticos de neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas em esôfago, estômago e intestinos. Período de 10 anos (2010 a 2019).

Fonte: autoria própria.

Já no esôfago, dentre as neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas, observou que mais de 50% (n=17) foram diagnósticos de lesões pré-malignas (Tabela 2), representadas pelo esôfago de Barrett, com predileção pelo sexo feminino (58,8%) e idade média de 37,8 anos (DP= ± 13,7), enquanto que nos homens a idade média foi de 58,8 com DP de ±18,9 (Tabela 3). Dentre as neoplasias malignas, o CEC foi o mais frequente, 19,3% (n=6), com predileção pelo sexo masculino em uma proporção de 2:1. Seguido do adenocarcinoma, 12,9% (n=4), que acometeu exclusivamente homens em idade média de 70,8 anos (Tabela 3).

Como esperado, os diagnósticos de neoplasias benignas, malignas e lesões pré-malignas no intestino delgado foram incomuns, 1,6% da amostra (Tabela 2), representado pelo adenocarcinoma, tumor estromal e tumor carcinoide.

Principais diagnósticos por órgãos	n (%)	Homens			Mulheres		
		n (%)	Idade (\bar{x})	DP	n (%)	Idade (\bar{x})	DP
Esôfago (n=31 - 100%)							
Esôfago de Barrett	17 (54,8)	7 (41,1)	58,8	±18,9	10(58,8)	37,8	±13,7
CEC	6 (19,3)	4 (66,6)	62,0	±10,8	2 (33,3)	63,0	±18,0
Adenocarcinoma	4 (12,9)	4 (100)	70,8	±10,7	-	-	-
Estômago (n= 73 - 100%)							
Adenocarcinoma	68 (93,1)	53(78,0)	64,8	±12,4	15(22,0)	62,4	±14,6
Adenoma	03 (0,72)	2(66,6)	50,5	±23,5	01(33,3)	61,0	± 0,0
I. Grosso (n=212 - 100%)							
Adenoma	103 (48,6)	53(51,4)	58,1	±13,2	50(48,5)	58,7	±18,9
Adenocarcinoma	94 (44,3)	53(56,4)	58,7	±15,8	41(43,6)	63,9	±14,0

Nota: Idade (\bar{x}) - Média de idade; DP - Desvio-padrão; CEC - Carcinoma de células escamosas; I. Grosso- Intestino Grosso.

Tabela 3- Principais diagnósticos em esôfago, estômago e intestino grosso relacionados ao sexo e idade. Período: 2010 a 2019.

Fonte: autoria própria.

4 | DISCUSSÃO

Na população estudada, verificou-se que o intestino grosso foi o órgão de maior acometimento por neoplasias benignas, malignas do TGI, com grande frequência de adenoma e adenocarcinoma. Resultados que ratificam as informações encontradas na literatura, em que o CCR é uma doença muito comum (MELO et al., 2019; BERG et al., 2018; JOHNSON, FLEET, 2013), com a segunda maior prevalência¹⁹ e a terceira maior incidência no mundo (BERG et al., 2018; CARVALHO, 2019). No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, estima-se que no ano de 2020 o CCR seja o segundo tipo mais comum nos homens e nas mulheres com aproximadamente 20.500 novos casos e com taxa de incidência mais elevada nas regiões sudeste e centro-oeste do país (INCA, 2019).

O principal tipo de CCR é o adenocarcinoma (BRASILEIRO FILHO, 2016; CARVALHO, 2019; TORRES NETO et al., 2008), uma doença bastante agressiva com elevado potencial metastático (DE-SOUZA, COSTA-CASAGRANDE, 2018). Como encontrado nesse estudo, é incomum antes dos 40 anos de idade (MELO et al., 2019), tem pico de incidência entre os 60 e 79 anos (ZATERKA, EISIG, 2016) e a distribuição entre homens e mulheres é próxima de 1:1 (REIS, SILVA, COSTA, 2017).

As taxas de incidência do CCR variam entre as diferentes regiões do mundo (BRAY et al., 2018) e têm aumentado muito nos últimos quinze anos. Apesar de ser maior nos países

desenvolvidos (TSOI et al., 2017), alguns estudos mostram que deve ocorrer um aumento de 80% na América Latina até o ano de 2030 (FERLAY et al., 2015). Isso está relacionado a mudanças na prevalência de fatores de risco para a doença, como a alta ingestão de carnes vermelhas e processadas, baixo consumo de frutas e vegetais, obesidade, falta de atividade física, consumo abusivo de álcool e tabagismo (BRASILEIRO FILHO, 2016; ABAR et al., 2017; EAGLEHOUSE et al., 2017; FIOLET et al., 2018, MORRIS et al., 2018). Outro fator muito importante é o envelhecimento populacional decorrente do processo de transição demográfica, isso faz com que até o ano de 2030 o Brasil tenha uma das maiores populações idosa do mundo (SOAR, 2015).

Quando ainda está em fase inicial do seu desenvolvimento, o CCR geralmente não apresenta sintomas, e é por isso que o rastreamento é tão importante (CARVALHO, 2019), pois além de favorecer o diagnóstico precoce leva a um melhor prognóstico. Uma das maneiras de rastrear a doença é através da pesquisa de sangue oculto nas fezes e também da colonoscopia (REIS, SILVA, COSTA, 2017).

Uma grande parte desses cânceres se origina em pólipos colorretais adenomatosos (MELO et al., 2019). Esses adenomas são neoplasias benignas que constituem um local favorável para transformação maligna, no entanto, é um percentual mínimo dessas lesões que vão passar por essa transformação (BRASILEIRO FILHO, 2016; REIS, SILVA, COSTA, 2017; MACENA, BARROS, ANDRADE, 2016). Nesse estudo, foi observada uma alta frequência da doença, sem predileção por sexo e teve acometimento em indivíduos com idade média próxima a 60 anos, dados que ratificam a literatura (BRASILEIRO FILHO, 2016; MACENA, BARROS, ANDRADE, 2016).

Ainda, como resultado dessa pesquisa, o estômago foi o segundo órgão com maior quantidade de diagnósticos, sendo que as lesões malignas representaram quase a totalidade dessa amostra. No Brasil, o câncer CG é um dos tipos de malignidades mais frequentes no TGI, ficando atrás apenas do CCR (DUARTE et al., 2020).

Os CG mais comuns são os epiteliais, dos quais 90 a 95% são adenocarcinoma (BRASILEIRO FILHO, 2016; GONÇALVES et al., 2020) e podem ocorrer em qualquer parte do estômago (GONÇALVES et al., 2020). Possui predileção pelo sexo masculino (MELO et al., 2019; SILVA et al., 2018; ARREGI et al., 2009), sendo a segunda causa de óbitos em homens no mundo (MELO et al., 2019; SILVA et al., 2018). É mais comum acima dos 50 anos, com pico de incidência numa faixa etária entre 60 a 70 anos de idade (INCA, 2019; GONÇALVES et al., 2020; ARREGI et al., 2009), características epidemiológicas que são similares às encontradas nesse estudo.

Dentre os fatores de risco para a doença destaca-se a dieta rica em alimentos defumados e, pobre em frutas e vegetais. Além disso, outros fatores importantes incluem a gastrite crônica, a infecção pela *Helicobacter pylori*, tabagismo, úlceras gástricas, idade avançada, sexo masculino e fatores genéticos (DUARTE et al., 2020; GONÇALVES et al., 2020; SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2018). Na maioria das vezes, os CG são

assintomáticos nas fases iniciais e, por isso, são diagnosticados tardiamente determinando um mal prognóstico (SANTOS et al., 2018).

O câncer esofágico é a terceira neoplasia mais comum do trato digestivo^{39,40} (FELIN et al., 2014; CRUZ et al., 2018). Dessas, assim como no presente estudo, o CEC é o tipo histológico mais comum, com predileção pelo sexo masculino (ZATERKA, EISIG, 2016; BRASILEIRO FILHO, 2016; INCA, 2019; CRUZ et al., 2018).

Na amostra estuda, a maioria dos resultados encontrados no esôfago foram de lesões pré-malignas representadas por esôfago de Barrett, uma lesão que vem da evolução crônica da DRGE quando há presença de metaplasia intestinal na biopsia. É considerada uma lesão precursora do adenocarcinoma esofágico, um câncer que tem alta taxa de mortalidade e por isso a importância de um diagnóstico precoce (BRASILEIRO FILHO, 2016; BERNARDES et al., 2016; ALATRISTA, 2019).

Essa doença mostrou uma predileção pelo sexo feminino, de aproximadamente 3:2, na faixa etária entre 50 e 70 anos de idade, discordando com outros estudos que referem uma maior predileção pelo sexo masculino, mas concordante com a faixa etária de maior acometimento (BRASILEIRO FILHO, 2016; BERNARDES et al., 2016; ALATRISTA, 2019; CARDENAS, 2010; DE SÁ et al., 2010).

O intestino delgado foi o órgão menos acometido por neoplasias benignas, malignas e pré-malignas, representando 1,6% da amostra, e não apresentando nenhuma neoplasia maligna. Esse resultado está em conformidade com a literatura, cujos relatos dizem que as neoplasias no intestino delgado são raras e a maioria é benigna (ZATERKA, EISIG, 2016; BRASILEIRO FILHO, 2016).

5 | CONCLUSÃO

Com exceção do intestino delgado, o esôfago, estômago e intestino grosso são regiões de grande acometimento de neoplasias benignas, malignas ou lesões pré-malignas. Destacando o adenoma e o adenocarcinoma no intestino grosso, adenocarcinoma no estômago e Barrett no esôfago. Concluiu-se que, de uma forma geral, há um número expressivo de neoplasias benignas, malignas e com potencial de malignização na cidade e, possivelmente na região.

Com um perfil demográfico em mudança e um crescente envelhecimento da população em quase todas as sociedades, é inevitável que os cânceres, de uma forma geral, se tornem ainda mais prevalentes e um grande desafio para todos os sistemas de saúde, incluindo àqueles que ocorrem no TGI. Esses dados são de extrema valia para epidemiologistas locais, regionais e formuladores de políticas de saúde, principalmente no que concerne a necessidade do fortalecimento de medidas educativas, preventivas e estratégias de rastreamentos dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- ABAR, L. *et al.* Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. **Eur J Nutr.** London, v. 57, n. 5, p. 1701-1720, oct. 2017.
- ALATRISTA, B.W.C. Prevalencia y factores asociados a esófago de Barret en dos hospitales nivel III-1, Cusco, 2015 - 2018 [tese]. Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad Del Cusco; 2019. 82p.
- ÁLVARES, M.M.D. *et al.* Características da gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori*: aspectos topográficos, doenças associadas e correlação com o status cagA. **J Bras Patol Med Lab.** Rio de Janeiro, v. 42, n.1, p. 51-59, feb. 2006.
- ARREGI, M.M.U. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico das neoplasias de estômago atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no período 2000-2004. **Revista Brasileira de Cancerologia.** Rio de Janeiro, v. 55, n. 2, p. 121-128, fev. 2009.
- BERG, E.M. *et al.* Colorectal adenocarcinoma staging of patients in a public tertiary hospital in the state of Grande do Sul. **J Coloproctol.** Rio de Janeiro, v. 38, n.3, p. 221-226, jul./sept. 2018.
- BERNARDES, C.O. *et al.* Fatores de risco para o esôfago de Barret: um estudo retrospectivo. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde.** Três Corações, v. 14, n. 2, p. 687-695, ago./dez. 2016.
- Brasileiro Filho G. **Bogliolo, Patologia.** 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca Cancer J Clin.** United States, v. 68, n. 6, p. 394-424, nov. 2018.
- CAETANO, A. *et al.* *Helicobacter pylori* e doença péptica. Estudo comparativo de métodos diagnósticos. **Arq Gastroenterol.** São Paulo, v. 45, n. 3, p. 255-257, jul./sept. 2008.
- CARDENAS, G.V. Esôfago de Barrett: prevalencia y factores de riesgo en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” Lima-Perú. **Rev gastroenterol Perú.** Lima, v. 30, n. 4, p. 284-304, set. 2010.
- CARVALHO, T.C. Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2019. 126p.
- COELHO, R.E.R. Adenocarcinoma do esôfago: abordagem diagnóstica e papel da cirurgia no tratamento [dissertação]. Porto: Universidade de Porto; 2009. 16p.
- COSTA, T.R. Papel das biópsias líquidas no cancro esofágico, gástrico, pancreático e colo-retal [dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2017. 55p.
- CRUZ, A.I.B.M.C. *et al.* Perfil dos Pacientes com Câncer de Esôfago Diagnosticados entre 2001 e 2010 no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia.** Rio de Janeiro, v. 64, n. 4, p. 471-477, out./dez. 2018.
- DE SÁ, R.C. *et al.* Incidência comprobatória de esôfago de Barrett (metaplasia) com hipótese de diagnóstico inicial em um laboratório patológico do norte do Paraná. **Braz J of Develop.** Curitiba, v. 6, n. 10, p. 77720-77727, out. 2020.

DE-SOUZA, A.S.C.; COSTA-CASAGRANDE, T.A. Modelos animais de carcinogênese colorretal. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** São Paulo, v. 31, n. 2, p.1-4, 2018.

DUARTE, A.C.S.F. *et al.* Perfil epidemiológico das internações por neoplasia maligna de estômago durante a última década no Brasil. **Braz J of Develop.** Curitiba, v. 6, n. 10, p. 78528-78539, out. 2020.

EAGLEHOUSE, Y.L. *et al.* Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. **Eur J Cancer Prev.** England, v. 26, n. 6, p. 469-475, nov. 2017.

FELIN, F.D. *et al.* O câncer de esôfago sob o enfoque da biologia molecular. **II Congresso Brasileiro de Medicina Hospitalar.** São Paulo, v. 1, n. 5, dez. 2014.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **Int J Cancer.** United States, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, apr. 2019.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer.** United States, v. 136, n. 5, p. e359-e386, mar. 2015.

FIOLET, T. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNetSanté prospective cohort. **BMJ.** England, v. 360, 2018.

GONÇALVES, F.S. *et al.* Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico: revisão integrativa. **PubSaúde.** p. 1-10, jul. 2020.

GUYTON A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HIGA, L.C. *et al.* Diagnóstico precoce de carcinoma esofágico. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa.** São Paulo, v.63, n.3, p.232-234, 2018.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Brasília, DF: Instituto Nacional do Câncer, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em 18 set, 2020.

JOHNSON, R.L.; FLEET, J.C. Animal models of colorectal cancer. **Cancer Metastasis Rev.** v.32 n.1, p. 39-61, 2013.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J. **Robbins e Cotran - Patologia: Bases patológicas das doenças.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MACENA, T.N.S.; BARROS, R.G.; ANDRADE, L.C. Prevalência de adenomas colorretais em pacientes submetidos à colonoscopia na UNACON em Teixeira de Freitas, BA. **Revista Mosaicum.** Bahia, v.12 n.23 p. 91-102, 2016.

MACIEL R.A.R. **Estudo inter e intraobservadores da reprodutibilidade do diagnóstico histológico da gastrite crônica, de acordo com o sistema Sydney atualizado.** 2010. 95f. Tese. (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

MATOS, A.M.P. *et al.* Adenocarcinoma gástrico. **Rev. Pat Tocantins.** Tocantins, v.3,n.3, p.45-52, 2016.

MELO, I.J.R. et al. Colonoscopia: prevenção do câncer colorretal. **Rev Cient HSL**, Bahia, v.3, n.4, p. 218-25, 2019.

MORRIS, J.S. et al. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. **Br J Cancer**. London, v. 118, n. 6, p. 920-29, 2018.

OTUYA, D.O. et al. Non-endoscopic biopsy techniques: a review. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**. London, v.12, n.2 p.109-17, 2017.

PEIXOTO, A.; SILVA, M.; PEREIRA, P. Biopsies in gastrointestinal endoscopy: when and how. **GE Port J Gastroenterol**. United States, v. 23, n.1 p.19-27, 2016.

REIS, J.Q.; SILVA, M.R.S.; COSTA, G.S. Prevenção do câncer colorretal em pacientes assintomáticos. **Revista Uningá Review**. Paraná, v.29, n.3, p.118-22, 2017.

RIOS, N.X. et al. Fatores relacionados à detecção de displasia em pacientes com esôfago de Barrett longo do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Rev Med UFC**. Ceará, v.58, n.2 p.36-40, 2018.

SANTOS, S.S.S. et al. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com câncer gástrico em um hospital de referência. **Braz J Surg Clin Res**. Paraná, v. 23 n.2, p. 24-8, 2018.

SHEPHERD, N.A.; VALORI, R.M. The effective use of gastrointestinal histopathology: guidance for endoscopic biopsy in the gastrointestinal tract. **Frontline Gastroenterol**. London, v.5,n.2, p. 84-7, 2014.

SILVA, P.M.R.; PEDROSA, F.L.F.; DUARTE, Y.S. Análise epidemiológica dos casos de neoplasia maligna de estômago no estado do Paraíba. **Rev. Interdisciplinar em Violência e Saúde**. Paraíba, v. 1, n.1, p. 1-9, 2018.

SOAR C. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em idosos não institucionalizados. **Rev bras geriatr Gerontol**. Rio de Janeiro, v.18, n.2 p.385-95, 2015.

TORRES NETO JR. et al. Estudo demográfico do câncer de cólon e reto no estado de Sergipe. **Rev bras Coloproct**, Rio de Janeiro, v.28, n.2, p. 215-22, 2008.

TSOI, K.K. et al. Aumentos previstos na incidência de câncer colorretal em regiões desenvolvidas e em desenvolvimento, em associação com populações em envelhecimento. **Clin Gastroenterol Hepatol**. v.15, n.6 p. 892-900, 2017.

ZATERKA, S.; EISIG, J. **Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós graduação**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

CAPÍTULO 7

ENDOMETRIOSE: DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 01/04/2021

Marcella Azevedo Fernandes

Graduanda em Farmácia pelo Centro
Universitário Alfredo Nasser
Aparecida de Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6017904484662902>

Sheila Nascimento de Souza Borges

Graduanda em Farmácia pelo Centro
Universitário Alfredo Nasser.
Aparecida de Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7418861476902120>

Aroldo Vieira de Moraes Filho

Prof. Dr. do Instituto de Ciências da Saúde do
Centro Universitário Alfredo Nasser
Aparecida de Goiânia – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0642159645249357>

RESUMO: A endometriose é uma doença crônica, cuja condição consiste em quando o endométrio cresce fora do útero e, por isso, afeta a vida das mulheres. Essa doença é classificada de acordo com as características de suas lesões, bem como localização, associação com as aderências e extensão. As causas variam desde a menstruação retrógrada até a associação com o estilo de vida alimentar. Os sintomas indicativos são dispárea, dismenorria, dor pélvica que pode vir a se tornar crônica, e também a infertilidade. Outros exames além do físico são realizados na busca por diagnóstico como a ultrassonografia transvaginal, e Ressonância Magnética (RM),

embora a videolaparoscopia junto com a biópsia de lesões para análise anatomopatológica seja o padrão ouro. Não existe cura para endometriose, então a dor é o foco do tratamento que pode ser medicamentoso e/ou cirúrgico, que irá seguir de acordo com a necessidade de cada caso, uma vez que o tratamento é individualizado.

PALAVRAS- CHAVE: Dor pélvica. Dismenorria. Infertilidade.

ENDOMETRIOSIS: FROM SYMPTOMS TO TREATMENT

ABSTRACT: Endometriosis is a chronic disease, which the condition consists when the endometrium grows outside of the uterus, and that's why affects women's lives. This disease is classified according to the characteristics of the injuries, location, associating with adhesions and extension. The causes diversify from retrograde menstruation to eating lifestyle. The commonest symptoms are dyspareunia, dysmenorrhoea, pelvic pain which can become chronic, and also infertility. Another exams beyond the physical examination are done in investigation for diagnosis as Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging(MRI), although Laparoscopy with histological confirmation is the gold standard. There is no cure for endometriosis, then the pain is the focus of treatment which can be pharmacological and/or surgical. The treatment will proceed accordingly with the need of each case, seeing that every therapy is personal.

KEYWORDS: Pelvic pain. Dysmenorrhoea. Infertility.

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com Crosera et al. (2010), a endometriose pode ser conceituada como um estado ginecológico ligado à dependência de estrogênio, cujas características foram definidas pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Sua classificação pode ser feita de acordo com a localização de suas lesões em superficial ou peritoneal; endometriose de ovário (contém endometrioma) e endometriose profunda ou infiltrativa (LUSTOSA; ALMEIDA; ROBSON, 2018)

No diagnóstico inicial da endometriose é feita a anamnese dos sintomas clínicos da paciente, que podem ser: dispareunia (ato sexual doloroso), dismenorreia (cólica menstrual), dor crônica na pelve, que pode levar a menstruação irregular e infertilidade (ARYA, SHAW, 2005; WU et al., 2005). Entretanto há pacientes que são assintomáticas (NAP et al., 2004). Algumas pacientes podem apresentar sintomas mais severos como a dispareunia profunda; espessamento dos ligamentos uterossacral e síndrome do cólon irritável. Desse modo, a videolaparoscopia junto com a biópsia das lesões para análise anatomopatológica é o padrão ouro para o diagnóstico da doença (NACUL; SPRITZER, 2010).

Das mulheres diagnosticadas com endometriose, 5 a 25% possuem dificuldade para ovular ou tem ausência de ovulação, 30 a 50% são inférteis, 60 a 70% possuem dor pélvica crônica (D'HOOGHE et al., 2003). O foco para o tratamento da endometriose são a dor e a infertilidade. São utilizados tratamentos farmacológicos e/ou cirúrgicos (MARQUI, 2014).

A endometriose tem comprometido grande número de mulheres em idade reprodutiva (da puberdade à menopausa), e como consequência disso, a população feminina, passa a sofrer transtornos fisiológicos, psíquicos, conjugais e sociais. Diante desses pressupostos teóricos, este estudo tem como objetivo orientar a importância do diagnóstico precoce por meio da sintomatologia e suas complicações.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de artigos nos bancos de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed), e Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na qual foram utilizadas as palavras-chave: Endometriose, Dor pélvica, Causas, Diagnóstico e Tratamento. Trata-se de uma revisão de artigos científicos elaborada com os seguintes passos: seleção do tema, principais objetivos do estudo, análise e apresentação dos resultados do estudo.

A pesquisa por artigos publicados foi realizada em língua portuguesa e inglesa, que se apresentavam em texto completo e em resumo no período de tempo de 1999 a 2019, baseado no título e resumo. A busca por esses artigos ocorreu entre os meses de setembro de 2020 à março de 2021. Os critérios de seleção foram avaliados com base nos dados

bibliográficos que abordavam a endometriose e informações correlacionadas ao assunto do estudo. No final, apenas as referências que corresponderam ao propósito foram utilizadas.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A endometriose

A endometriose é identificada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, que pode acometer, por exemplo, os ligamentos útero-sacro, ovários, peritônio, septo retovaginal, região retrocervical, bexiga, reto e outros (CROSERÁ et al., 2010; FLORENTINO et al., 2019). Cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (da menarca à menopausa), são acometidas pela endometriose e leva de 7 a 10 anos para ser diagnosticada (LASMAR, LASMAR, 2015).

De acordo com Sousa et al. (2015), a endometriose pode ser conceituada como uma doença inflamatória, crônica e estrogênio dependente (progride com a presença do hormônio estrogênio). É uma doença impactante que acomete cerca de 70 milhões de mulheres mundialmente; no Brasil ocorreram 71,818 interações por endometriose em um período de 2009 a 2013. Não é somente a sua epidemiologia que a faz impactante, mas seu caráter de progressão que pode acarretar tratamentos cirúrgicos (perda do ovário, útero, intestino, tubas uterinas, etc.). Conforme a gravidade da doença e local acometido, a dor pode ser incapacitante para a mulher, o que afeta o desenvolvimento de atividades simples como a prática de exercícios físicos, serviços domésticos, relação sexual e demais atividades sociais e, pode levar a mulher a um quadro de depressão (BENTO; MOREIRA, 2018, p. 2).

3.2 Classificações da endometriose

A endometriose é classificada de acordo com as características de suas lesões, bem como localização, associação com as aderências e extensão (FERNANDES, 2015).

Conforme Tomás e Metello (2019), a classificação ocorre em quatro estágios distintos, de acordo com a evolução da doença (Figura 1).



Fig. 1 Estágios da endometriose

Fonte: Kopelman, 2021.

De acordo com o que é apresentado na figura acima, os estágios da endometriose são:

- Estágio I (mínima): presença de implantes endometrióticos sem aderências e isolados;
- Estágio II (leve): presença de implantes superficiais menores que 5mm; difusos sobre a superfície de ovários e peritônio;
- Estágio III (moderada): presença de múltiplos implantes superficiais com aderências peritubárias e ao redor dos ovários bem evidenciados;
- Estágio IV (profunda): presença de múltiplos implantes profundos maiores que 5mm bem como superficiais, aderências densas (irreversíveis) e endometriomas (cisto de ovário) grandes

A endometriose do intestino pode ser vista em cerca de 6% a 30% das mulheres com endometriose profunda. Já a do trato urinário é rara e acomete cerca de 1% das pacientes (BELLELIS et al., 2010).

O endometrioma (endometriose ovariana), atinge cerca de 17 a 44% das pacientes com endometriose. Os cistos ovarianos (endometrioma), são formados a partir de fragmentos superficiais de endométrio (tecido que reveste o interior do útero), que migram para o parênquima ovariano onde se acumulam e crescem e, como consequência, podem causar sangramentos (FERNANDES, 2015).

3.3 Causas e sintomas da endometriose

Dentre as causas da endometriose destaca-se a teoria da menstruação retrógrada (ocorre quando o sangue menstrual segue em direção as trompas de falópio e cavidade pélvica, espalhando-se). Outra teoria seria a da metaplasia celômica (ocorre focos de endometriose devido ao epitélio celomático que na vida intrauterina deu origem ao epitélio germinativo ovariano e ao endométrio, permanecem no peritônio pélvico e se transformam em endométrio). Já na teoria da indução tumoral diz que as causas podem ser diversas, desde influencias imunológicas, estresse oxidativo, causas ambientais e genéticas, entre outras (TOMÁS; METELLO, 2019).

Há também evidências sobre os aspectos nutricionais relacionados a patogênese e evolução da endometriose. O acúmulo de estrogênio estimula a produção de grandes quantidades de prostaglandinas, promove inflamação e com ela estímulo doloroso. Os agrotóxicos (organoclorados, organofosforados, bupiridinas) e dioxinas utilizados no cultivo de frutas, reduzem a capacidade antioxidantes das frutas e interferem nas vias hormonais, diretamente nos receptores de estrogênio e androgênio. Alimentos como legumes, vegetais e grãos inteiros ricos em (folato, metionina, vitamina B6, vitaminas A, C e E) interferem no genoma, dessa forma, alteram a expressão gênica e influenciam na metilação do DNA. O polifenol (Resveratrol) presente na casca da uva e jabuticaba, tem ação anti-inflamatória, antineoplásica e antioxidante. Carnes vermelhas são contraindicadas, pois contém ácido araquidônico (ômega 6) quando em excesso, podem aumentar substâncias pró-inflamatória e contém dioxinas (xenobióticos) que provocam desregulação hormonal. Já, a vitamina D tem demonstrado ação anti-inflamatória, imunomoduladora e antiproliferativa que poderá ser eficaz no controle da endometriose (KOLPEMAN; SCHOR; HALPERN, 2015).

Conforme Caldeira et al. (2017), as queixas principais de mulheres com endometriose são sintomas de dismenorreia (cólicas antes ou durante o período menstrual), dispareunia (dor genital durante o ato sexual), dor pélvica, dor intestinal, depressão e infertilidade. A dor pélvica profunda (dispareunia profunda), ocorre devido lesões profundas de endometriose situadas na região do septo retovaginal, fundo de saco de Douglas (região entre a vagina e o reto) e nos ligamentos uterossacro (CARVALHO; CARMO, 2019). Portanto, os sinais que podem ser sugestivos de endometriose infiltrativa profunda são nódulos palpáveis na região do septo retovaginal, espessamento dos ligamentos uterossacos e lesões vaginais (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Devido à sintomatologia e a demora no diagnóstico da endometriose, a recorrência da doença também tem contribuído para o aparecimento de níveis elevados de ansiedade, disfunção sexual e depressão (SILVA; MEDEIROS; MARQUI, 2016; BRUNO et al., 2018).

De acordo com Bellelis et al., (2010), ao estudar os aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose em 892 mulheres para identificar fatores que auxiliam na caracterização das pacientes portadoras da doença., observaram-se que a dismenorreia teve prevalência

de 62,2%, no entanto, quando se considera todos os sintomas relatados e não somente o principal, verifica-se que a dor pélvica crônica foi o sintoma mais predominante, em seguida a dispareunia e infertilidade, porém 237 pacientes (26,6%) nunca tentaram engravidar. Em relação ao estadiamento cirúrgico das pacientes operadas, nota-se prevalência de 66,4% de estágios avançados (III e IV) da doença.

3.4 Formas de diagnóstico da endometriose

A avaliação diagnóstica tem início a partir da suspeita clínica, seguida da anamnese da paciente e exame físico (PASSOS et al., 2000). No exame físico, a maioria das mulheres não apresentam algum indício ou anormalidades. Já no exame pélvico, a manifestação de sensibilidade e nodularidade na bolsa de Douglas é um sinal bastante sugestivo de endometriose (O'CALLAGHAN, 2006).

A pesquisa em busca do diagnóstico continua com a ultrassonografia transvaginal, por não ser um método invasivo. E em sequência com a avaliação dos níveis de CA-125. (CACCIATORI; MEDEIROS, 2015). Nos exames de Ressonância Magnética (RM) e Ultrassonografia Transvaginal a capacidade de captar a sensibilidade e a identificação dos implantes e aderências peritoneais e ovarianos é baixa. Porém são utilizadas para identificar a extensão de lesões infiltrantes (BROSENS et al., 2004).

No caso de marcadores envolvidos no diagnóstico, apenas o CA-125 é significativo no diagnóstico dos estágios III e IV da endometriose. Especificadamente quando as amostras de sangue são colhidas nos três primeiros dias do período menstrual (ABRÃO et al., 1999). Os níveis de CA-125 iguais ou maiores que 30 U/ML apontam alta especificidade (93%) e sensibilidade (51,8%) para o diagnóstico de endometriose em mulheres que apresentam sintomas. Então esse exame se mostra importante, pois pode acelerar este processo quando há uma hipótese (CACCIATORI; MEDEIROS, 2015).

No entanto, a Laparoscopia é o padrão ouro para o diagnóstico de endometriose acompanhada da biópsia com comprovação histológica (COLEMAN; OVERTON, 2015). A confirmação histológica é necessária, pois somente o diagnóstico visual da laparoscopia pode variar em questão de exatidão (O'CALLAGHAN, 2006).

A Figura 2 demonstra nas setas curtas pequenos endometriomas na porção profunda dos ovários, confirmados pelo exame de laparoscopia (COUTINHO JUNIOR et al., 2008).

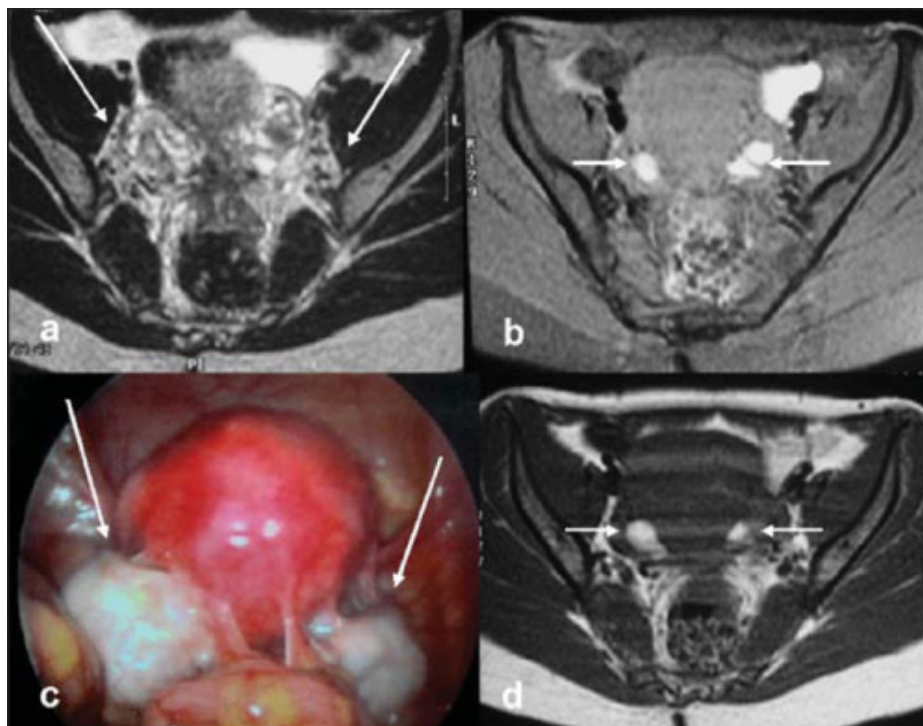


Figura 2. Imagens axiais pesadas em T2 (a), em T1 com supressão de gordura (b) e em T1 (d) mostram processo aderencial no fundo de saco posterior confirmado por laparoscopia (c). RM mostra ovários deslocados póstero-medialmente, sem plano de clivagem definido com a serosa uterina e retossigmoideana, causando obliteração do fundo de saco posterior, indicativo de processo aderencial (setas longas). Achados adicionais: pequenos endometriomas na porção profunda de ambos os ovários (setas curtas).

Fig. 2 Imagens axiais de endometriose

Fonte: Coutinho Junior et al., 2008.

3.5 Tipos de tratamento para endometriose

Ainda não existe uma cura para a endometriose, os tratamentos consistem nos sintomas. A terapia se baseia em três pontos: (1) Conter a dor, (2) Aumentar a probabilidade de gravidez e (3) Retardar ao máximo o retorno (DONNEZ et al., 2004; GREENE et al., 2016). O tratamento deve ser individualizado, considerar o problema clínico ao todo, abranger o impacto da doença, como a gravidade dos sintomas, extensões das lesões, idade e o desejo de gestar da paciente. O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, em alguns casos, os dois são associados (KENNEDY et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2018).

O tratamento clínico tem bastante importância no combate a dor, uma vez que leva a estabilização e até mesmo regressão das lesões. Já o cirúrgico é utilizado para confirmar o diagnóstico e para pacientes que não respondem a medicação. É fundamental ter a participação da mulher em todas as decisões e ser compreensível no pensamento diagnóstico e terapêutico, afinal o objetivo de todos os tratamentos é a melhora na qualidade

de vida das pacientes (KENNEDY et al., 2005; KONDO; ZOMER; AMARAL, 2011). Como o foco do tratamento da endometriose é a dor, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os anticoncepcionais combinados (AC) são comumente usados, por serem de fácil obtenção e baixo custo (CARNEIRO; ÁVILA; FERREIRA, 2008).

Os anticoncepcionais orais combinados podem ser classificados como tratamento de primeira escolha por fornecerem a possibilidade de uso prolongado, boa tolerabilidade e de fácil administração. Devido a doença ser progressiva e crônica, com ressurgimento dos sintomas a cada ciclo, há a possibilidade que o tratamento se estenda, durante até mesmo anos, sem que ocorra efeitos colaterais graves e custos altos. Assim, se o uso for ininterrupto, a paciente não irá menstruar e não haverá os sintomas da endometriose, principalmente a dor (NACUL; SPRITZER, 2010).

Em geral, o tratamento medicamentoso tem como objetivo bloquear a produção ou ação do estrogênio. Dentre as opções de drogas frequentemente usadas estão: os anticoncepcionais orais, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e os inibidores de aromatase. Os inibidores de aromatase mostraram eficácia ao aliviar a dor pélvica e terem a capacidade de reduzir consideravelmente tamanhos de lesões (ATTAR; BULUN, 2006). As escolhas são feitas de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente (ATTAR et al, 2006; RAFIQUE; DECHERNEY, 2017).

3.6 Principais complicações da endometriose

Não há nenhuma causa comprovada que explique a infertilidade com a endometriose (BIOBAKU et al., 2018). Porém, elas estão relacionadas, visto que quase 50% das mulheres são inférteis quando possuem endometriose. As medicações não se mostram eficientes nesse caso. A terapia indicada acaba por ser cirúrgica em associação com os métodos de reprodução assistida como a Inseminação intra-uterina (IUI) ou Fertilização *in vitro* (FIV), esta última apresenta maiores taxas de sucesso (MOURA et al., 1999; ZIEGLER et al., 2018).

Para se declarar dor pélvica crônica, a dor tem que ultrapassar a duração de 6 meses. Além de ser associada a endometriose, as causas podem ser de distúrbios dos sistemas ginecológico, urológico, gastrointestinais e músculo-esquelético. Como são fatores diferentes, o tratamento é especializado, principalmente a base de medicamentos; e em casos específicos, o tratamento é cirúrgico (NOGUEIRA; REIS; NETO, 2006; STEIN, 2013).

As complicações intestinais podem acontecer mais especificadamente na endometriose intestinal. Manifestando-se em constipação intestinal, síndrome do cólon irritable dor ao defecar (ABRÃO; NEME; AVERBACH, 2003; DARAI et al., 2005; ABRÃO et al., 2009; NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Estudos realizados no Brasil mostram que 86,5% das mulheres com endometriose

apresentam depressão. E que 87,5% possuem ansiedade. Dados que demonstram e reforçam a importância do tratamento psicológico as pacientes (LORENÇATTO et al., 2002; SEPULCRI; AMARAL, 2009).

4 | CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, que traz como consequência desde fortes dores abdominais até a infertilidade e, prejudica a vida social e psíquica da mulher.

Dessa forma, a análise dos sinais, sintomas e exames se faz necessária para definir o melhor tratamento precoce, que pode ser medicamentoso ou cirúrgico.

REFERÊNCIAS

ABRÃO, M. S. et al. Endometriose intestinal: uma doença benigna? **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 55, n. 5, p. 611-616. 2009.

ABRÃO, M.; NEME, R.; AVERBACH, M. Endometriose de septo Retovaginal: doença de diagnóstico e tratamento específicos. **Arq. Gastroenterol.**, v. 40, n. 3, 2003.

ABRÃO, M. S. et al. Tumor markers in endometriosis. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International. **Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 66, n. 1, p. 19-22, 1999.

ARYA, P.; SHAW, R. Endometriosis: Current thinking. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v. 15, p. 191-198, 2005.

ATTAR, E. et al. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? **Fertility and sterility**, v. 85, n. 5, p. 1307-18, 2006.

BELLELIS, P. et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometrioses pélvica - uma série de casos. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 56, n. 4, p. 467-71, 2010.

BENTO, P. A.; MOREIRA, M. C. Quando os olhos não veem o que as mulheres sentem: a dor nas narrativas de mulheres com endometrioses. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 3, 2018.

BIOBAKU, O. et al. Endometriosis and Infertility: An Appraisal of Articles. **West African journal of medicine**. v. 35, n. 3, p. 168-172, 2018.

BROSENS, I. et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology**. v. 18, n. 2, p. 285-303, 2004.

BRUNO, L. T. et al. Investigação do polimorfismo rs35569394 do gene VEGF em endometriose. **J Bras Patol Med Lab**. v. 54, n. 6, 2018.

CACCIATORI, F; MEDEIROS, J. Endometriose: uma revisão da literatura. **Revista Iniciação Científica**, v. 13, n. 1, 2015.

CALDEIRA, T. B. et al. Infertilidade na endometriose: etiologia e terapêutica. **HU Revista, Juiz de Fora**. v. 43, n. 2, p. 173-178, 2017.

CALLAGHAN, D. Endometriosis an update. **Reprinted from Australian Family Physician Vol.** v. 35, n. 11, 2006.

CARNEIRO, M; ÁVILA, I; FERREIRA, M. Endometriose. **Femina**. v. 36, n. 10, 2008.

CARVALHO, A.; CARMO, O. Endometriose e disfunção sexual. **Acta. Obstet. Port.** v.13, n. 4, p.228 – 234, 2019.

COLEMAN, L.; CAROLINE, O. GPs have key role in early diagnosis of endometriosis. **The Practitioner**. v. 259, n. 1780, 2015.

COUTINHO JUNIOR, A. C. et al. Ressonância magnética na endometriose pélvica profunda: ensaio ecográfico. **Radiol. Bras.** v.41, n. 2, 2008.

CROSEIRA, A. M. L. et al. Tratamento da endometriose associada à infertilidade-revisão da literatura. **Femina**. v. 38, n. 5, 2010.

DARAI, E. et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v. 192, n. 2, p. 394-400, 2005.

D'HOOGHE, T. D. et al. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?. **Seminars in reproductive medicine**. v. 21, n. 2, p. 243-54, 2003.

DONNEZ, Z. J. et al. Surgical management of endometriosis. Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology**. v. 18, n. 2, p. 329-48, 2004.

FERNANDES, L. **Caracterização morfológica da endometriose ovariana**. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 108 p., 2015.

FLORENTINO, A. et al. Avaliação da qualidade de vida através do questionário Endometriosis Health Profile (EHP-30) antes do tratamento da endometriose ovariana em mulheres Brasileiras. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 41, n. 9, 2019.

GREENE, A. D. et al. Endometriosis: where are we and where are we going? **Reproduction (Cambridge, England)**. v. 152, n. 3, p. 63-78, 2016.

KENNEDY, Y. S. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human reproduction (Oxford, England)**. v. 20, n. 10, p. 2698-704, 2005.

KONDO, W.; ZOMER, M.; AMARAL, V. Tratamento cirúrgico da endometriose baseado em evidências. **Femina**. v. 39, n. 3, 2011.

KOPELMAN, A. **Endometriose – Estágios da doença**. Disponível em: Acesso em: <www.br.pinterest.com/pin/576883033505179046>. 29/03/2021.

KOPELMAM, A.; SCHOR, E.; HALPERN, G. Aspectos nutricionais relacionados à endometriose. **Rev. Assoc. Med.** v. 61, n. 6, 2015.

LASMAR, R.; LASMAR, B. Endometriose: o que nos leva a suspeitar da doença e quando indicar cirurgia para a paciente com endometriose? **Femina**, v. 43, n. 3, 2015.

LORENCATTO, C. et al. Avaliação da frequência de depressão em pacientes com endometriose e dor pélvica. [Evaluation of the frequency of depression in patients with endometriosis and pelvic pain]. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**. v. 48, n. 3, p. 217-21, 2002.

LUSTOSA, K.; ALMEIDA, L.; ROBSON, L. Sistema de gestão da qualidade. **Universidade Federal do Ceará**, 2016.

MARQUI, A. B. T. Endometriose: do Diagnóstico ao Tratamento. **Rev. Enfermagem Atenção Saúde (online)**. v. 3, n. 2, p. 97-105, 2014.

MOURA, M. D. et al. Avaliação do Tratamento Clínico da Endometriose. **RBGO**. v. 21, n. 2, 1999.

NACUL, A.; SPRITZER, P. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 32, n. 6, p. 298-307, 2010.

NAP, A. W. et al. Antiangiogenesis Therapy for Endometriosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, v. 89, n.3, p. 1089–1095, 2004.

NAVARRO, P.; BARCELOS, I.; SILVA, J. Tratamento da endometriose. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 28, n. 10, p. 612-23. 2006.

NOGUEIRA, A.; REIS, F.; POLI NETO, O. B. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 28, n.12, p. 733-40, 2006.

NOGUEIRA, A. C. R. et al. Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. **Revista Científica Fagoc Saúde**. v. 3, 2018.

PASSOS, E. ; FREITAS, F.; FILHO, C. Endometriose. **Revista HCPA**. v. 20, n. 2, 2000.

RAFIQUE, S.; DECHERNEY, A. Medical Management of Endometriosis. **Clinical obstetrics and gynecology**. v. 60, n. 3, p. 485-496, 2017.

STEIN, S. Chronic pelvic pain. **Gastroenterology clinics of North America** v. 42, n. 4, p. 785-800, 2013.

SEPULCRI, P.; AMARAL, V. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** v. 142, n. 1. P. 53-55, 2009.

SILVA, M.; MEDEIROS, B.; MARQUI, A. Depressão e Ansiedade em Mulheres com Endometriose: uma revisão crítica da literatura. **Interação Psicol.** v. 20, n. 2, p.226-233, 2016.

SOUSA, T. R. et al. Prevalência dos sintomas da endometriose: revisão sistemática. **Revista CES medicina**. v. 29, n. 2, 2015.

TOMÁS, C.; METELLO, J. "Endometriose e infertilidade – onde estamos?" **Acta Obstet. Ginecol. Port.**, v. 13, n. 4, 2019.

WU, M. H. et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. **The American Journal of Pathology**, v. 167, n. 4, p. 1061-9, 2005.

ZIEGLER, D. et al. Assisted reproduction in endometriosis. Best practice & research. **Clinical endocrinology & metabolism**, v. 33, n. 1, p. 47-59, 2018.

CAPÍTULO 8

ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Data de aceite: 03/05/2021

Ivo Emilio da Cruz Jung

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Ivana Beatrice Mânica da Cruz

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Joana Rosa Rodrigues

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Morfologia, Laboratório de
Biogenomica
Santa Maria-RS

Wellington Claudino Ferreira

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Morfologia, Laboratório de
Biogenomica
Santa Maria-RS

Barbara O. Turra

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Euler Esteves Ribeiro

Fundação Universidade Aberta da Terceira
Idade do Amazonas
Manaus-AM

Thamara Graziela Flores

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

Fernanda Barbisan

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS

RESUMO: O envelhecimento populacional é uma realidade em todo o mundo. Entretanto, viver mais não necessariamente significa viver de forma saudável. O aumento da expectativa de vida não foi acompanhado pelo aumento da expectativa de vida saudável principalmente nos países subdesenvolvidos como é o caso do Brasil. Doenças crônicas como as cardiovasculares e enfermidades neurodegenerativas, tem alta prevalência na população idosa. Ainda, veem aumentando também a prevalência dos transtornos psiquiátricos, em especial a depressão maior na população idosa. O envelhecer se constitui em um período de conflitos e mudanças tanto no aspecto fisiológico quanto no social, gerando estresse muitas vezes contínuo. No estresse crônico psico-ambiental ocorre liberação de cortisol, hormônio pró-inflamatório, quando continuamente liberado, que tem profundo impacto na homeostase e saúde corporal. Ou seja, ocorre ruptura da modulação circadiana do cortisol. Na verdade, tanto o estresse causado por agentes físicos quanto os causados por agentes psicológicos envolvem diferentes redes neurais e atividade celular. Uma vez que o estresse crônico psico-ambiental parece ativar estados de inflamação crônica, que por sua vez contribuem para a evolução da depressão maior. Estudos pressupõe que o estresse oxidativo teria um papel de grande

relevância na associação inflamação- transtorno mental. Na inflamação crônica ocorre persistência da fase pró-inflamatória, em que ocorre destruição tecidual e produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por alguns fatores, que necessariamente não são patogênicos ou traumas mecânicos. Quando o sistema imune responde a presença de algum agente estressor ele se comunica como Sistema Nervoso Central via diversos mecanismos, incluindo citocinas sinalizadoras e ativação da inervação vagal, a exposição de indivíduos a agentes estressores psicoambientais desencadeiam respostas neuroinflamatórias (via micróglia) e inflamatórias sistêmicas relacionadas com transtornos psiquiátricos como a ansiedade e depressão. Assim, a exposição crônica ao estresse psicoambiental parece promover a neuroinflamação associada com transtornos psiquiátricos como a depressão maior. Fatores genéticos poderiam intervir nesta rota, incluindo um polimorfismo associado a enzima antioxidante superóxido dismutase 2, cujo estudo já demonstrou que haveria associação com maior risco de autopercepção de estresse psicoemocional e também depressão principalmente nos idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos Psiquiátricos, Inflamação, Idoso.

ABSTRACT: Population aging is a reality worldwide. However, living longer does not necessarily mean living healthily. The increase in life expectancy was not accompanied by an increase in healthy life expectancy, especially in underdeveloped countries such as Brazil. Chronic diseases such as cardiovascular and neurodegenerative diseases, have a high prevalence in the elderly population. Still, they also see an increase in the prevalence of psychiatric disorders, especially major depression in the elderly population. Aging is a period of conflicts and changes in both the physiological and social aspects, generating often continuous stress. In chronic psycho-environmental stress, cortisol, a pro-inflammatory hormone, is released when continuously released, which has a profound impact on homeostasis and body health. In other words, there is a rupture in the circadian modulation of cortisol. In fact, both the stress caused by physical agents and that caused by psychological agents involve different neural networks and cellular activity. Since chronic psycho-environmental stress seems to activate states of chronic inflammation, which in turn contribute to the evolution of major depression. Studies assume that oxidative stress would have a major role in the association between inflammation and mental disorder. In chronic inflammation, the pro-inflammatory phase persists, in which tissue destruction and the production of pro-inflammatory cytokines induced by some factors, which are not necessarily pathogenic or mechanical trauma. When the immune system responds to the presence of a stressor it communicates as a Central Nervous System via various mechanisms, including signaling cytokines and activation of vagal innervation, the exposure of individuals to psychoenvironmental stressors triggers related neuroinflammatory (microglia) and systemic inflammatory responses with psychiatric disorders such as anxiety and depression. Thus, chronic exposure to psycho-environmental stress seems to promote neuroinflammation associated with psychiatric disorders such as major depression. Genetic factors could intervene in this route, including a polymorphism associated with the antioxidant enzyme superoxide dismutase 2, whose study has already shown that there would be an association with a higher risk of self-perception of psycho-emotional stress and also depression, especially in the elderly.

KEYWORDS: Psychiatric Disorders, Inflammation, Aged.

1 | ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DEPRESSÃO MAIOR

Nos últimos 200 anos, modificações demográficas experimentadas em países desenvolvidos, e posteriormente em países em desenvolvimento onde se inclui o Brasil têm levado a um aumento na expectativa de vida humana. Este fenômeno é conhecido como “envelhecimento populacional” (RISHWORTH E ELLIOTT, 2018). O aumento na frequência de idosos na população tem levado ao acréscimo na prevalência de disfunções e doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como as cardiovasculares, câncer, enfermidades neurodegenerativas, osteomusculares e autoimunes (FERRUCCI E FABBRI, 2018).

Além destas DCNTs os transtornos psiquiátricos, em especial a depressão maior possui alta prevalência na população idosa (RISHWORTH E ELLIOTT, 2018). Estudos epidemiológicos estimam que a depressão tem aumentado constantemente nos últimos 10 anos, de 6,6% para 7,3% em adultos (WEINBERGER *et al.*, 2018). Ainda em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a depressão maior como a terceira causa de carga de doenças em todo o mundo e projetou que a mesma ocupará o primeiro lugar em 2030 (MALHI E MANN, 2018).

Uma em cada quatro mulheres e um em cada seis homens experimentam depressão ao longo da vida e até 65% dos indivíduos apresentam episódios recorrentes do transtorno (KESSLER *et al.*, 2010). Entretanto, cerca de dois terços dos pacientes permanecem com sintomas depressivos relacionados a déficits de afeto positivo, como anedonia, pessimismo e falta de motivação, muitas vezes altamente incapacitantes (JONASSEN *et al.*, 2019). No Brasil, estudos sugerem que a prevalência de sintomas depressivos em idosos é bastante alta variando entre 62,8% a 52,6% (MATIAS *et al.*, 2016). Já, os impactos relacionados à mortalidade por problemas de saúde mental, incluindo suicídio, são mais graves em homens idosos, do que mulheres idosas (KIELY *et al.*, 2019). Um estudo epidemiológico baseado em dados disponíveis pelo Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS) corroborou esta afirmativa, via observação que a taxa suicídio em idosos homens tem crescido nos últimos 20 anos, bem como as taxas de internações hospitalares relacionados a transtornos de humor (PRAIA *et al.*, 2018).

Para agravar o problema, muitas pessoas com depressão nunca recebem diagnóstico ou tratamento, e apenas cerca de 31% a 37% dos adultos alcançam remissão usando as abordagens terapêuticas atuais. Este cenário indica a necessidade de aprofundamento de estudos que contribuam para a elucidação das relações fisio-comportamentais complexas associadas a evolução, severidade e tratamento da depressão maior (JAFFE; RIVE E DENEY, 2019)

2 | O PAPEL DO ESTRESSE PSICOAMBIENTAL CRÔNICO NA DEPRESSÃO MAIOR

Além dos fatores de risco as DCNTs associados ao estilo de vida, como o sedentarismo

e a superalimentação (WOO, 2017), nas últimas décadas o papel do estresse psico-ambiental crônico tem emergido como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de DCNTs, doença de Alzheimer (MACHADO *et al.*, 2014), de osteoporose (AZUMA *et al.*, 2015), doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer com destaque ao câncer de mama (CHIRIAC, BABAN E DUMITRASCU, 2018).

Os idosos passam por um processo de exposição a eventos estressores inerentes ao envelhecimento, contudo, a cronicidade dessa exposição não deve ser considerada normal. É importante ressaltar que, estressores crônicos na idade avançada não existem como estressores isolados, na realidade, ocorre uma relação complexa entre estressores físicos e estressores sociais (como pobreza e isolamento social) (MURAYAMA *et al.*, 2020). Neste cenário, o envelhecer se constitui em um período de conflitos e mudanças tanto no aspecto fisiológico quanto no social. (FREITAS *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2004). A este respeito, Freitas *et al.*, (2018) comentaram que: “Na sociedade de consumo em que vivemos, onde o valor social prioritário é o poder econômico, o idoso é discriminado e excluído por não ser mais produtivo, nem se integrar aos padrões de beleza e juventude culturalmente valorizados”. Assim, os níveis de saúde física e mental são importantes contribuintes para o bem-estar subjetivo no final da vida. Por este motivo, considera-se o envelhecimento bem-sucedido é uma maneira de conceituar o bem-estar geral dos idosos (MOORE *et al.*, 2015).

Por este motivo, o comportamento do indivíduo quando exposto a situações de estresse, principalmente estresse psico-ambiental crônico, tem um papel de grande relevância no seu bem-estar psicoemocional e na sua saúde. A resiliência é o conceito que considera a capacidade do indivíduo de se recuperar de uma variedade de desafios que podem surgir ao longo da sua vida (MOORE *et al.*, 2015). Ou seja, uma dada situação de estresse não desencadeia uma consequência universal. Assim, esta situação pode ser excepcionalmente estressante para uma pessoa, aumentando fortemente o risco deste indivíduo desenvolver alguma DCNT (WU E BERRY, 2018) ou um transtorno psiquiátrico (ANDREESCU E LEE, 2020).

3 I ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL, RESILIÊNCIA E DEPRESSÃO

O pressuposto de que a exposição ao estresse crônico psico-ambiental poderia desencadear disfunções e doenças foi estabelecido em 1956 pelo Dr Selye no trabalho denominado “*The Stress of Life*” baseado em experimentos que realizou em laboratório. Neste trabalho o autor desenvolveu o conceito de “Síndrome Geral de Adaptação” baseado na ideia de que situações que geram estresse contribuem para o desencadeamento de problemas físicos e mentais. É importante destacar que este pressuposto tem sido corroborado por um grande conjunto de evidências científicas (McEWEN E MORRISON, 2013; GODOY *et al.*, 2018).

Com base na síndrome geral de adaptação foi possível identificar a existência de diversas situações conhecidas como “Eventos de Vida Produtores de Estresse”, que geram estresse crônico. Estes eventos são altamente prevalentes nas pessoas idosas. Este é o caso da ocorrência de doenças graves, hospitalização, dificuldades financeiras, mudança forçada de moradia, luto, exposição a agressão física e emocional continuada, vivência de roubo ou assalto, e também ser cuidador de pessoa com morbidades e disfunções crônicas que demandam alta carga de atenção, como é o caso dos pacientes demenciados (MURAYAMA *et al.*, 2020). Independentemente do tipo evento estressor que a pessoa está exposta evidências têm descrito que as mesmas estão associadas com o risco de desenvolvimento de uma ampla gama de doenças, como esquizofrenia, depressão, infarto do miocárdio, câncer, doenças autoimunes, demência do tipo Alzheimer tardio em idosos entre outros (GODOY *et al.*, 2018).

Entretanto, a associação entre exposição ao estresse psico-ambiental crônico e DCNTs não é universal, e varia de indivíduo para indivíduo. Esta variação fez com que, ainda na década de 80 fosse postulado por Lazarus e Folkman (1984) que não são os eventos de vida em si e por si que levam ao estresse patológico. No caso é a avaliação que o indivíduo faz das situações por que passa e as diferenças ambientais, orgânicas e psicológicas que terão um importante papel mediador. Esta descoberta acabou alterando o rumo das pesquisas, e as fontes de estresse passaram a serem categorizadas em dois grupos: (1) fontes internas, como é o caso de pensamentos e sentimentos negativos, nocivos e (2) fontes externas, como as previamente citadas (PEREIRA *et al.*, 2004). Assim, é possível dizer que o estresse psico-ambiental e suas consequências são gerados principalmente a partir da interação de fatores socioambientais e genéticos. Os fatores genéticos poderiam atuar minimizando o impacto negativo do estresse no organismo, ou ao contrário potencializando o mesmo (GODOY *et al.*, 2018).

Entretanto, o entendimento de como estes fatores podem modular a resposta ao estresse psico-ambiental e o impacto deste na saúde, envelhecimento e longevidade humana ainda continua sendo um grande desafio. Além disto indica que indivíduos com maior risco de depressão poderiam ser menos resilientes quando expostos a situações crônicas de estresse psico-ambiental (GODOY *et al.*, 2018).

4 | BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA RESPOSTA AO ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL

4.1 Eixo Hipotálamo-Pituitário-Hipofisiário

A resposta ao estresse psico-ambiental, em geral é adaptativa e transitória, sendo mediada principalmente pelo eixo HPA e evolutivamente adaptativa. Sem estes mecanismos seria difícil os animais, incluindo os seres humanos, sobreviverem aos desafios ambientais que são impostos pelo cotidiano. No início dos anos 70 foi descoberta a existência de uma

interação bioquímico-fisiológica entre o hipotálamo e a hipófise relacionada a resposta a exposição a agentes estressores. Esta descoberta foi crucial para a compreensão sobre como ocorria a comunicação entre o cérebro e o corpo, o que permitiu a realização de uma infinidade de investigações que passaram a descrever o significado biológico do estresse e suas respostas (McEWEN E MORRISON, 2013). Assim, contemporaneamente, o eixo HPA é reconhecido como um sistema central na regulação da resposta ao estresse fisiológico e psicossocial (Figura1).

Em termos fisiológicos, o eixo HPA é regulado pela secreção, do hormônio liberador da corticotropina e da vasopressina pelas células do núcleo paraventricular do hipotálamo. Por sua vez, estes dois hormônios têm a capacidade de ativar a secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) que é produzido pela hipófise. O ACTH então age diretamente no córtex da glândula adrenal estimulando a liberação de hormônios glicocorticóides associados a resposta ao estresse que agem sobre diversos tecidos corporais, via receptores específicos. No caso, o principal hormônio glicocorticoide produzido é o cortisol (McEWEN, 2015).

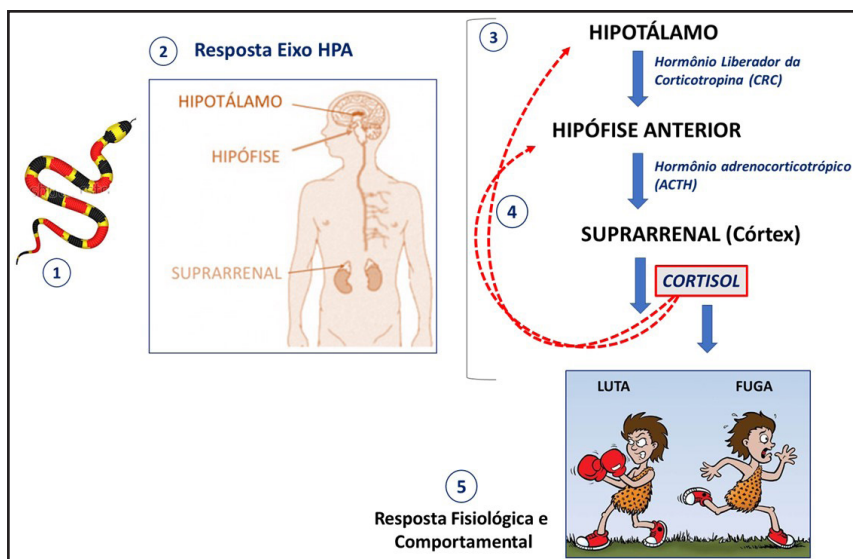


Figura 1- Esquema geral de modulação dos níveis de cortisol frente a um agente estressor. (1) Na presença do agente estressor; (2) o eixo HPA; (3) inicialmente o hipotálamo libera o hormônio liberador da corticotropina (CRC) que age na hipófise anterior induzindo a liberação de outro hormônio por esta glândula: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Fonte: O autor (utilizando imagens obtidas do Google e modificadas).

A síntese do cortisol inicia a partir do colesterol que é esterificado e armazenado sob a forma de gotículas de lipídios dentro do citosol das células da adrenal. É importante

comentar que a maior parte deste colesterol é proveniente da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol circulante no sangue. O LDL é produzido a partir de gorduras absorvidas no sistema gastrointestinal e que são especialmente processadas no fígado. Dentro das células da adrenal, o colesterol é transportado para o interior da mitocôndria por uma proteína carreadora de esterol. Dentro desta organela, o colesterol é convertido em pregnolona através da ação da enzima citocromo p450ssc (do inglês, *side chain cleavage*). Esta enzima também é chamada de CYP11A1. Uma vez que a pregnolona seja produzida, esta molécula vai para o retículo endoplasmático liso onde sofre desidrogenação formando a molécula de progesterona. A partir da própria pregnolona e da progesterona ocorre a síntese da molécula 17- α -hidroxi-progesterona. Via ação da enzima 17-hidrolase também denominada CYP17 são produzidos esteroides intermediários, incluindo as moléculas a 11-deoxicorticosterona e o deoxicortisol. Uma vez sintetizadas, estas moléculas retornam para o interior da mitocôndria onde são hidroxiladas no carbono 11 produzindo corticosterona e o cortisol. Estas reações são catalisadas pela enzima 11 β -hidroxilase também conhecida com CYP11B1 (MCPHEE E GANONG, 2007; McEWEN *et al.*, 2015).

Uma vez que o cortisol tenha sido sintetizado, sofre os seguintes processos metabólicos: 75-80% se transforma em transcortina, 15% se liga a albumina e apenas de 5-10% do cortisol permanece livre no sangue, sendo essa a sua forma ativa. Este hormônio tem uma meia vida de 70 minutos, e sua metabolização é hepática. Quando o cortisol sai da mitocôndria, esta molécula migra para fora da célula via espaço extracelular e entra na corrente sanguínea. Devido ao seu baixo peso molecular e natureza lipofílica, o cortisol não ligado penetra nas células através da difusão passiva, o que torna viável medir o cortisol livre em muitos fluidos corporais (MCPHEE E GANONG, 2007). Assim, por sua propriedade lipofílica o cortisol ativo pode se diluir em outros líquidos incluindo a saliva, onde pode ser quantificado.

Apesar dos níveis de cortisol aumentarem quando o organismo é exposto a um agente estressor cotidianamente o cortisol é produzido, mas concentração deste hormônio varia durante as diversas fases do dia (ritmo circadiano). Evidências mostraram que cortisol é liberado ao longo do dia com um padrão caracterizado por uma grande elevação nos seus níveis após 30 minutos do despertar. A seguir os níveis de cortisol começam a diminuir (ADAM E KUMARI, 2009). A modulação circadiana do cortisol ao longo do dia é de vital importância porque permite que, pela manhã os indivíduos estejam mais ativos e vigilantes a situações estressantes, enquanto a noite seus níveis caem para concentrações bastante reduzidas.

4.2 Impacto Fisiológico e Bioquímico da Exposição ao Cortisol

Por outro lado evidências também têm mostrado que a desregulação do eixo HPA tem grande relevância no desenvolvimento de DCNTs incluindo transtornos psiquiátricos (MCEWEN *et al.*, 2015).

Por ser uma molécula pequena e lipofílica, o cortisol também consegue se diluir rapidamente para o interior das diferentes células corporais atuando nas mesmas. Esta alta eficiência em penetrar para o interior das células é importante a fim de que o organismo se prepare para “lutar ou fugir” quando exposto a um determinado agente estressor. No caso, o cortisol possui múltiplos efeitos corporais, entre os quais os mais relevantes dizem respeito a: (1) indução do aumento dos níveis plasmáticos de glicose que garantem energia para o indivíduo “fugir ou lutar” quando exposto a um agente estressor; (2) aumento nos níveis de pressão arterial; (3) diminuição dos níveis de serotonina; (4) diminuição a sensibilidade a dor; (5) aumento dos níveis de atenção e memória e (6) imunossupressão (GODOY *et al.*, 2018; FONKEN *et al.*, 2018).

4.3 Alterações Fisiológicas associadas a Exposição Crônica ao Estresse Psico-Ambiental

No estresse crônico psico-ambiental ocorre liberação de cortisol de um modo continuado o que tem profundo impacto na homeostase e saúde corporal. Ou seja, ocorre ruptura da modulação circadiana do cortisol que é esperada em situações cotidianas. A resposta ao estresse crônico envolve diferentes áreas e circuitos do SNC. Na verdade, tanto o estresse causado por agentes físicos quanto os causados por agentes psicológicos envolvem diferentes redes neurais e atividade celular. Por exemplo, distúrbios que modificam o estado fisiológico, como é o caso de infecções ou hemorragias são considerados como estressores físicos. Em animais, de acordo como a adaptação evolutiva ao seu habitat, o estresse crônico pode ser desencadeado por alterações na temperatura, umidade, luminosidade, etc. Em contrapartida, estressores psicossociais são aqueles definidos como estímulos ameaçadores aversivos que podem ser antecipados, como foi citado anteriormente. Na pré-história, o estresse psicossocial poderia envolver, por exemplo o medo de ser atacado por predador ou animal peçonhento (DAYAS *et al.*, 2001).

Entretanto, o aumento da longevidade vivenciado pelos seres humanos, provavelmente contribuiu para o aparecimento de outros tipos de agentes estressores psicossociais relacionados ao medo de envelhecer, de adoecer, de perder entes queridos também envelhecidos (pais, companheiros conjugais e amigos), de perder a autonomia entre outros. Estes medos provavelmente ficam submergidos e são representados pela ocorrência de uma maior reatividade negativa aos EVPE” nos idosos (SCHILLING E DIEHL, 2015).

Verdade é que existem idosos muito resilientes ao envelhecimento e outros que são altamente sensíveis em termos de reatividade emocional a estressores diários e outros estressores psicológicos (SCHILLING E DIEHL, 2015)

Estudos neuroanatômicos observaram que as redes neurais que respondem ao estresse físico e ao estresse psicossocial são diferenciadas dentro do cérebro. Ou seja, os estressores psicológicos são processados por diferentes circuitos, ainda que alguns deles

possam apresentar algum nível de sobreposição. Os estressores físicos são principalmente processados em nível de tronco cerebral e regiões hipotalâmicas, requerem uma resposta sistêmica imediata similar a um reflexo, envolvendo então o sistema simpático adreno-medular, seguido da fase que envolve diretamente o eixo HPA. Por outro lado, o estresse psicossocial envolve outras áreas e circuitos cerebrais com destaque aos dos núcleos prosencefálicos, alguns componentes dos circuitos límbicos, como o córtex pré-frontal, o núcleo paraventricular do hipotálamo, amígdala, hipocampo, área tegumentar ventral e núcleo *accumbens* (GODOY *et al.*, 2018).

Uma vez que o cortisol possui efeito pleiotrópico no organismo, a sua liberação frequente ou continuada em consequência ao estresse crônico de origem psicossocial tem um profundo impacto no metabolismo corporal. A exposição inicial ao estresse crônico pode aumentar o risco de infecções bacterianas e virais oportunistas associadas ao efeito imunossupressor do cortisol (STOVER, 2016).

Uma das principais ações do cortisol é a que ocorre no metabolismo energético dos carboidratos. Isto porque, geralmente em uma situação de estresse agudo o corpo precisará de energia “ou para fugir ou para lutar”. A liberação do cortisol ativa mecanismos catabólicos que levam a um aumento nos níveis de glicose no sangue, o que ajuda a preparar o indivíduo para responder rapidamente ao agente estressor (McEWEN *et al.*, 2015).

Em nível tecidual o cortisol atua da seguinte forma: nos músculos, mantém a função deste tecido ainda que diminua a massa muscular proporcional do corpo; diminui a produção e aumenta a degradação óssea; em geral, diminui a quantidade de tecido conjuntivo; nos rins aumenta a filtração glomerular e a depuração da água; no sistema circulatório o cortisol mantém o débito cardíaco, aumenta o tônus das arteríolas, diminui a permeabilidade endotelial (MCPHEE E GANONG, 2007). Como o cortisol age no metabolismo glicêmico, é esperado que a exposição ao estresse crônico represente um risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) ainda que existam resultados controversos a este respeito (MCPHEE E GANONG, 2007)

5 | ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL E INFLAMAÇÃO

5.1 Sistema Imune Inato e a Resposta Inflamatória

O sistema imune é fundamental para a saúde e o bem-estar humano, pois ajuda a coordenar a resposta do corpo a lesões e infecções físicas que, se deixadas sem tratamento, podem causar doenças ou morte. O estímulo da resposta inflamatória ocorre em presença de fatores bióticos patogênicos, como é o caso de bactérias e vírus e abióticos incluindo a exposição à radiação ionizante, agentes químicos, e traumas mecânicos.

Tanto a resposta inflamatória causada por agentes bióticos, quanto a resposta inflamatória causada por agentes abióticas é mediada por células do sistema imune,

em especial macrófagos e neutrófilos. Estas células ativam sua resposta inflamatória na presença de moléculas que são produzidas quando ocorre lesão ou infecção tecidual. As moléculas produzidas a partir de microrganismos são conhecidas em geral como PAMPS - padrões moleculares associados a patógenos ou DAMPS - Padrões Moleculares Associados a Danos. Deste modo, o acúmulo de fragmentos e moléculas metabólicas liberadas de células com disfunção, danificadas ou mortas por necrose podem desencadear uma resposta inflamatória independente da presença de patógenos. Estas moléculas são reconhecidas pelas células imunes envolvidas com a resposta inata que apresentam nas suas membranas receptores de reconhecimento de padrões (PPR) que se ligam tanto a PAMPs quanto DAMPs ativando a resposta inflamatória (ABBAS *et al.*, 2015).

5.2 Inflamação crônica de baixo grau e o estresse psico-ambiental

Apesar da resposta inflamatória ser vital para a sobrevivência, a mesma deve ser de curta duração. Caso ocorra cronificação deste processo as consequências podem ser altamente negativas para o organismo. De fato, evidências epidemiológicas e experimentais mostram que estados de inflamação crônicas estão vinculados a etiopatogênese de diversos tipos de DCNTs. Por este motivo, a inflamação crônica é considerada um fator “acelerador do envelhecimento biológico” (BEKTAS *et al.*, 2018).

Na inflamação crônica ocorre persistência da fase pró-inflamatória, em que ocorre destruição tecidual e produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por alguns fatores, que necessariamente não são patogênicos ou traumas mecânicos. Estes fatores indutores e que contribuem para a persistência da inflamação envolvem então a produção constante de DAMPs. Estas moléculas, se não são eficientemente degradadas no interior das células por processos autofágicos, podem se acumular na matriz tecidual ativando constantemente macrófagos. Em consequência, ocorre disfunção tecidual que pode predispor o organismo ao desenvolvimento de muitas doenças físicas e mentais.

Quando o sistema imune responde a presença de algum agente estressor ele se comunica como SNC via diversos mecanismos, incluindo citocinas sinalizadoras e ativação da inervação vagal (LOUVEAU *et al.*, 2015). Investigações mostraram que a exposição de indivíduos a agentes estressores psicoambientais desencadeiam respostas neuroinflamatórias (via micróglia) e inflamatórias sistêmicas relacionadas com transtornos psiquiátricos como a ansiedade, esquizofrenia e depressão, como aborda a revisão feita por Réus *et al.* (2015). Assim, a exposição crônica ao estresse psicoambiental parece promover a neuroinflamação associada com transtornos psiquiátricos como a depressão maior (LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2016). A associação entre depressão maior e estados neuroinflamatórios crônicos subsidiou a construção da chamada Teoria Inflamatória da Depressão.

6 I TEORIA INFLAMATÓRIA DA DEPRESSÃO

Entre as primeiras evidências que sugerem que a inflamação crônica pode contribuir para a depressão, estão as observações de que os pacientes que apresentam certos distúrbios somáticos e físicos com um componente inflamatório subjacente também têm uma alta probabilidade de estar ou ficar deprimidos. Essas condições incluem asma, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, síndrome metabólica, doença coronariana e dor crônica (PAN *et al.*, 2012). Estudos adicionais logo observaram que, em comparação com indivíduos não deprimidos, indivíduos deprimidos (que são saudáveis) exibem níveis circulantes mais altos de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF- α , além de níveis mais altos da proteína C-reativa, que é um biomarcador de inflamação sistêmica (SLAVICH E IRWIN, 2014).

Finalmente as investigações passaram a relatar que o aumento no nível de citocinas pró-inflamatórias reduzia os níveis de serotonina, e possivelmente de outros neurotransmissores relacionados, diminuindo a disponibilidade de seu precursor de serotonina, o triptofano, que é um aminoácido essencial. Como a serotonina está intimamente envolvida na regulação do humor, motivação e comportamento, a depleção do triptofano relacionada a citocinas pode representar um evento importante na patogênese da depressão (SLAVICH E IRWIN, 2014). Dentro deste cenário, Slavich e Irwin acreditam que o melhor nome para a teoria seria “Teoria da Depressão via transdução de sinais sociais”. No caso, o estresse crônico psico-ambiental seria traduzido pelo organismo sob a forma de um estado de inflamação crônica que, por sua vez criaria disfunção no sistema serotoninérgico levando a depressão. Um estudo mais recente corroborou esta hipótese avaliando que o humor deprimido induzido pela depressão pode ser previsto pela modulação genômica da expressão de RNAs de genes relacionados a ativação imune, ativação simpática e insensibilidade a glicocorticóides (CHO *et al.*, 2019).

6.1 Papel do estresse oxidativo na associação entre inflamação, estresse psico-ambiental e depressão

Uma vez que o estresse crônico psico-ambiental parece ativar estados de inflamação crônica, que por sua vez contribuem para a evolução da depressão maior, uma questão que ainda precisa ser melhor esclarecida diz respeito ao mecanismo que vincula o estresse crônico psico-ambiental com o desencadeamento da depressão. Estudos conduzidos e revisados por Galecki e Tavaroska (2018) reforçam o pressuposto de que o estresse oxidativo teria um papel de grande relevância em tal associação.

Os seres vivos, incluindo humanos produzem sua energia a partir de rotas metabólicas que ocorrem nas mitocôndrias celulares envolvendo reações que utilizam glicose e oxigênio. A produção energética que leva a síntese de adenosina trifosfato (ATP) é realizada através de ciclos bioquímicos envolvendo a utilização de oxigênio e glicose. Entretanto, cerca de 5% do oxigênio que ingressa no interior da mitocôndria e participa

da fosforilação oxidativa acaba perdendo elétrons na última camada produzindo de modo contínuo AS. Esta molécula pode dar origem a outras EROS, incluindo o PH e o radical hidroxila e também oxidar macromoléculas causando lipoperoxidação, carbonilação de proteínas e mutações no DNA (KUDRYAVTSEVA *et al.*, 2016). Por este motivo, o descontrole na taxa de produção e catalise de EROs é conhecido como “estresse oxidativo”.

Em células jovens e saudáveis o controle dos níveis de EROs é feito pela ação concomitante de um sistema antioxidante enzimático e um sistema antioxidante não-enzimático. Entretanto, no envelhecimento biológico, a eficiência na produção de ATP pelas mitocôndrias pode diminuir desencadeando um estado de “disfunção mitocondrial”, que acaba produzindo maiores níveis elevados do AS. Este aumento nos níveis do AS ainda pode ser ampliado pela diminuição na eficiência dos sistemas antioxidantes gerando estados de estresse oxidativo (KUDRYAVTSEVA *et al.*, 2016).

Quando uma pessoa está cronicamente estressada, o aumento nos níveis de cortisol induz a um maior gasto energético. Por conseguinte, existe necessidade de taxas maiores de produção de ATP, que levam ao aumento nas concentrações do AS. Infelizmente, o aumento nos níveis de EROs necessariamente não induz elevação nos níveis de enzimas antioxidantes ou de ingresso de moléculas antioxidantes para o interior da célula. É possível que, por este motivo, o estresse crônico de origem psicossocial está relacionado a estados de estresse e dano oxidativo (ASCHBACHER *et al.*, 2013).

Uma vez que a célula é uma entidade biológica ativa, ela está continuamente produzindo resíduos metabólicos indesejáveis que são catalisados pelos lisossomos incluindo resíduos de moléculas, principalmente proteínas, organelas danificadas, microrganismos patogênicos e também complexos proteicos sinalizadores de inflamação (LAPAQUETTE *et al.*, 2015). Os lisossomos, degradam este material indesejável através de um processo conhecido como autofagia. Na realidade existem diversos tipos de autofagia sendo uma das mais importantes a chamada macroautofagia. Este processo sequestra estruturas citoplasmáticas danificadas através do seu engolfamento formando uma vesícula chamada autofagossoma. Depois de formados, os autofagossomas transitam ao longo de microtúbulos e se fundem aos lisossomos. A fusão do autofagossoma com o lisossomo forma agora uma estrutura conhecida como autolisossomas. Então enzimas hidrolases presentes no interior dos lisossomos digerem o conteúdo que estava dentro do autofagossoma (LAPAQUETTE *et al.*, 2015).

Investigações têm descrito que o envelhecimento biológico diminui a eficiência da autofagia, que por sua vez contribui para o estabelecimento de estados de inflamação crônica associados a diversas DCNTs incluindo a depressão (RAVANAN, SRIKUMAR E TALWAR, 2017). Na presença de estresse crônico psico-ambiental, a geração de fragmentos de moléculas oxidadas, aumenta a necessidade de autofagia, existindo com o passar do tempo a tendência ao acúmulo de DAMPs. Como foi anteriormente comentado, as DAMPs atuam como se fossem patógenos sendo capazes de ativar o sistema imunológico.

Como as DAMPs são produzidas de modo contínuo, eles acabam gerando estados de inflamação crônica de baixo-grau que tem sido associada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não-transmissíveis como é o caso do DM2, doenças cardiovasculares e transtornos como a depressão (Figura 2).

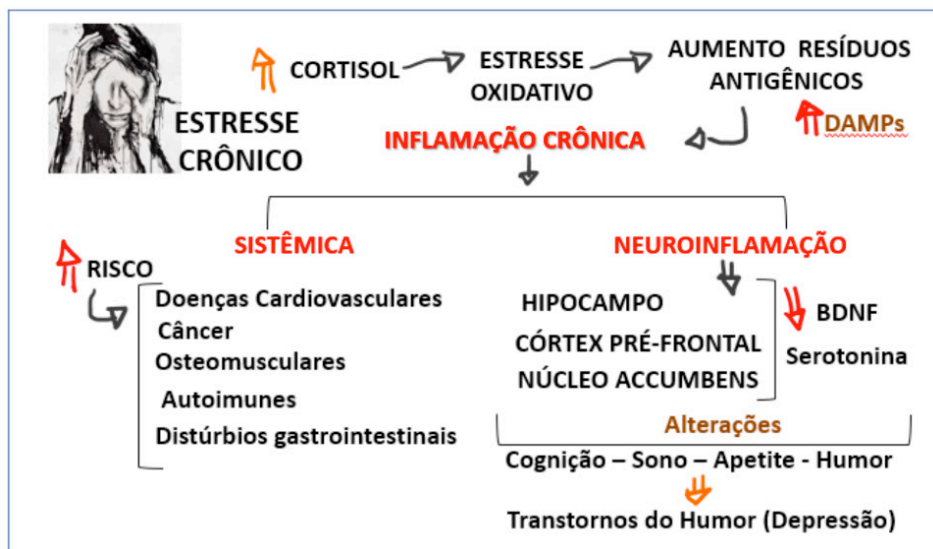


Figura 2 – Impacto da exposição ao estresse psico-ambiental crônico no estresse oxidativo, inflamação crônica e desenvolvimento de sintomas e transtornos psiquiátricos.

Fonte: O Autor

Assim, é possível inferir que desbalanço oxidativo, principalmente envolvendo aumento nos níveis basais do AS poderiam contribuir para o estabelecimento de estados inflamatórios crônicos associados a depressão. Uma condição genética associada com a enzima SOD2 pode auxiliar a elucidar o papel do AS no contexto da inflamação crônica em resposta ao estresse crônico de origem psicossocial e ao desenvolvimento da depressão.

6.2 O Polimorfismo Genético Val16Ala-SOD2

Como o AS é uma molécula altamente reativa a célula produz três tipos de isoenzimas que catalizam esta molécula: Esta são a superóxido dismutase 1 e 3 que são dependentes de co-fatores como o Cobre e o Zinco e a SOD2 que é dependente do co-fator manganês. A SOD2 é a enzima mais relevante por atuar no interior da mitocôndria, na qual ocorre a maior produção de EROs, em especial AS.

Esta enzima é codificada a partir de um gene nuclear localizado no cromossomo 6 (região 125.3). Assim, para a sua síntese, a partir do RNA transcrito é inicialmente produzida uma proteína SOD2 inativa. Esta possui uma pequena sequência peptídica

denominada sequência mitocondrial alvo (MTS- o inglês, *Mitochondrial Target Sequence*) que transporte a SOD2-inativa para o interior da mitocôndria, onde finalmente apresenta atividade enzimática (Figura 3) (SUTTON *et al.*, 2003).

No gene nuclear da SOD2 existe uma variação genética pontual (SNP, do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) no qual envolve a troca de um único nucleotídeo no códon 16 que codifica o aminoácido 9 da região MTS (rs4880). Esta troca faz com que um aminoácido valina (V) seja substituído por uma alanina (A). Por esse motivo, esse polimorfismo é denominado Val16Ala-SOD2 (ZELKO, MARIANI E FOLZ, 2002). Assim, existem dois alelos A (Alanina) e V (Valina), e, portanto, três possíveis genótipos: AA, AV e VV que cada indivíduo pode ser portador de acordo com os alelos herdados do pai e da mãe (Figura 3). Em termos fenotípicos, a variante AA-SOD2 possui uma estrutura α -hélice, sendo assim facilmente importada para o interior da mitocôndria. Já a variante Val-SOD2 possui uma estrutura parcial de β -lâmina, o que faz com que fique parcialmente retida no poro da membrana interna mitocondrial. A variante Ala/Val-SOD2 apresenta estrutura helicoidal (Figura 3) (SUTTON *et al.*, 2003, BAG E BAG, 2008).

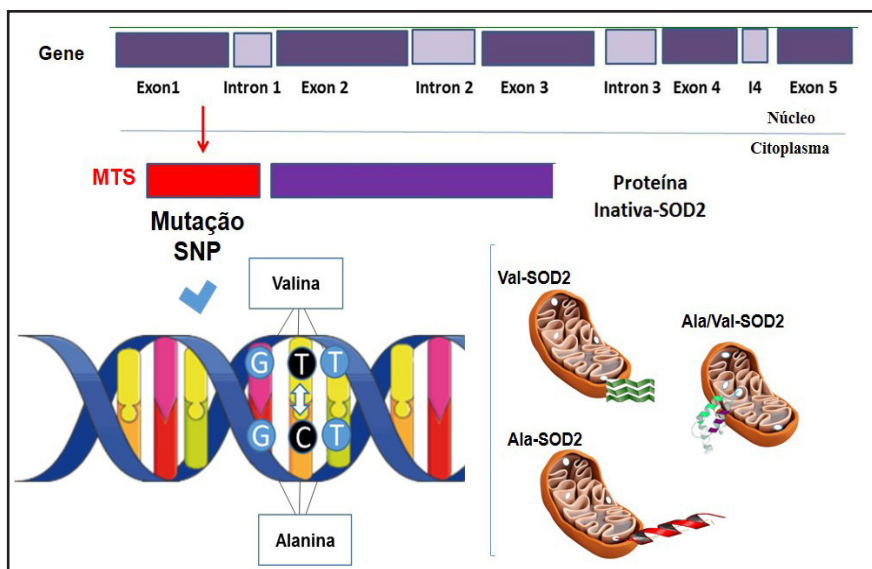


Figura 3: Polimorfismo Val16Ala-SOD2. Envolve a troca de um nucleotídeo timina (T) por uma citosina (C) a substituição afeta a formação do aminoácido valina (GTT) ocorrendo a troca pela alanina (GCT). Em termos fenotípicos, a variante Ala-SOD2 possui uma estrutura α -hélice, a Val-SOD2 possui uma estrutura parcial de β -lâmina, e a variante Ala/Val-SOD2 apresenta estrutura helicoidal.

Fonte: Barbisan, 2017

A presença da alanina faz com que a proteína SOD2 possua uma forma alfa-

hélice permitindo a entrada fácil da mesma para o interior da mitocôndria. Estima-se que o genótipo AA produza uma enzima 40% mais eficiente que o genótipo homocigótico VV (BRESCIANI *et al.*, 2015).

Ao contrário do que se possa pensar, a maior eficiência da enzima relacionada ao genótipo AA não é benéfica a célula e ao organismo. Isto porque, o aumento nos níveis de HP não é acompanhado pelo aumento da glutatona peroxidase (GPX). Como o H_2O_2 é mais solúvel em membranas, o excesso desta EROs extravasa para o citoplasma, onde reage com íons metais como o cobre e zinco (reação de Fenton) produzindo hidroxila ($OH\cdot$). Ao contrário do $O_2\cdot^-$ e do H_2O_2 , a $OH\cdot$ não possui enzimas específicas que a catalisem, e por também ser uma molécula altamente reativa o aumento nos seus níveis pode causar danos extensivos a célula, em especial ao DNA. Tendo o radical $OH\cdot$ alta afinidade com o DNA causando quebras e mutações (BARBISAN *et al.*, 2017).

Estudos epidemiológicos têm descrito associação entre o genótipo AA ao câncer de próstata, agressividade do câncer de próstata (TAUFER *et al.*, 2005) Linfoma não-Hodgkin (WANG *et al.*, 2006), mama (BICA *et al.*, 2009), pulmão e estômago (ZEJNILOVIC *et al.*, 2009).

Por outro lado, o genótipo VV por possuir uma enzima SOD2 menos eficiente está associado a níveis basais mais elevados do ânion superóxido. Uma vez que virtualmente todas as células sintetizam óxido nítrico, e que existe uma grande afinidade entre o superóxido e o óxido nítrico, a reação entre estas duas moléculas produz uma espécie ativa de nitrogênio o peroxinitrito. Este reage com lipídios presentes nas membranas das organelas e membrana plasmática em um processo conhecido como lipoperoxidação, causando danos extensivos as células (COSTA *et al.*, 2018).

Provavelmente por este motivo, o genótipo VV tem sido associado ao risco de doenças cardiometabólicas como a obesidade (MONTANO *et al.*, 2009), hipercolesterolemia (DUARTE *et al.*, 2010) entre outras. Parece também que este genótipo tem efeito farmacogenético afetando a modulação do metabolismo oxidativo e inflamatório em resposta a fármacos como a rosuvastatina (DUARTE *et al.*, 2016), metotrexato e antidepressivos (BARBISAN *et al.*, 2014, 2018), brometo de piridostigmina (AZZOLIN *et al.*, 2019) entre outros. Para comprovar o potencial efeito do desbalanço AS-PH observado neste polimorfismo foram desenvolvidos modelos farmacológicos *in vitro*, em que células cancerosas ou de linhagens saudáveis foram expostas ao paraquat para produzir níveis elevados de AS ou porfirina para produzir níveis elevados de PH (AZZOLIN *et al.*, 2016; 2018).

Dois destes estudos sugeriram influência do polimorfismo Val16Ala-SOD2 em condições depressivas, enquanto outros dois estudos que não encontraram associação entre esse SNP e depressão (PAE *et al.*, 2006). Ambas as investigações positivas relataram associação entre maior frequência de genótipos VV e depressão em mulheres (GAŁECKI *et al.*, 2010); e com aumento da gravidade da depressão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (PIETRAS *et al.*, 2010). No entanto, um estudo mais recente

realizado por Wigner *et al.* (2018) descreveu associação significativa entre depressão em pacientes adultos e desequilíbrio oxidativo geneticamente causado por polimorfismo nas enzimas antioxidantes SOD2, CAT e GPX. Autores comentaram que os resultados corroboram a hipótese de que o estresse oxidativo e nitrosativo poderia estar envolvido na patogênese dos transtornos depressivos. Também não foram identificados trabalhos prévios envolvendo potencial associação entre autopercepção de estresse psicossocial crônico e o polimorfismo Val16Ala-SOD2.

Porém, considerando o conjunto de informações aqui abordadas, é possível que o desbalanço S-HP esteja associado a maior risco de autopercepção de estresse psicoemocional e também depressão principalmente nos idosos.

REFERÊNCIAS

Rishworth, A. and Elliott, S.J. 2018. "Global environmental change in an aging world: The role of space, place and scale". *Social Science & Medicine*. (1982) vol. 227 (2019): 128-136. doi:10.1016/j.socscimed.2018.07.027

Ferrucci, L. and Fabbri, E. 2018. "Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty". *Nature Reviews Cardiology* 15 (9): 505–522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2

Weinberger, A. H., Gbedemah, M., Martinez, A. M., Nash, D., Galea, S., & Goodwin, R. D. (2018). "Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups". *Psychological medicine*, 48(8), 1308–1315. doi:10.1017/S0033291717002781

Malhi GS, Mann JJ. "Depression". *Lancet* 2018; 392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2

Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., Bromet, E., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N., Andrade, L. H., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Haro, J. M., Karam, A. N., Kostyuchenko, S., Kovess, V., Lara, C., Levinson, D., Matschinger, H., Nakane, Y., Browne, M. O., Ormel, J., ... Stein, D. J. (2010). "Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety*", 27(4), 351–364. doi:10.1002/da.20634

Jonassen, R., Harmer, C. J., Hilland, E., Maglanoc, L. A., Kraft, B., Browning, M., Stiles, T. C., Haaland, V. Ø., Berge, T., & Landro, N. I. (2019). "Effects of Attentional Bias Modification on residual symptoms in depression: a randomized controlled trial". *BMC psychiatry*, 19(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2105-8>

MATIAS, A. G. C. et al. 2016 "Indicadores de depressão em idosos e os diferentes métodos de rastreamento". *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 6-11, Mar. 2016. 45082016000100006&lng=en&nrm=iso. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3447>.

Kiely, K. M., Brady, B., & Byles, J. (2019). "Gender, mental health and ageing". *Maturitas*, 129, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.004>

Praia, R. S.; Reboredo, J.; Barbisan, F.; Cunha, B. S. N.; Chitolina, B.; Lima, P. A. S. P.; Ribeiro, E. A. M.; Ribeiro, E. E.; Cruz, I. B. M. (2018). Brazilian elderly affective disorders and suicide: Trends on morbi-mortality and health service costs. *Palliative Nursing*, v.8, 2018. <https://doi.org/10.15406/mojgg.2018.03.00095>

Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). "The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study". *BMC psychiatry*, 19(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>

Woo, J. 2017. "How Can We Achieve Healthy Aging?". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.15. doi:10.3390/ijerph14121583

Machado, A. et al. 2014. "Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease". *Reviews in Neuroscience*, v.25, n.6, p.785-804. doi:10.1515/revneuro-2014-0035

Azuma, K. et al. 2015. "Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis". *Journal of UOEH*, v.37, n.4, p. 245-253. doi:10.7888/juoeh.37.245

Chiriac, V.F.; Baban, A.; Dumitrascu, D.L. 2018. "Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review". *Clujul Medical*. v.91, n.1, p.18-26. doi:10.15386/cjmed-924

Murayama, Y., Yamazaki, S., Yamaguchi, J., Hasebe, M., & Fujiwara, Y. (2020). "Chronic stressors, stress coping and depressive tendencies among older adults". *Geriatrics & gerontology international*, 20(4), 297–303. <https://doi.org/10.1111/ggi.13870>

Freitas, Daniel A et al. 2018. "High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats." *Physiology & behavior* vol. 184 (2018): 6-11. doi:10.1016/j.physbeh.2017.10.027

Pereira, Aline, Freitas, Carla, Mendonça, Cristiane, Marçal, Fernanda, Souza, Jennefer, Noronha, João Paulo, Lessa, Larissa, Melo, Lívia, Gonçalves, Raquel, & Sholl-Franco, Alfred. (2004). "Envelhecimento, estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica". *Ciências & Cognição*, 1, 34-53. Recuperado em 22 de fevereiro de 2021, de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212004000100006&lng=pt&tlng=pt.

Moore, R. C., Eyler, L. T., Mausbach, B. T., Zlatar, Z. Z., Thompson, W. K., Peavy, G., Fazeli, P. L., & Jeste, D. V. (2015). "Complex interplay between health and successful aging: role of perceived stress, resilience, and social support". *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(6), 622–632. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.08.004>

Wu, Y.K.; Berry, D.C. 2018. "Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review". *Journal of Advanced Nursing*, v.74, n.5, p.1030-1042. doi:10.1111/jan.13511

Andreescu C, Lee S. 2020. "Anxiety Disorders in the Elderly". *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:561-576. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_28. PMID: 32002946.

SELYE, H. "The Stress of Life". New York: McGraw-Hill, 1956.

- McEwen BS, Morrison JH. 2013. "The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course". *Neuron*. 2013 Jul 10;79(1):16-29. doi: 10.1016/j.neuron.2013.06.028. PMID: 23849196; PMCID: PMC3753223.
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). "A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications". *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- SELYE, H. 1984. "The stress of life". New York: McGraw Hill.
- McEwen BS. 2008. "Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators". *Eur J Pharmacol*; 583, 174–185
- Lazarus, R., & Folkman, S. (1984). "Stress appraisal and coping". New York: Springer.
- McEwen B. S. (1998). "Protective and damaging effects of stress mediators". *The New England journal of medicine*, 338(3), 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen B. S. (2015). "Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism: clinical and experimental*", 64(3 Suppl 1), S2–S10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.029>
- Stephen J. Mcphee, William F. Ganong. "Fisiopatologia da Doença - 5.Ed.: Uma introdução à medicina clínica". McGraw Hill Brasil, 2007
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). "Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*", 18(10), 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- Adam, E. K., & Kumari, M. (2009). "Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research". *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1423–1436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.011>
- Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. 2001. "Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups". *Eur J Neurosci*. 2001 Oct;14(7):1143-52. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x. PMID: 11683906.
- Schilling, O.K.; Diehl, M. 2015. "Psychological vulnerability to daily stressors in old age: Results of short-term longitudinal studies". *Z Gerontol Geriatr*. v.48, n.6, p.517-523. doi:10.1007/s00391-015-0935-7
- Stover, C.M. 2016. "Mechanisms of Stress-Mediated Modulation of Upper and Lower Respiratory Tract Infections". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.874, p.215-223. doi:10.1007/978-3-319-20215-0_10
- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pillai, S. 2015. "Imunologia Celular e Molecular. 8ª Edição". Elsevier.
- Bektas, A., Schurman S.S., Sem, R., Ferrucci, L. (2018) Aging, inflammation and the environment. *Experimental Gerontology*, 105:10-18. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.015.

Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Lee, K. S., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). "Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels". *Nature*, 523(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>

López-López, A. L., Jaime, H. B., Escobar Villanueva, M., Padilla, M. B., Palacios, G. V., & Aguilar, F. (2016). "Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats". *Physiology & behavior*, 161, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.017>

Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). "Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies". *Diabetes care*, 35(5), 1171–1180. <https://doi.org/10.2337/dc11-2055>

Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). "From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression". *Psychological bulletin*, 140(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>

Cho, J.H.J, Irwin, M.R., Eisenberger, N.I., Lamkin, D.M., Cole, S.W. (2019) Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 44, 923–929. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>

Gałecki, P., & Talarowska, M. (2018). "Inflammatory theory of depression. Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty". *Psychiatria polska*, 52(3), 437–447. <https://doi.org/10.12740/PP/76863>

Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., Fedorova, M. S., Pokrovsky, A. V., Melnikova, N. V., Kaprin, A. D., Moskalev, A. A., & Snezhkina, A. V. (2016). "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer". *Oncotarget*, 7(29), 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>

Aschbacher, K.O. et al. 2013. "Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity". *Psychoneuroendocrinology*, v.38, n.9, p.1698–1708. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.02.004

Lapaquette, P. et al. 2015. "Cellular and Molecular Connections between Autophagy and Inflammation". *Mediators Inflamm. Mediators of inflammation* vol. 2015 (2015): 398483. doi:10.1155/2015/398483

Ravanan, P.; Srikumar, I.F.; Talwar, P. 2017. "Autophagy: The spotlight for cellular stress responses". *Life Science*, v.188, p.53-67. doi:10.1016/j.lfs.2017.08.029

Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. 2002. "Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression." *Free Radic Biol Med*. 2002 Aug 1;33(3):337-49. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x. PMID: 12126755.

Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Capanec C, Pessayre D, Degoul F. 2003. "The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria". *Pharmacogenetics*.; 13(3):145-157. doi:10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f

Bag A, Bag N. 2008. "Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: a review". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Dec;17(12):3298-305. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0235. PMID: 19064542.

Bresciani G, da Cruz IBM, González-Gallego J, et al. 2015. "Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation". *Adv Clim Chem*. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.001>

BARBISAN, F. A ação anti-inflamatória do lítio é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e fármacos antidepressivos: estudo *in vitro*. 199f. 2017. Tese (Doutorado em Farmacologia) Universidade Federal de Santa Maria. 2017.

TAUFER 2005: Taufer, M., Peres, A., de Andrade, V. M., de Oliveira, G., Sá, G., do Canto, M. E., dos Santos, A. R., Bauer, M. E., & da Cruz, I. B. (2005). "Is the Val16Ala manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process?". *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(4), 432–438. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.4.432>

Wang, S. S., Cerhan, J. R., Hartge, P., Davis, S., Cozen, W., Severson, R. K., Chatterjee, N., Yeager, M., Chanock, S. J., & Rothman, N. (2006). "Common genetic variants in proinflammatory and other immunoregulatory genes and risk for non-Hodgkin lymphoma". *Cancer research*, 66(19), 9771–9780. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0324>

Bica, C. G., de Moura da Silva, L. L., Toscani, N. V., da Cruz, I. B., Sá, G., Graudenz, M. S., & Zettler, C. G. (2009). "MnSOD gene polymorphism association with steroid-dependent câncer". *Pathology oncology research : POR*, 15(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9064-6>

Zejnilovic, J., Akev, N., Yilmaz, H., & Isbir, T. (2009). "Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung câncer". *Cancer genetics and cytogenetics*, 189(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.06.017>

Costa, F. et al. (2018). Influence of Val16Ala-SOD2 polymorphism on sperm quality parameters. *Human Fertility (Camb)*, 21(3):212-219, 2018.

Montano MA, Barrio Lera JP, Gottlieb MG, Schwanke CH, da Rocha MI, Manica-Cattani MF, et al. 2009. "Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity". *Molecular and cellular biochemistry* vol. 328,1-2 (2009): 33-40. doi:10.1007/s11010-009-0071-z

Duarte MM, Moresco RN, Duarte T, Santi A, Bagatini MD, Da Cruz IB et al. 2010. "Oxidative stress in hypercholesterolemia and its association with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism". *Clinical biochemistry* vol. 43,13-14 (2010): 1118-23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.07.002

Duarte T, da Cruz IB, Barbisan F, Capelleto D, Moresco RN, Duarte MM. 2016. "The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytics blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism". *The pharmacogenomics journal* vol. 16,6 (2016): 501-506. doi:10.1038/tpj.2015.91

Barbisan F, Azzolin VF, Ribeiro EE, Duarte MMMF, da Cruz IBM. 2017. "The In Vitro Influence of a Genetic Superoxide-Hydrogen Peroxide Imbalance on Immunosenescence". *Rejuvenation research* vol. 20,4 (2017): 334-345. doi:10.1089/rej.2016.1892

Barbisan F, Azzolin VF, Monteiro GC, Teixeira CF, Mastella MH, Bueno V. 2018. "Genetic or pharmacological superoxide-hydrogen peroxide imbalances modulate the in vitro effects of lithium on glycogen synthase kinase-3β". *Gene* vol. 655 (2018): 48-55. doi:10.1016/j.gene.2018.02.046

Barbisan, F. et al. 2014. Methotrexate-related response on human peripheral blood mononuclear cells may be modulated by the Ala16Val-SOD2 gene polymorphism. *Plos One* vol. 9 (2014).

Azzolin VF, Barbisan F, Teixeira CF, Pillar D, Mastella MH, Duarte T, Turra BO, Ribeiro EE, Duarte MMFM, da Cruz IBM. (2019). The Val16Ala-SOD2 polymorphism affects cyto-genotoxicity of pyridostigmine bromide on human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology In Vitro*. vol.60:237-244, 2019. 10.1016/j.tiv.2019.06.004

Azzolin VF, Cadoná FC, Machado AK, Berto MD, Barbisan F, Dornelles EB, et al. 2016. "Superoxide-hydrogen peroxide imbalance interferes with colorectal cancer cells viability, proliferation and oxaliplatin response". *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA* vol. 32 (2016): 8-15. doi:10.1016/j.tiv.2015.12.001

Pae, C.U. et al. 2006. "Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: a preliminary study". *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v.30, n.7, p.1326-1329. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.03.009

Gałecki P, Smigielski J, Florkowski A, Bobińska K, Pietras T, Szemraj J. 2010. "Analysis of two polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene (Ile-58Thr and Ala-9Val) in patients with recurrent depressive disorder". *Psychiatry Res* 2010; 179(1):43-46. doi:10.1016/j.psychres.2009.06.016

Pietras T, Witusik A, Panek M, et al. 2010. "Anxiety, depression and polymorphism of the gene encoding superoxide dismutase in patients with chronic obstructive pulmonary disease". *Pol Merkur Lekarski* 29:165–168. PMID: 20931825.

Wigner, P. et al. 2018. "Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression". *European Psychiatry*, v.48, p.38-48. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.012

CAPÍTULO 9

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 28/03/2021

Julianna Thamires da Conceição

Enfermeira pela Faculdade de Ensino Superior de Floriano
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/3583429450142549>

Elizama Costa dos Santos Sousa

Enfermeira, Mestre em enfermagem pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/9954475209129435>

Polyana Coutinho Bento Neri

Enfermeira Obstétrica pelo programa de residência da Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/8812674495477406>

Cássio Nunes Brasileiro

Enfermeiro pela Faculdade Estácio
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/6703943459469078>

Jessica de Moura Caminha

Enfermeira Obstétrica pelo programa de residência da Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/0606344246967986>

Rosane da Silva Santana

Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Ceará
Teresina-Piauí
ORCID:0000-0002-0601-8223

Paula Lima da Silva

Enfermeira Obstétrica pelo programa de residência da Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/9030288606818586>

Joseneide Barbosa de Sousa

Enfermeira pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/6541000126681552>

RESUMO: OBJETIVO: Analisar através de uma revisão integrativa os principais fatores de riscos para ocorrência de lesões por pressões em pacientes na Unidade de Terapia intensiva, além de demonstrar os riscos das LPP. **MÉTODO:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada com base no estudo de artigos, obtidos através de pesquisa de dados na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). As buscas foram realizadas sem delimitação temporal, utilizando os descritores lesão por pressão, fatores de risco e Unidade de Terapia Intensiva. Foram utilizados no total 07 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao analisar os sete artigos para o estudo foram constatados que em relação à autoria os 07 artigos foram escritos por Enfermeiros. Evidenciou-se nesse estudo que o tempo de internação maior de 10 dias, continua sendo um dos principais fatores de risco. Este estudo ainda apontou que os pacientes cirúrgicos por falta de mobilidade possuem alto risco de desenvolverem LPP. As variáveis, índice de massa corpórea (IMC), ser portador de diabetes mellitus/ comoorbidades,

tabagismo, tipo de dieta, em uso de ventilação mecânica e sedação não foram apontadas estatisticamente significativas como fatores de risco neste estudo. **CONCLUSÃO:** Este estudo foi importante para obtenção de conhecimentos acerca de riscos de desenvolvimento de LPP, pois obtendo conhecimento do problema terão como tomar medidas para prevenir e amenizar os agravos, e também para realização de pesquisas futuras com o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Lesão por pressão; Fatores de risco; Unidade de Terapia Intensiva.

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ABSTRACT: OBJECTIVE: To analyze, through an integrative review, the main risk factors for the occurrence of pressure injuries in patients in the intensive care unit, in addition to demonstrating the risks of LPP. **METHOD:** This is an integrative review based on the study of articles, obtained through data search in the Virtual Health Library (VHL). The searches were performed without temporal delimitation, using the descriptors pressure injury, risk factors and Intensive Care Unit. A total of 07 articles were used. **RESULTS AND DISCUSSION:** When analyzing the seven articles for the study were verified that in relation to authorship the 07 articles were written by Nurses. It was evidenced in this study that the hospitalization time greater than 10 days remains one of the main risk factors. This study also pointed out that surgical patients due to lack of mobility are at high risk of developing LPP. Variables, body mass index (BMI), diabetes mellitus / comorbidities, smoking, type of diet, use of mechanical ventilation and sedation were not statistically significant as risk factors in this study. **CONCLUSION:** This study was important to obtain knowledge about the risks of developing LPP, because getting knowledge of the problem will have to take measures to prevent and ameliorate the diseases, and also to carry out future research with the subject. **KEYWORDS:** Pressure injury; Risk factors; Intensive therapy.

1 | INTRODUÇÃO

Na UTI, além das limitações que são impostas ao paciente pela sua condição clínica, os controles são mais rigorosos, estando associado às terapias de maior complexidade, somando-se concomitantemente a outros fatores de risco, tais como: uso de sedativos, alterações do nível de consciência, uso de drogas vasoativas e instabilidade hemodinâmica, que os tornam propensos a LLP (lesão por pressão) (FERNANDES; CALIRI, 2008). LPP é o resultado da pressão exercida pelo corpo sobre a superfície em que o indivíduo se encontra. De acordo com a portaria 529 de 1 de abril de 2013, as LPP são consideradas um evento adverso, ou seja, sua ocorrência é decorrente da assistência à saúde. (BRASIL, 2013).

No Brasil, alguns estudos estimam que a incidência das lesões por pressão nas Unidades de Terapias Intensiva(UTI) estejam entre 10,62% a 62,5%, sendo que em unidades de clínica médica se encontrou uma incidência de 42,6% e em unidades cirúrgicas

de 39,5% (COSTA; CALIRI, 2004; ROGENSKI; SANTOS, 2012).

Cabe ao Enfermeiro prescrever os cuidados com o objetivo de prestar uma assistência que previna as LPP, bem como acompanhar a evolução das já existentes. É evidente que estes profissionais são fundamentais quando se pretende minimizar este evento por meio de ações como a realização da mudança de decúbito, redução da pressão nas proeminências ósseas, higienização adequada do paciente, prevenção do ressecamento da pele, controle de balanço hídrico e acompanhamento do suporte nutricional dos indivíduos hospitalizados (SIQUEIRA, SANTOS, MELO, 2015).

Pesquisas realizadas em âmbito nacional e internacional sobre o conhecimento de profissionais de enfermagem referente à prevenção de LPP surgem como uma preocupação dos especialistas pelos elevados coeficientes de prevalência e incidência que ainda existem nas instituições de saúde e domicílios (BEECKMAN et al., 2011). A maioria desses estudos mostrou déficit de conhecimento dos componentes da equipe de enfermagem em algumas áreas específicas, que incluem as medidas de prevenção de LPP (MAURICIO et al., 2014). Deve-se considerar que o aumento do conhecimento por parte da equipe de enfermagem e a implementação de práticas baseadas em evidências acarretam benefícios tanto na redução do tempo de internação hospitalar quanto no número de pacientes que sofrem com esse agravo (SVING et al., 2014).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo analisar através de uma revisão integrativa os principais fatores de riscos para ocorrência de lesões por pressões em pacientes na Unidade de Terapia intensiva, além de demonstrar os riscos das LPP. Os resultados encontrados podem ser úteis para o conhecimento das características do paciente acometido por essas lesões e assim subsidiar a construção e/ou elaboração de protocolos com vistas a reduzir a incidência das LPPs por meio da adoção de medidas preventivas compatíveis com a realidade do setor, proporcionando melhoria na qualidade da assistência prestada a estes pacientes.

2 | METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo de revisão integrativa da literatura operacionalizada a partir das seguintes etapas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/ síntese do conhecimento (MENDES, SILVEIRA E GALVÃO, 2008).

A pergunta que norteou este estudo foi: quais os fatores de risco para desenvolvimento de lesão por pressão na unidade de terapia intensiva?

Fernandes (2000) afirma que a revisão integrativa é uma análise ampla da literatura, contribuindo para compreensão sobre métodos e resultados de pesquisas, bem como

na identificação do direcionamento de futuras investigações. A elaboração da revisão deve seguir padrões de rigor metodológico, os quais possibilitam ao leitor identificar as características reais dos estudos analisados. O resultado de uma revisão da literatura bem elaborada, sobre um determinado tema clínico, acarreta impacto benéfico direto na qualidade dos cuidados prestados ao paciente.

O propósito inicial da revisão integrativa da literatura é a obtenção de um entendimento profundo sobre o fenômeno a ser investigado, com o objetivo de apresentar o atual conhecimento sobre um tópico específico ou esclarecer assuntos ainda obscuros. Além disso, torna-se essencial que as fontes escolhidas expressem a representatividade do todo, para que o processo seja organizado e conciso (BROOME, 2000).

Na pesquisa bibliográfica ocorre o desencadeamento de uma série de etapas, tais como: escolha de tema, levantamento bibliográfico, formulação do problema (pergunta), elaboração do plano provisório de assunto, busca de fontes, leitura do material, fichamento, organização lógica do assunto e redação do texto (GIL, 2002).

Neste estudo o tema escolhido foi “Lesão por Pressão” devido ao grande aumento de casos vividos diariamente em unidades de terapia intensiva e por estar relacionada a causas multifatoriais e apresentarem fisiopatologia, critérios diagnósticos, implicações terapêuticas, prognósticas e preventivas distintas.

Para a seleção da amostra foi estabelecido os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis em português, textos completos disponíveis na íntegra, online e gratuita, sem delimitação temporal. Como critérios de exclusão optou-se por: estudos em formatos de editoriais, estudos de caso, estudos epidemiológicos, dissertações, teses e comentários. Para realizar esta pesquisa foi feita uma busca eletrônica no banco de dados BVS (Bibliotecas Virtual em Saúde), usando os seguintes descritores: Lesão por pressão, fatores de risco e terapia intensiva de acordo com os Descritores em Saúde.

Foram encontrados 59 artigos usando os descritores em saúde: Lesão por pressão, fatores de risco e terapia intensiva, em seguida, foi realizada uma leitura exploratória e análise do material selecionado, onde dos 59 artigos encontrados, 52 foram excluídos por duplicidade, por não fazerem parte da temática e por não estarem de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos por esse estudo, restando apenas 07 artigos para fazer parte do estudo.

Posteriormente foi feito o fichamento com a devida identificação das fontes e o registro dos conteúdos pertinentes, para reunir sistematicamente o material colhido dos artigos selecionados para o estudo (GIL, 2002).

Por fim, os dados foram apresentados em quadros e analisados conforme os objetivos do estudo.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar os sete artigos para o estudo foram constatados que em relação à autoria os 07 artigos foram escritos por Enfermeiros.

Dos temas abordados 01 abordava os fatores associados à úlcera por pressão em pacientes internados nos Centros de Terapia Intensiva de Adultos, 01 abordava Úlcera por pressão em pacientes críticos: incidência e fatores associados, 01 abordava fatores de risco para desenvolver úlceras por pressão segundo a escala de Braden: o idoso em evidência, 01 abordava sobre a ocorrência e fatores de risco para lesões por pressão em centros de terapia intensiva, 01 sobre fatores de risco e condições predisponentes para úlcera de pressão em pacientes de terapia intensiva, 01 sobre Lesões por pressão na Unidade de Terapia Intensiva: incidência e fatores de risco, 01 abordava os fatores associados à úlcera por pressão em pacientes internados nos Centros de Terapia Intensiva de Adultos, 01 abordava avaliação de risco para úlcera por pressão em pacientes críticos.

A caracterização dos estudos pode ser visualizada detalhadamente no Quadro 1, abaixo:

AUTOR/ANO	REVISTA	METODOLOGIA	PÚBLICO ALVO	ENFOQUE TEMÁTICO
GOMES, F.S.L. et al .(2010)	Rev Esc Enferm USP	Estudo seccional analítico	Pacientes com 18 anos ou mais, que foram internados até as 24h do dia anterior à coleta de dados.	Fatores associados à úlcera por pressão em pacientes internados nos Centros de Terapia Intensiva de Adultos
BORGHARDT, A.T. et al . (2016)	Rev Bras Enferm	Estudo de uma coorte prospectiva	Pacientes com idade superior ou igual a 18 anos e sem UP na admissão.	Úlcera por pressão em pacientes críticos: incidência e fatores associados
SIQUEIRA, V.B. et al. (2015)	Rev Enferm UFPI.	Pesquisa quantitativa e transversal, de caráter analítico.	Pacientes internados nos setores de CM e UTI da referida instituição	Fatores de risco para desenvolver úlceras por pressão segundo a escala de Braden: o idoso em evidência
MENDONÇA, P.K. et al. 2018	Rev enferm UFPE	Estudo quantitativo, descritivo, analítico, transversal	Pacientes atendidos em dois CTIs	Ocorrência e fatores de risco para lesões por pressão em centros de terapia intensiva
FERNANDES, N.C.S.; TORRES, G.V.; VIEIRA, D. (2008)	Rev. Eletr. Enf.	Estudo descritivo, longitudinal quantitativo	Pacientes acamados, de ambos os sexos, internados nas duas UTIs, no período de 04 de abril a 24 de maio de 2005.	Fatores de risco e condições predisponentes para úlcera de pressão em pacientes de terapia intensiva ¹

ALENCAR, G.S.A. et al. (2018)	Revista Nursing	Revisão integrativa de literatura	Pacientes internados na UTI	Lesões por pressão na Unidade de Terapia Intensiva : incidência e fatores de risco
ARAÚJO, T.M.; MOREIRA, M.P.; CAETANO, J.A. (2011)	Rev. enferm. UERJ	Estudo transversal com abordagem quantitativa	Pacientes admitidos na UTI em questão, durante os meses de agosto, setembro e outubro de 2009	Avaliação de risco para úlcera por pressão em Pacientes críticos

Quadro 1 – Caracterização dos estudos quanto autor, ano, revista, metodologia, público alvo e enfoque temático.

Fonte: Elaborado pelo pesquisador com base nos dados e resultados da pesquisa, (2019).

Em relação ao ano de publicação, 01 (14,28%) foi publicado em 2010, 01 (14,28%) em 2016, 01 (14,28%) em 2015, 02 (28,57%) em 2018, 01 (14,28%) em 2008, 01 (14,28%) em 2011. Em relação à instituição em que os estudos foram realizados os 07 foram em Unidades de Terapia Intensiva.

Quanto ao tipo de revista científica 01 (14,28%) foi publicado na Revista Esc. Enfermagem USP, 01 (14,28%) Revista Brasileira de Enfermagem, 01 (14,28%) na Revista de Enfermagem da UFPI, 01 (14,28%) na Revista Enfermagem UFPE, 01 (14,28%) Revista. Eletrônica de Enfermagem, 01 (14,28%) na Revista Nursing, 01 (14,28%) na Revista Enfermagem UERJ.

Ao observar o delineamento de Pesquisa, foi observado que todos são descritivos, sendo 01 (14,28%) por meio de um estudo seccional analítico, 01 (14,28%) por meio de uma coorte prospectiva, 03 (42,85%) Pesquisas quantitativas e transversal, de caráter analítico, 01 (14,28%) Revisão integrativas de literatura, 01 (14,28%) um estudo descritivo, exploratório com abordagem quantitativa.

O estudo de Gomes et al. (2010) que foi intitulado como “ Fatores associados à úlcera por pressão em pacientes internados nos Centros de Terapia Intensiva de Adultos”, foi um estudo constituído de pacientes com 18 anos ou mais, que foram internados até as 24h do dia anterior à coleta de dados, a partir de um universo de 316 leitos distribuídos em 22 CTIs, de 15 hospitais públicos e privados de Belo Horizonte, Minas Gerais, que também atendiam à Saúde Suplementar.

O presente estudo evidenciou-se que o sexo dos pesquisados não eram fatores de risco para desenvolver LPP, pois não houve diferença significativa entre ocorrência de úlcera por pressão segundo o sexo 40,0% eram homens e 30,0% eram mulheres – e segundo a cor de pele como um fator de risco, os mais acometidos foram da cor parda. A ocorrência foi maior entre os indivíduos de 45 a 59 anos, portanto a idade neste estudo foi um fator de risco importante por ter acometido significamente os pesquisados com idade

avançada. No que tange ao estado nutricional, o estudo evidenciou que a desnutrição dos não foi um fator para desenvolvimento de LPP.

O tabagismo no presente estudo foi considerado um fator de risco importante a ser avaliado, pois em relação ao hábito de fumar, em 90 pacientes, a prevalência de lesão por pressão era entre os fumantes. Constatamos também, que o tempo de internação superior a 10 dias é um fator de risco que deve ser avaliado pelos profissionais, de acordo com o estudo, o tempo total de internação dos pacientes nos hospitais que compuseram a amostra, a prevalência de úlcera por pressão foi progressivamente maior naqueles com mais de 10 dias de permanência.

Com as evidências desse estudo percebeu-se que as medidas de prevenção ainda não são adotadas de forma sistemática e alguns profissionais contrariam as recomendações para uma boa prática clínica, tais como a realização de massagem de conforto nas proeminências ósseas e o reposicionamentos de 2 em 2 horas (GOMES et al., 2010).

A úlcera por pressão é de difícil tratamento, em geral prolongado e oneroso, o que corrobora a premissa da prevenção. Portanto, diante de pessoas que apresentem riscos para o desenvolvimento de úlceras por pressão, a equipe multiprofissional tem a responsabilidade de programar medidas preventivas, no intuito de diminuir o impacto desse agravo (GOMES et al., 2010).

Já no estudo de Borghardt, et al. (2016) que foi intitulado, como “Úlcera por pressão em pacientes críticos: incidência e fatores associados” realizado no período de março a junho de 2013, foram admitidos 87 pacientes nas unidades intensivas do Hucam; desses, foram excluídos 10 sujeitos, obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão. Investigaram-se 77 indivíduos, 17 dos quais desenvolveram úlcera por pressão, correspondendo a uma incidência de 22%. Neste estudo observou-se que com relação ao sexo, houve equilíbrio entre os mesmos, com (51%) mulheres e (49%) homens; portanto este estudo no que se refere ao sexo vai ao encontro do estudo de (GOMES et al., 2010) que evidenciou que ambos os sexos podem ser acometidos de maneira significativa. Na análise bivariada dos dados verificou-se que os pacientes com LPP, (53%), apresentavam idade > 60 anos, percebe-se uma mediana de idade elevada (60 anos), com predominância, portanto a idade avançada evidenciada no presente estudo, também foi um fator de risco importante a ser observado, devendo fortalecer ainda mais as medidas de prevenção em pacientes críticos internados na UTI.

Quanto as variáveis clínicas, evidenciou-se nesse estudo que o tempo de internação maior de 10 dias, continua sendo um dos principais fatores de risco. Este estudo ainda apontou que os pacientes cirúrgicos por falta de mobilidade possuem alto risco de desenvolverem LPP. As variáveis, índice de massa corpórea (IMC), ser portador de diabetes mellitus/ comorbidades, tabagismo, tipo de dieta, em uso de ventilação mecânica e sedação não foram apontadas estatisticamente significativas como fatores de risco neste estudo.

Vários fatores adicionais podem influenciar o desenvolvimento de LPP, principalmente quando interferem na tolerância do tecido a pressão, como a diabetes mellitus e o tabagismo, além de alterações no IMC, que podem também ser relacionadas, pois é sabido que, nos pacientes com redução de massa corporal, há um comprometimento da proteção nas regiões de proeminência óssea; no entanto, neste estudo, tais variáveis não apresentaram associação.

Sabemos que as escalas de avaliação de risco para LPP são instrumentos importantes no cuidado de enfermagem, pois destacam pontos vulneráveis, reforçam a importância de avaliação contínua e favorecem os mecanismos de prevenção (ARAUJO et al., 2010).

Outros estudos com população e cenários diferentes permitiram o conhecimento da real extensão desse problema no país, de forma a fornecer subsídios para a construção de estratégias de prevenção com base em protocolos não apenas nas instituições campo de estudos, mas também como proposta de política pública nacional (BORGHARDT et al., 2016).

Já o estudo de Siqueira et al. (2015) intitulado, “Fatores de risco para desenvolver úlceras por pressão segundo a escala de Braden: o idoso em evidência”, descreve que é primordial a identificação dos pacientes de risco, e para isso, é necessário uma equipe de enfermagem capacitada, que conheça o perfil dos pacientes do seu serviço, ou seja, sistematizar a avaliação clínica contemplando a complexidade de tais fatores e condições presentes durante a internação e os aspectos relativos à responsabilidade institucional são relevantes para redução deste tipo de lesão.

O presente estudo trata-se de um estudo descritivo, com abordagem quantitativa, de caráter analítico, o mesmo mostrou os fatores de risco para a formação de LPP em pacientes acometidos por tais lesões na Clínica Médica (CM) e Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O pressuposto desta pesquisa é a importância da análise dos fatores de risco associados à formação de LPP, através de um instrumento que priorize o paciente e viabilizar intervenções preventivas eficazes (SIQUEIRA et al., 2015).

No estudo, várias condições tem sido apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento de lesões por pressão, com relação à faixa etária, dentre os pacientes internados submetidos à escala de Braden, aqueles com 61 anos ou mais representaram a maioria, bem como foi comprovado estatisticamente que quanto mais idade maior o risco de desenvolver LPPs. Para Souza e Santos (2007) A idade avançada, associada às condições mórbidas como alterações do estado neurológico e mental, estado nutricional, mobilidade, atividade e continências anal e urinária, caracterizam fatores de risco propensos à formação, recidiva e complicações de LPP.

O aumento de internações hospitalares, restrição ao leito, estado crônico de saúde, são condições que elevam o risco de pressão, fricção, cisalhamento e diminuição da circulação sanguínea na pele (GOULART et al., 2008).

Ainda no estudo de Siqueira et al, (2015) No que diz respeito ao sexo, a pesquisa revelou que essa variável não interfere estatisticamente no risco desenvolvimento das lesões. A prevalência das patologias que apresentavam risco para desenvolver LPP foi mais elevada entre pacientes portadores de distúrbios vasculares, como acidentes vasculares encefálicos, seguida por doenças do sistema respiratório, como pneumonia e insuficiência respiratória. O item classificado como outros teve prevalência equiparada às causas respiratórias, sendo descritas como sepse, osteomielite e causas cirúrgicas.

A região da superfície corporal mais acometida nesta pesquisa foi a LPP na região sacral, sendo também a mais frequente em relação a todos os estágios identificados quando comparada com as outras regiões anatômicas atingidas. O segundo lugar mais acometido foi a região glútea, seguida da trocantérica (SIQUEIRA et al., 2015).

Esta realidade reflete a urgência na adoção de práticas efetivas de prevenção e manejo deste tipo de ferida, que sendo vista num contexto mais amplo, é na maioria das vezes prevenível, visto que os custos e demanda de tempo são mais elevados após a sua implantação (SIQUEIRA et al., 2015).

O estudo de Mendonça et al. (2018) intitulado, “Ocorrência e fatores de risco para lesões por pressão em centros de terapia intensiva” foi um estudo realizado com pacientes atendidos em dois CTIs adulto gerais de dois hospitais públicos de ensino de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, onde as evidências apontam que clientes de ambos os sexos apresentaram ocorrência de LPP.

A ocorrência de LPP foi mais frequente nos clientes com idade acima de 59 anos que apresentaram como principais fatores de risco, quanto à cor da pele e a ocorrência de LPP, não houve associação estatística, embora não tenham sido obtidos os valores de IMC de todos os clientes estudados, suas classificações e a ocorrência de LPP não apresentaram associação estatisticamente significativa.

A presença de hipertermia apresentou associação estatisticamente significativa em relação à ocorrência de LPP. As variáveis referentes aos exames laboratoriais, especificamente os valores de hemoglobina e leucócitos, além dos achados clínicos como o enchimento capilar, a ventilação mecânica, o estado geral, as eliminações fisiológicas e o uso de drogas vasoativas não apresentaram relação estatisticamente associadas à ocorrência de LPP neste estudo.

A assistência ventilatória mecânica não evidenciou maior risco de LPP quando comparada com a ventilação espontânea. No entanto, sabe-se que seu uso pode predispor a essa lesão devido aos fatores como a imobilidade, a pressão em proeminências ósseas e a dificuldade em manter a ventilação-perfusão adequada, que prejudicam a oxigenação tecidual (SILVA et al., 2019).

O uso de drogas vasoativas não apresentou associação significativa com a presença de LPP assim como o regular/mau estado geral e a ocorrência de LLP.

É fundamental que as instituições priorizem a elaboração e implementação de

protocolos de prevenção para a melhoria da qualidade assistencial, descreve ainda que os fatores de risco identificados como significativos para a ocorrência de LPP podem ser prevenidos, portanto, o envolvimento da equipe de enfermagem é fundamental na prevenção dessas lesões (MENDONÇA et al., 2018).

O estudo de Fernandes, Torres e Vieira (2008) que foi intitulado como, “Fatores de risco e condições predisponentes para úlcera de pressão em pacientes de terapia intensiva”, foi um trabalho realizado em duas UTIs de um hospital privado localizado em Natal/RN, com capacidade de ocupação total de 21 leitos, destinados ao atendimento de pacientes com etiologias e condições clínicas e cirúrgicas variadas.

Ainda neste estudo que teve como objetivo, identificar as condições predisponentes (CP), fatores intrínsecos (FI) e extrínsecos (FE) presentes nos pacientes internados nas UTIs. O Autor citou alguns fatores de risco a serem avaliados nos pacientes dividindo em categorias. A primeira categoria que ele cita são as condições predisponentes, tais como: Anemia, hipotensão, leucocitose, e outras doenças, HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICO = Insuficiência coronariana; PNM = Pneumonia;

ELA = esclerose lateral amiotrófica. , ansiolíticos, analgésicos, diabetes, AVC, insuficiência renal, emagrecimento, ICC, agitação psicomotora, desnutrição, DPOC, enfisema pulmonar, bronquite, asma crônica, bradisfigmia, caquexia, Convulsão, obesidade, câncer, hipotireoidismo, leucopenia, doença de Alzheimer, estupor depressivo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite, hipertireoidismo, doença de Addison, síndrome de Cushing, esclerose múltipla, mal de Parkinson, e depressão aguda.

Fatores de risco intrínsecos : Idade (maior ou igual a 60 anos), pele seca, força, controle e/ou massa muscular diminuída, pele áspera, turgor e elasticidade da pele diminuídos, coordenação motora parcialmente prejudicada, edema discreto, coordenação motora totalmente prejudicada, proeminência óssea evidenciada (sacro, calcâneo, omoplata e cristas ilíacas), inabilidade total para movimentação no leito significativamente, hiper/hipotermia, edema intenso, pele úmida ou sudoréica, relutância em tentar movimentar-se, anasarca

Fatores de risco extrínsecos: Colchão inadequado (densidade, tempo de uso, espessura < 13cm), posicionamento em um mesmo decúbito por + de 2 horas, roupas de cama com dobras deixando marcas no corpo, elevação da cabeceira do leito até 30 graus, força de cisalhamento/fricção, elevação da cabeceira do leito de 30 a 45 graus, presença de áreas com rubor e/ou marcas em partes do corpo (força de pressão), contensão parcial de movimento, elevação da cabeceira do leito > 45 graus, forro do colchão com dobraduras, higiene corporal inadequada (sangue, suor, alimentos, outros), condições de roupa de cama inadequada (sudorese, medicamentos e restos alimentares), repouso absoluto - prescrição médica, contensão total, restrição parcial de movimento (tração esquelética).

Ainda no estudo de Fernandes, Torres e Vieira (2008), com respeito ao sexo, citado como fator de risco, não houve predominância significativa, com relação a idade, os

estudos apontam que a idade superior a 60 anos é um fator de risco importante. O tempo de internação neste estudo foi citado como fator de risco. O tempo de internação variou de 2 a 20 dias, como é sabido, quanto maior o tempo de internação, maior probabilidade se tem de desenvolver LPP.

Dentre os pacientes que desenvolveram LPP, os pacientes mais acometidos foram aqueles que tiveram às doenças respiratórias, cardíacas e neurológicas. As condições mais freqüentes nos pacientes do estudo, foram: anemia, hipotensão, leucocitose, outras doenças (HAS, ICO, PNM) e ansiolíticos. Os fatores intrínsecos mais freqüentes nos pacientes pesquisados foram: pele seca, força e/ou massa muscular diminuída, pele áspera (70,0%), turgor e elasticidade da pele diminuída, coordenação motora parcialmente prejudicada, edema discreto e coordenação motora totalmente prejudicada.

Com relação aos fatores extrínsecos, predominaram neste estudo o tipo de colchão inadequado (densidade, tempo de uso, espessura <13 cm), posicionamento em um mesmo decúbito por mais de 2 horas, força de cisalhamento/fricção, roupas de cama com dobras deixando marcas no corpo, presença de áreas com rubor e/ou marcas em partes do corpo (força de pressão), elevação da cabeceira do leito até 30 graus e de 30 a 45 graus e contensão parcial de movimento.

No estudo de Alencar et al. (2018)) intitulado, “Lesões por pressão na Unidade de Terapia Intensiva : incidência e fatores de risco”, cujo objetivo foi identificar a incidência de lesão por pressão (LPP) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e os fatores de risco associados ao agravo através de uma revisão integrativa de literatura.

Este estudo evidenciou que os principais fatores de risco estão associados a idade, pois vemos uma maior probabilidade de desenvolvimento de LPP após os 60 anos de idade. O Índice de Massa Corporal (IMC) aparece como fator favorecedor ao surgimento de LPP e pacientes que são submetidos a procedimentos cirúrgicos correm maior risco quanto ao desenvolvimento da mesma.

No estudo de Araújo, Moreira e Caetano (2011)) intitulado, “Avaliação de risco para úlcera por pressão em pacientes críticos”, cujo objetivo foi classificar o risco para Lesão por pressão (LPP) em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva e identificar os fatores de risco para LPP. Este estudo evidenciou que com relação ao sexo, percebe-se que houve predomínio do sexo masculino (55,6%) sobre o feminino (44,4%), portanto o autor pontua que o sexo influenciou na pesquisa sendo abordado como um fator de risco. Outro fator de risco importante que a pesquisa evidenciou foi o IMC acima da média, os pacientes deste estudo apresentam índices de sobrepeso e obesidade acima da média brasileira, Ressalta-se que a maioria já é portadora de doenças crônicas, como as cardiovasculares, e é sabida a associação existente entre essas doenças e as taxas de sobrepeso e obesidade e seus riscos à saúde.

Verificou-se que o fator de risco relacionado à pele, a maioria dos pacientes apresentou pele saudável. No que tange a idade como importante fator de risco, ouve

prevalência de 50 a 64 anos. Quanto a continência, dos participantes avaliados, 87,3% faziam uso de sonda vesical de demora (SVD) ou eram continentemente, 6,3% eram duplamente incontinentes (urinária e fecal), 4,8% ocasionalmente incontinentes e apenas 1,6% fazia uso de SVD e era incontinente fecal. A maioria dos pacientes (87,3%), por usar a SVD ou por ter controle sob a continência, não apresenta exposição excessiva da pele à umidade, nesse caso, sendo fator protetor para LPP.

Quando a mobilidade como fator de risco, a maioria dos pesquisados, 71,4 eram restrito-contidos, quanto a avaliação das características clínicas, destacaram-se que a grande maioria eram fumantes e possuíam insuficiência cardíaca (IC); quanto a deficiência neurológica, a minoria apresentavam Diabetes Mellitus e 71,4% nenhuma das características (diabetes e paraplegia). Quanto aos pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos A avaliação do tempo de cirurgia apresentou 41,3% dos participantes com tempo cirúrgico acima de 2 horas. Estudos apontam que o tempo em que decorre a cirurgia é fator que pode determinara formação de LPP. Procedimentos cirúrgicos prolongados, cujo paciente, durante todo o período intra-operatório, é mantido em uma mesma posição; cirurgias vasculares ou manutenção da pressão durante a cirurgia sugerem uma maior incidência de lesão por pressão. Cisalhamento e fricção são causas de desenvolvimento de UP durante reposicionamentos de pacientes em mesas (ARAUJO; MOREIRA; CAETANO, 2011).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa a cerca dos Fatores de Risco para desenvolvimento de lesão por pressão na Unidade de Terapia intensiva: Uma revisão integrativa da literatura envolveu 07 estudos os quais foram classificados em nível de evidencias I e II, segundo Steller et al. (1998). A maioria dos estudos evidenciou que vários foram os fatores de risco analisados para o desenvolvimento de LPP na maioria dos participantes, gerando uma preocupação para os profissionais que prestam assistência a esses pacientes. A identificação do risco de cada paciente permite que estratégias de prevenção sejam elaboradas e implementadas, visando a reduzir a incidência de lesões por pressão nas unidades hospitalares.

Dentre esses fatores, se destacaram a divergência na predominância da LPP em relação aos gêneros, a idade superior a 60 anos é um fator de risco importante, o IMC elevado relacionou-se com dificuldade na mobilidade no leito, Procedimentos cirúrgicos prolongados também foi um importante fator de risco observado neste trabalho, foi evidenciado que paciente com pele seca, tabagista, força e/ou massa muscular diminuída, eram pacientes acometidos, pacientes que faziam uso de sonda vesical de demora (SVD) ou eram continentemente, condições essas que dificultam o surgimento de LPP, por dificultarem a exposição excessiva da pele à umidade, Quanto à mobilidade, corrobora-se que a maioria estava restrita ou contida ao leito, isso favoreceu o surgimento das lesões por pressão.

Pacientes portadores de distúrbios vasculares, como acidentes vasculares encefálicos, seguida por doenças do sistema respiratório, como pneumonia e insuficiência respiratória também eram pacientes sujeitos a adquirir LPP, portanto evidência-se que essas patologias eram fatores de risco.

Estudos como este não têm o objetivo direto de modificar a realidade, mas pelo menos podem indicar caminhos, soluções, lançar ideias e chamar a atenção dos profissionais de saúde, das autoridades e dirigentes para a problemática. Assim, o enfermeiro deve atuar na prevenção, pois a LPP não é apenas uma lesão aberta, exposta ao meio ambiente; é uma porta de entrada para a ocorrência de outras situações agravantes. Assim, são necessárias novas pesquisas que continuem avaliando os riscos associados ao surgimento da LPP bem como suas escalas de avaliação que podem ser úteis para avaliar os riscos a fim de proporcionar conhecimento que possa modificar essa realidade.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, G.S.A. et al. Lesões por pressão na Unidade de Terapia Intensiva : incidência e fatores de risco. **Revista Nursing**. (São Paulo); 21(239): 2124-2128, abr. 2018. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-907895> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

ARAÚJO, T.M.; MOREIRA, M.P.; CAETANO, J.A. Avaliação de risco para úlcera por pressão em Pacientes críticos. **Rev. enferm. UERJ**, Rio de Janeiro, 2011 jan/mar; 19(1):58-63.. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/lil-591016> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

BEECKMAN, D. et al. Conhecimentos e atitudes de enfermeiros na prevenção de úlceras por pressão: um estudo multicêntrico transversal em hospitais belgas. *Worldviews Evid Based Nurs* [Internet]. 2011 [citado 2018 03 de Dezem]; 8 (3): 166-76. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n2/pt_0034-7167-reben-70-02-0294.pdf Acesso em: 17 de Maio de 2020.

BORGHARDT, A.T. et al. Úlcera por pressão em pacientes críticos: incidência e fatores associados. **Rev Bras Enferm** [Internet]. 2016 mai-jun;69(3):460-7. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-27355294> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Diário Oficial da União, Brasília,. Seção 1, p.43-42, abr. 2013a. Acesso em: 17 de Maio de 2020.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B. L.; KNAFL, K. A. (Eds.). *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia: **WB Saunders Company**, 2000. p. 231-50. Acesso em: 17 de Maio de 2020.

COSTA, I.G.; CALIRI, M.H.L. Incidência e fatores de risco relacionados à úlcera de pressão em Centro de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Rev Paul Enferm**. 2004;23(3/4):202-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v32n4/v32n4a10.pdf>. Acesso em: 17 de Maio de 2020.

FERNANDES, L. M. Úlcera de pressão em pacientes críticos hospitalizados: uma revisão integrativa da literatura. 2000. 168 f. Dissertação (Mestrado) - **Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

FERNANDES, L. M.; CALIRI, M. H. L. Uso da escala de Braden e de Glasgow para identificação do risco para úlceras de pressão em pacientes internados em centro de terapia intensiva. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 16, n. 6, 2008. Disponível em <http://www.redalyc.org/pdf/3240/324027985017.pdf> . Acesso em: 17 de Maio de 2020.

FERNANDES, N.C.S.; TORRES, G.V.; VIEIRA, D. Fatores de risco e condições predisponentes para úlcera de pressão em pacientes de terapia intensiva. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 2008;10(3):733-46. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/lil-580917> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

GIL, A. C.; **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002, 175p.

GOMES, F.S.L. et al . Fatores associados à úlcera por pressão em pacientes internados nos Centros de Terapia Intensiva de Adultos. **Rev Esc Enferm USP** [Internet]. 2010;4(4): 1070-6. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-21337792> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

GOULART, F.M. et al. Prevenção de úlcera por pressão em pacientes acamados: uma revisão da literatura. **Revista Objetiva**. 2008; n. 4. Disponível em: <http://www.faculdadeobjetivo.com.br/arquivos/prevencaoDeUlceras.pdf>. Acesso em: 17 de Maio de 2020.

MAURICIO, A.B. et al. Conhecimentos dos profissionais de enfermagem relacionados às úlceras por pressão. **Rev Enferm UFSM** [Internet]. 2014[cited 2018 Dez 03];4(4):751-60. Available from: . Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n2/pt_0034-7167-reben-70-02-0294.pdf Acesso em: 17 de Maio de 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out./dez. 2008.

MENDONÇA, P.K. et al. Ocorrência e fatores de risco para lesões por pressão em centros de terapia intensiva. **Rev enferm UFPE** on line., Recife, 12(2):303-11, fev., 2018. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-965446> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

ROGENSKI, N. M. B.; KURCGANT, P. The incidence of pressure ulcers after the implementation of a prevention protocolo. **Rev Latino Am Enferm**. 2012;20(2):333-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692012000200016 Acesso em: 17 de Maio de 2020.

Silva, R.B. et al. Qualidade da assistência de enfermagem em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital escola. **Rev Gaúch Enferm** [Internet]. 2013 [cited 2019 maio 17];34(4):114-20. . Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/36792> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

SIQUEIRA, A.S.; SANTOS, N.A.; MELO, J.M. Importancia da Cobertura Ideal e Técnicas Assépticas no Tratamento da Úlcera por Pressão. **Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v.19, n.3, p.124-129, 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/260/26042169005.pdf>. Acesso em: 17 de Maio de 2020.

SIQUEIRA, V.B. et al. Fatores de risco para desenvolver úlceras por pressão segundo a escala de Braden: o idoso em evidência. **Rev Enferm UFPI**. 2015 Jan-Mar;4(1):81-8. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/bde-30838> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

SVING, E. et al. A prática de prevenção de úlceras por pressão baseada em evidências: uma intervenção multi-facetada e individualizada em ambiente hospitalar. **Int Wound J** [Internet]. 2014 [citado 2018 Dezem 03]; 13 (5) 645-54 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.12337> Acesso em: 17 de Maio de 2020.

IRISINA, O HORMÔNIO PRODUZIDO NA ATIVIDADE FÍSICA ATUANDO NA DOENÇA MAL DE ALZHEIMER

Data de aceite: 03/05/2021

Guilherme Vilela Rezende

Acadêmico do curso de Educação Física do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) Mineiros – GO, Brasil

Lorena Motta da Silva

Mestre em Ciências da Saúde/Medicina/UFG Pós Graduação em andamento de Anatomia e Patologia Associada/Unyleya, Biomedicina em Estética/Unyleya, Gestão em Saúde do Trabalhador/ IBRA e Saúde Ambiental/ IBRA

Flávia Cristina Rocha Pereira

Acadêmica do curso de Educação Física do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) Mineiros – GO, Brasil

Benedito Rodrigues da Silva Neto

Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG

RESUMO: O envelhecimento faz parte do decorrer da vida do ser humano, onde ocorre mudanças funcionais, físicas e fisiológicas. É nesse momento que doenças neurodegenerativas surgem, como por exemplo: o mal de Alzheimer. A doença de Alzheimer, chamada de DA, é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, a forma mais prevalente começa com deficiência da memória e diversos distúrbios cognitivos. Para tentar prevenir essa degeneração, estudos

recentes demonstram que a atividade física desenvolvida por idosos liberam o hormônio chamado irisina, um hormônio capaz de restaurar as sinapses que ocorrem entre um neurônio e outro, este que é produzido pelo musculo quando praticamos um exercício físico, é um tratamento não-farmacológico que proporciona uma melhora na cognição dos idosos. O objetivo é compartilhar com os profissionais da área da saúde, familiares e indivíduos que tenham interesse em obter conhecimento do hormônio irisina na vida de uma pessoa diagnosticada com mal de Alzheimer e na prevenção. Trata-se de um artigo científico, com apoio em literaturas e pesquisas. Este artigo irá agregar com os outros e incentivar o desenvolvimento de novas pesquisas, gerando mais conteúdo sobre o devido tema e contribuindo para um tratamento mais eficaz e na prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Mal de Alzheimer. Irisina. Atividade física. Saúde. Prevenção.

IRISINA, THE HORMONE PRODUCED IN PHYSICAL ACTIVITY ACTING IN ALZHEIMER'S EVIL DISEASE

ABSTRACT: Aging is part of the course of human life, where functional, physical and physiological changes occur. It is at that moment that neurodegenerative diseases arise, such as: Alzheimer's disease. Alzheimer's disease, called AD, is a progressive and irreversible neurodegenerative pathology with an insidious appearance, the most prevalent form of which begins with memory impairment and various cognitive disorders. To try to prevent this degeneration, recent studies have shown that

the physical activity developed by the elderly releases the hormone called irisin, a hormone capable of restoring the synapses that occur between one neuron and another, which is produced by the muscle when we practice physical exercise, it is a non-pharmacological treatment that improves the cognition of the elderly. The goal is to share with healthcare professionals, family members and individuals who are interested in gaining knowledge of the hormone irisin in the life of a person diagnosed with Alzheimer's disease and in prevention. It is a scientific article, supported by literature and research. This article will aggregate with others and encourage the development of new research, generating more content on the right topic and contributing to a more effective treatment and prevention.

KEYWORDS: Alzheimer's disease. Irisina. Physical activity. Health. Prevention.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento faz parte do decorrer da vida do ser humano, em que ocorrem mudanças funcionais, físicas e fisiológicas. É nesse momento que doenças neurodegenerativas surgem, como o Mal de Alzheimer. A doença de Alzheimer (DA), é uma doença progressiva, sendo classificada como transtorno neurodegenerativo, manifestando-se em disfunção cognitiva grave (POLIS; SAMSON, 2020). Esse transtorno foi descoberto pelo neurologista alemão Alois Alzheimer em 1906, é uma patologia irreversível de aparecimento insidioso, sendo sua forma mais prevalente começa com deficiência da memória e diversos outros distúrbios cognitivos (CAYTON; WARNER; GRAHAM, 2000).

O tratamento se faz por meio farmacológico e não farmacológico, sendo que o não farmacológico; envolve um trabalho multidisciplinar. Dentre elas as práticas de atividades físicas são fundamentais para auxiliar o retardamento e recuperação da doença, ajudando no desenvolvimento de funções cognitivas e motores do paciente. O hormônio Irisina é secretado pelo tecido adiposo e pelos músculos durante a atividade física e na exposição ao frio (BOSTROM, 2012). É um peptídeo essencial para a formação da memória e a proteção dos neurônios, dos efeitos tóxicos de compostos associados à origem da doença de Alzheimer. (LOURENÇO; et al, 2019).

Há relatos do fator da produção do hormônio irisinina associada à prática de exercícios promove a plasticidade sináptica e defeitos de memória em pacientes com DA. Pesquisadores brasileiros, ambos professores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), abordam uma possível profilaxia da DA com o hormônio irisinina.(LOURENÇO; et al, 2019).

O interesse em abordar o tema Alzheimer e o hormônio irisinina surgiu pelo fato dos estudos recentes trazer uma esperança de prevenção e retardo do desenvolvimento da doença. A pesquisa poderá contribuir para melhora da qualidade de vida de pacientes, pois o levantamento bibliográfico abordará o tema de forma sucinta, mesmo sendo um tema recente e que ainda está em andamento de estudo vem tendo respostas significativas para o Alzheimer. A experiência de conviver com um individual com a doença de Alzheimer, foi um fator fundamental para o meu despertar do tema.

O objetivo é compartilhar com os profissionais da área da saúde, familiares e indivíduos que tenham interesse em obter conhecimento do hormônio irisina na vida de uma pessoa diagnosticado com mal de Alzheimer. Estimular a atividade física no cotidiano dos paciente, destacando recentes estudos que estão sendo feitos sobre o hormônio capaz de restaurar as sinapses que ocorrem entre um neurônio e outro e assim possibilitando uma melhor qualidade de vida dessas pessoas. Contribuindo para um tratamento mais eficaz.

Logo, a importância de realizar um trabalho que aborda a prática de atividades físicas, tem como um intuito de informar que estes trazem benefícios, como: neurológicos, melhoram na coordenação, na força muscular, no equilíbrio e na flexibilidade. Contribuir para o avanço das pesquisas no tema e estimula-las poderá chamar atenção de políticas públicas para investimentos desses estudos. Consequentemente trará possibilidades de cura e prevenção para doença, fazendo com que pacientes melhorem na sua qualidade de vida e também um conforto para as pessoas que convivem diariamente com estes.

METODOLOGIA DO TRABALHO

O trabalho realizado trata-se de uma revisão bibliográfica, com apoio em literaturas, disponível na biblioteca virtual da faculdade Unifimes e em artigos científicos, que foram encontrados em sites de pesquisas, como: Scielo, Google acadêmico, Scopus e PubMed. Utilizado como palavras-chave: idosos, doença de Alzheimer, atividade física, irisina e saúde. Foram incluídos trabalhos publicados e disponíveis em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Selecionados 30 artigos, incluindo apenas 17. Foram realizadas as leituras dos artigos, fichamentos e literaturas para posteriormente dar início aos textos dos tópicos que serão abordados no artigo.

HISTÓRICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Atividade física e o envelhecimento

O envelhecimento faz parte de todo ser humano e acontece de acordo a vivência do indivíduo, é um processo fisiológico que acarreta várias mudanças, seja na massa muscular, óssea, capacidades físicas e cognitiva (MARQUEZ et al, 2019). A busca na prática de atividade física, sejam indivíduos do sexo masculino, feminino, jovens, adultos e idosos são associados à melhoria de qualidade de vida, aumentando assim a expectativa de vida (YABUUTI et al, 2019). Somado aos exercícios físicos a adoção de um estilo de vida mais saudável, o processo de envelhecimento com qualidade é fator proteção de doenças crônicas não transmissíveis, como: hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemias, depressão, ansiedade e Alzheimer (MATSUDA, 2006). Ter hábitos saudáveis mais precoce ajudam a prevenir e amenizar efeitos deletérios de várias patologias (SILVEIRA MMD et al, 2012).

Segundo Matsuda,

As pesquisas científicas mostram o efeito positivo da atividade física na autoestima, autoconceito, autoimagem, depressão, ansiedade, insônia e na socialização. Mais recentemente os estudos evidenciam efeitos benéficos no processo cognitivo (memória, aprendizagem, atenção) e associação entre a atividade física e menor risco de demência, demência senil, e doença de Alzheimer. (MATSUDA, 2006).

Para a saúde mental e física dos indivíduos, principalmente os idosos, é essencial acrescentar a atividade física como uma forma de prevenção, fornecendo o bem-estar e reduzindo danos do processo de envelhecimento. Segundo, De Deus e Das Chagas (2020), a “Projeção da População do IBGE, aponta que até 2043, um quarto da população terá mais de 60 anos”. A partir dessa expectativa é necessário buscar em melhores formas como práticas de promoção e prevenção à saúde, como forma de trabalhar a parte física e mental através do seguintes métodos: práticas de esportes (natação, futebol, tênis, vôlei, dança e diversos outros).

Mal de Alzheimer

Entre as síndromes de demência existentes a Doença de Alzheimer (DA) é a mais frequente, seja ela isolada ou por associação, sendo responsável por exemplo cerca de 50 a 70% das causas de demência (OKAMOTO, 2016). Estima-se que há um milhão e 200 mil pessoas no Brasil e 35,6 milhões de pacientes no mundo. Em razão do envelhecimento da população global, esses números aumentarão significativamente, em 2030, serão 65,7 milhões e em 2050, 115,4 milhões de portadores, sendo dois terços deles em países em desenvolvimento (ABRAZ,2020).

Para diferenciação em relação as outras demências a DA tem características patológicas e clínicas. Atualmente não é possível obter um diagnóstico pré-morbido ou pré-sintomático definitivo pois não tem marcadores biológicos da DA (OKAMOTO, 2016). A DA é uma doença degenerativa com etiologia desconhecida, com progressão lenta por um período de anos e ao ser diagnosticada precocemente pode ser controlada (De Deus; Das Chagas, 2020).

O mal de Alzheimer, engloba três principais áreas: cognição, alteração de comportamento e atividades da vida diária. No início, tem a fase leve em que acontece lapsos de memória dos fatos recentes, trocar as coisas de lugar e não se lembrar, esquecer nomes de pessoas, dificuldades de lidar com dinheiro, se perder, dificuldade de praticar atividades simples do dia-a-dia. Com a progressão da doença esses sintomas vão se agravando, chegando na fase moderada, esta que tem presença de confusão com memórias presente e passadas, dificuldade de vestir, comer, esquecimentos de pessoas próximas, comportamento impulsivo, necessitando de mais cuidados. Por fim, chegando na fase terminal, a fase grave, pode haver a perda de muitas das funções, incluindo incapacidade de

esquecer qualquer pessoa, até de si mesmo, sendo esta fase conhecida pela dependência total de algum acompanhante. O tempo de evolução da fase leve a terminal pode ser de 2 a 3 anos ou chegar até uma década (KNOPMAN, 2018) (RODRIGUES; BERTOLUCCI, 2014).

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz, 2019), a doença de Alzheimer (DA) infelizmente é relacionada com o envelhecimento normal, fazendo com que a procura para o diagnóstico da mesma seja difícil, sendo assim a DA só é descoberta quando já está em fase mais avançada. No entanto, o recomendável é que seja procurado profissionais da saúde que tenham especialização para o diagnóstico já no início da DA pois ajudara na suposição do quadro. Na DA os quadros de demência no começo dos sintomas é de forma lenta e com um aumento na piora das funções cerebrais. O diagnóstico pode ser feito com tecido cerebral de um paciente já em óbito. Entretanto exames como de tomografia e ressonância magnética são fundamentais para descartar outras patologias. Logo, o diagnóstico eficaz, é o clínico podendo ter eficiência de 80-90% dos pacientes. O não entendimento da DA, como os sinais e sintomas logo no início, acabam prolongando o tempo do diagnóstico e retardando o início do tratamento, consequentemente fazendo com que o indivíduo desenvolva a doença mais rápido (OKAMOTO, 2016).

Em relação ao tratamento da DA, a doença não tem cura, mas uma manutenção dos sinais e sintomas que aparecem ao decorrer da doença, utilizando métodos farmacológico e não farmacológico prolongando a vida e promovendo um melhor qualidade. Os métodos não farmacológicos, envolvem: estimulação cognitiva, social, física e ambiente saudável (ABRAz, 2019).

O desenvolvimento de atividade física traz benefícios neurológicos e melhora na coordenação, força muscular, equilíbrio e flexibilidade. O estudo feito por LOURENÇO et. Al (2019), citou o hormônio irisina que é liberada no exercício físico, como uma forma de evitar a doença ou retardar a progressão dela. Podem ser propostos atividades sempre com orientação e acompanhamento.

Segundo o artigo de De Deus e Das Chagas (2020), publicado no Brazilian Journal of Development, o exercício físico é um aliado para a qualidade de vida ao idoso com Alzheimer. Esse artigo relata que o exercício físico tem uma resposta rápida quando realizamos uma atividade física moderada a vigorosa, como no controle da ansiedade, coordenação motora, equilíbrio, melhora na cognição, principalmente em controlar as emoções e memória, ajudando muito o paciente a manter sua autonomia e uma melhor qualidade de vida.

Hormônio Irisina na atividade física

Segundo a (ABRAz2019) o nome irisina vem de uma homenagem a mensageira dos Deuses, Iris, e mostra que a irisina é produzida pelos músculos quando se tem uma pratica de exercícios físicos, e tem como fator em questão a proteção do cérebro e na

restauração da memória ocorrida pela doença, ajudando nas sinapses dos neurônios e em uma formação de memórias.

A Irisina é um hormônio recentemente descoberto e estudado, conhecido como uma miocina. É secretado pelo músculos e tecido adiposo (LIMA, VIEIRA, 2018). Sua secreção é estimulada por atividade física e pela exposição ao frio. No tecido adiposo age aumentando a expressão da proteína desacopladora mitocondrial 1 (UCP1) interferindo no gasto energético e o consumo de reservas lipídicas, consequentemente contribui para o tratamento e prevenção de doenças metabólicas (BOSTROM, 2012).

A oxidação dos lipídios no tecido adiposo bege ou marrom, com a finalidade de produzir calor, é possível devido a grande quantidade de mitocôndrias e de uma proteína de desacoplamento (UCP1). A Irisina tem a capacidade de diferenciar os adipócitos branco em bege, promovendo a expressão de UCP1, assim há liberação de energia. Essa conversão do tecido adiposo ocorre porque há ativação de uma proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38. A ativação desse mitógeno é essencial para a expressão de PGC alfa (Sosa et al, 2020).

Exercícios físicos são estímulos para produção de Prostaglandina (PGC) . Esta por sua vez estimula a expressão de fibronectina tipo III proteína 5 (FNDC5), que é liberada na corrente sanguínea e atua em estruturas distintas como o tecido adiposo, o músculo cardíaco, o fígado, o cérebro, os ossos, o pâncreas, os rins e ovários. Associamos aos benefícios da prática de exercícios físicos a liberação de miosinas, dentre elas a Irisina. A Irisina tem como efeito o aumento de gastos energéticos. Uma melhora na sensibilidade da insulina e promoção das células beta hepáticas ocorre pela presença da Irisina favorecendo o metabolismo hepático da glicose e de lipídios (Sosa et al, 2020).

Uma pesquisa realizada em roedores submetidos a exercícios físicos por 3 semanas, mostrou um aumento da expressão de PGC-1, tendo a conversão maior de tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom. Assim considerou-se que existia uma molécula, a partir do músculo que fazia a comunicação do tecido muscular com o tecido adiposo. Foram identificadas 5 proteínas para serem alvos potenciais de PGC-1 a nível muscular com alta probabilidade de ser secretado. Experimentos posteriores confirmaram uma proteína transmembrana, consistindo em um peptídeo, cuja expressão se concentra principalmente no músculo esquelético, coração e sistema nervoso central. Esse peptídeo é secretado com um ligeira modificação em seu padrão de glicosilação (Baar et all, 2002).

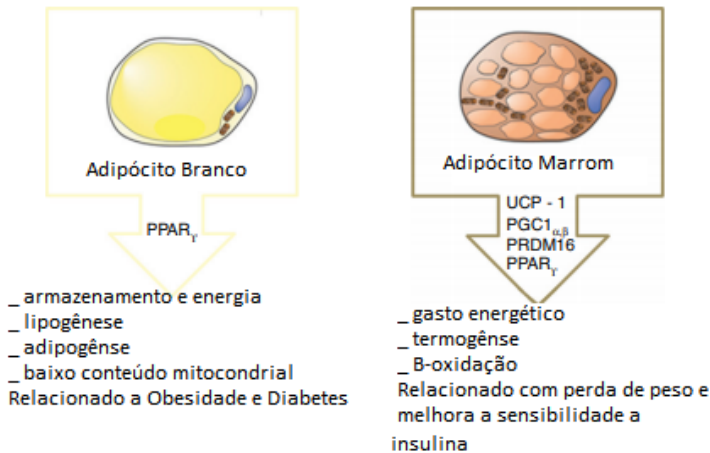


Figura 1_ Principais diferenças entre o tecido adiposo branco e o tecido adiposo marrom

Posteriormente, foi injetado nesses camundongos partículas adenovirais que após processamento proteolítico, secretam irisina. Assim os animais que receberam o vírus apresentaram um rápido aumento nas concentrações circulantes de Irisina. A elevação das concentrações desse peptídeo induziu a conversão de tecido adiposo branco e proporcionou a melhora na homeostase da glicose. Assim provou-se uma importante função metabólica da irisina no tecido adiposo com uma importante interação com a miostatina, predominante no músculo esquelético. A Miostatina tem um importante papel regulador da massa muscular esquelética podendo atuar no metabolismo e sensibilidade à insulina (Baar et all, 2002).

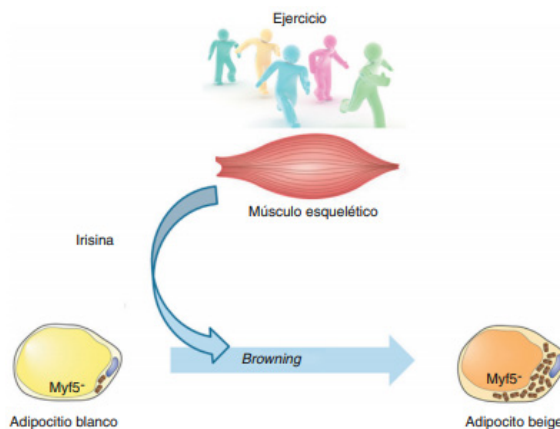


Figura: esquema de conversão de tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom pela liberação de Irisina pelo Musculo Esquelético. Adaptado Moreno et al., 2013.

Recentemente estudos vem sendo desenvolvidos sobre como o hormônio irisina atua na doença de Alzheimer, podendo ser algo promissor para o tratamento da doença. Os testes em questão foram realizados em camundongos com DA que tinham duas vias para obtenção do hormônio, uma sobre a pratica do exercício ou pela dose que recebiam, sendo assim visto que pacientes com DA tinham baixos níveis de irisina no cérebro, nos estudos com camundongos não foi diferente. Os camundongos com o DA tiveram uma reversão da perda de memória decorrente a reposição de FNDC5 no cérebro. Sendo assim o hormônio tem efeitos positivos em relação a memória dos camundongos por causa da regulação dos efeitos positivos do exercício físico. (ABRAZ2019).

Segundo Lourenço,

O FNDC5 / irisina possa desempenhar um papel neuroprotetor em distúrbios cerebrais, como a DA. Aqui, investigamos os níveis de FNDC5 / irisina no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA e em modelos de camundongos com DA, e testamos a hipótese de que o FNDC5 / irisina poderia ser um mediador importante dos efeitos benéficos do exercício sobre plasticidade e memória sinápticas nos modelos de DA, mantendo-se promissor como um alvo potencial para intervenção terapêutica na DA. (LOURENCO; et al, 2019).

O Alzheimer, caracteriza-se por um processo degenerativo que acomete de forma precoce no lobo temporal medial (córtex entorrinal/perirrinal e hipocampo), córtex temporal lateral e núcleo basal de Meynert. As aéreas mencionadas caracteriza as alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até as fases mais avançadas da doença. (CARAMELLIA; BARBOSAB, 2002). (SEELEY; MILLE, 2015).

O estudo em si baseia-se em vários experimentos, a estratégia para o tratamento da DA envolve uma maneira não farmacológica, que é por meio da atividade física. Esta consequentemente aumentara a irisina (FNDC5) no hipocampo tanto em indivíduos que tenham predisposição de desenvolver DA quanto em indivíduos que já apresentam comprometimento cognitivo. Foi realizado como um dos teste, um protocolo de natação diária (1 h / dia, 5 d / semana, 5 semanas), este seria capaz de proteger os ratos da perca de memória causada por A β O e da redução nos níveis cerebrais do hormônio irisina (FNDC5). O resultado indica que a expressão de FNDC5 / irisina resgatou a plasticidade sináptica do hipocampo e a memória em camundongos com DA. (LOURENÇO; et al, 2019).

Ainda não é constatado se a irisina poderá ser um forma não farmacológica para o tratamento e prevenção da doença de Alzheimer. Logo estudos vem sendo cada vez mais desenvolvidos para este fim.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se constatar, por meio desse artigo que atividade física vem sofrendo uma

alteração na visão da sociedade. Antes tido como provedora de estética, hoje ela ganha seu espaço na promoção da saúde.

O exercício físico é benéfico para a qualidade da saúde de um indivíduo, promove uma prevenção em doenças cardiovasculares, metabólicas, osteoarticulares, psiquiátricas, neurológicas e diversas outras. Entre as neurológicas destacamos o mal de Alzheimer citado no artigo. Por ser uma doença degenerativa, crônica e progressiva o tratamento deve abranger diversas formas, tanto farmacológica quanto não farmacológica, pois os dois em conjunto, retardam a progressão.

Ressaltamos que a atividade física é importante sim para o mal de Alzheimer, pois com sua prática a longo prazo se tem uma resposta positiva.

O mal de Alzheimer é conhecido pela perda progressiva de memória em relação ao fator do estresse oxidativo, e por placas produzidas por uma proteína chamada betas amiloides.

Podemos citar então o Hormônio Irisina, descoberto em 2012 ainda se é muito recente, mas vem sendo tratado como sendo a cura do Alzheimer, pode ser chamada de miocina mas também de hormônio, esse produzido pela prática do exercício físico, antes conhecido pela queima de gordura, atualmente já conhecida por eliminar os efeitos nocivos do Alzheimer sendo assim liberado pelo músculo e caindo na corrente sanguínea levado até o cérebro aumentando assim a BDNF.

O hormônio Irisina agindo nos portadores de mal de Alzheimer consegue fazer com que a sinapse, que são os prolongamentos dos neurônios responsável pelas conexões entre as células sejam fortalecidos, essa que já foi comprometida pela degeneração da doença impossibilitando a conexão dos neurônios para um comando, possa ser sim possibilitada a executar a sinapse graças a irisina.

E conseguimos ressaltar que uma das finalidades deste artigo é a conscientização da prática de exercício físico para uma melhor qualidade de vida e assim também ajudar no combate à doença de Alzheimer. Podemos assim dizer que o profissional de Educação física tem um novo papel na área da saúde trazendo assim um possível tratamento não farmacológico.

REFERÊNCIAS

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. Sobre Alzheimer: Diagnóstico. 2019. Disponível em: <<http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>> Acesso em: 29 set. 19.

BOSTROM P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fatlike development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8.

BARUH Polis*, Abraham O. Samson. Neurogenesis versus neurodegeneration: the broken balance in Alzheimer's disease. <http://www.nrronline.org> on Friday, October 23, 2020, IP: 168.228.184.215

CAYTON, Harry; WARNER, James; GRAHAM, Nori. O que é a doença de Alzheimer? Tudo sobre doença de Alzheimer. Londres: Andrei, 2000. Cap.1, p.15-25.

CARAMELLIA, Paulo, and Maira Tonidandel Barbosa. “Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? How to diagnose the four most frequent causes of dementia?.” *Rev Bras Psiquiatr* 24.Supl I (2002): 7-10.

DE DEUS MORENO, Laura nery; DAS CHAGAS, Pedro Ribeiro. Exercício físico: um aliado para a qualidade de vida Ao idoso com alzheimer. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 9, p. 66139-66145, 2020.

KNOPMAN, D. S. Doença de Alzheimer e outras demências. In: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, I. A. (Ed.). *Cecil medicina*. 25. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders,2018, v.2, seção XXV, cap.402, p.2436-2440.

SEELEY, W.W, MILLE, B. L. Demência. In: Hauser SL, Josephson SA. *Neurologia clínica de Harrison*. 3a. Edição, Editora Artmed, 2015.Cap 29

LIMA, Waldecir Paula; VIEIRA, Ana Laura Rolim. Doença hepática gordurosa não alcoólica, hormônios e exercício físico: uma abordagem fisiológica. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 16, n. 5, p. 304-318, 2018.

LOURENCO MV, FROZZA RL, de FREITAS GB, et al. O FNDC5 / irisina ligado ao exercício resgata plasticidade sináptica e defeitos de memória nos modelos de Alzheimer. *Nat Med*. 2019; 25 (1): 165–175.

MARQUEZ, Thomaz Baptista et al. A prática do exercício físico na promoção da saúde de sujeitos da terceira idade. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 9, n. 2, 2019.

MATSUDO, Sandra Mahecha. Atividade física na física na promoção da saúde e qualidade de vida no envelhecimento. *Rev Bras Ed Física e Esporte*. 2006; supl(5): 135-137.

OKAMOTO, I. H. Doença de Alzheimer. In: BERTOLUCCI PHF, Ferraz HB, Barsottini OG, Pedroso, JL. *Neurologia: Diagnóstico e Tratamento*. 2ed. Barueri, SP: Manole, 2016..Cap 5, p.85-108.

RODRIGUES MM, BERTOLUCCI PHF. *Neurologia para o clínico geral*. 1 Edição. Editora Manole, 2014.

SILVEIRA MMD, et al. Prevalência de doenças crônicas e prática de atividade física em adultos e idosos. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 2012; 25 (2): 209-214.

YABUUTI, Poliana Luri Kayama et al. O exercício físico na terceira idade como instrumento de promoção da saúde. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 6, p. e316-e316, 2019.

CAPÍTULO 11

HEPATITE DELTA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE MANAUS

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 12/02/2021

Lyrkis Paraense Barbosa Silva Neto

Hospital Universitário Getúlio Vargas/Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/2136476535040824>

Antonio Solon Mendes Pereira

Universidade Nilton Lins
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/4223048402588419>

Diandra Sant'Ana Dutra Barros

Centro Universitário Fametro
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/4360727070591449>

Emídio Almeida Tavares Júnior

Hospital Universitário Getúlio Vargas/Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/0791455788795887>

Karoline Teixeira Loiola

Centro Universitário Fametro
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/9549704355970618>

Ketlin Batista de Moraes Mendes

Hospital Universitário Getúlio Vargas/Programa de Pós Graduação de Medicina Tropical
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/1395039055338853>

Lina Miyuri Suizu

Centro Universitário Fametro
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/1401298981102475>

Patricia Jeane de Oliveira Costa

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/3644461103758325>

Yanna Queiroz Pereira de Sá

Hospital Universitário Getúlio Vargas
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/7019328493596983>

Arlene dos Santo Pinto

Hospital Universitário Getúlio Vargas/Fundação de Medicina Tropical do Amazonas/ Programa de Pós Graduação de Medicina Tropical
Manaus-AM
<http://lattes.cnpq.br/6571345899541445>

RESUMO: A hepatite Delta é a forma mais grave das hepatites, sendo endêmica no Amazonas e constituindo importante problema de saúde pública. Este trabalho visa descrever um grupo de pacientes atendidos em em um centro de referência no Amazonas. As informações de interesse (demográficas, clínicas e laboratoriais) foram registradas em um instrumento desenhado especialmente para este estudo.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite D, pacientes, Amazonas.

ABSTRACT: Hepatitis Delta is the most serious form of hepatitis, being endemic in Amazonas and constituting an important public health problem.

This work aims to describe a group of patients seen at a referral center in Amazonas. The information of interest (demographic, clinical and laboratory) was recorded in an instrument designed especially for this study.

KEYWORDS: hepatites D; patients; Amazonas.

1 | INTRODUÇÃO

O vírus da Hepatite D (HDV) é um vírus RNA, incapaz de infectar o hospedeiro na ausência do antígeno de superfície (HBsAg) do vírus da Hepatite B (HBV) (RIZZETO, 2015). Por conseguinte, a infecção pelo HDV é sempre uma coinfeção, simultânea, dos vírus HDV-HBV ou uma superinfecção em portadores crônicos de hepatite B (FONSECA, 2002).

Embora seja um problema de saúde pública mundial, tem maior prevalência na Amazônia ocidental, na Ásia e em regiões do continente africano. (RIZZETO, 2015; HERCUN; KOH; HELLER, 2020)

Casos de hepatite grave relacionados à insuficiência hepática estão intimamente relacionados ao vírus HDV, uma vez que a hepatite D é causadora da forma mais severa de hepatite e frequentemente cursa com rápida progressão para cirrose e insuficiência hepática (FATTOVICH, 2000). O curso clínico da doença varia de acordo com a forma de infecção. A coinfeção tem maior probabilidade de evolução aguda benigna, enquanto a superinfecção tem maior tendência a evoluir com degeneração mais intensa dos hepatócitos, com subsequente evolução para a forma fulminante ou para cronicização (TAVARES; MARINHO, 2007). Os principais achados clínicos e laboratoriais de portadores de hepatite D são, respectivamente: plaquetopenia e esplenomegalia. A análise bioquímica realizada na Amazonia ocidental brasileira por Oliveira et al. (2019) evidencia níveis de transaminases hepáticas (AST e ALT) e bilirrubina sérica mais elevados do que em pacientes mono infectados por HBV.

Estima-se que existam cerca de 400 milhões de portadores crônicos de HBV em todo o mundo; entre 15 e 20 milhões têm evidências sorológicas de exposição ao HDV. Tradicionalmente, as regiões com altas taxas de endemicidade são o centro e o norte da África, a Bacia Amazônica, a Europa oriental e o Mediterrâneo, o Oriente Médio e partes da Ásia. (BOTELHO-SOUZA et al., 2017)

No Brasil, a Bacia Amazônica é endêmica para infecção pelo vírus da hepatite D; entretanto, pode-se dizer que estudos em outras regiões do país são escassos. (LAGO et al., 2018)

2 | METODOLOGIA

No Serviço de Hepatologia, pertencente a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Doutor Heitor Veira Dourado, em Manaus – Amazonas, foram avaliados 19

pacientes de livre demanda, portadores de hepatite delta, entre junho de 2018 e junho de 2019, sendo incluídos todos os pacientes notificados na presença dos seguintes marcadores sorológicos: antígeno de superfície contra o vírus da hepatite B (HBsAg) e/ou anticorpo IgM contra o vírus B (Anti-HBc IgM) e/ou anticorpo IgG contra o vírus B (Anti-HBc IgG) e/ou HBeAg e/ou Anti-HBe e presença de anti HDV.

As informações de interesse (demográficas, clínicas e laboratoriais) foram registradas em um instrumento desenhado especialmente para este estudo, que incluiu: gênero, idade, naturalidade, procedência, grupo de risco, renda, uso de álcool, perfil sorológico (HBsAg, antiHBc, HBeAg, anti HDV), contagem de plaquetas, dosagem de gama GT, AST, ALT, bilirrubinas e medicamento em uso. Os resultados foram apresentados em forma de percentuais, média, mediana e desvios padrões. Para as análises, foi utilizado o programa Spss 21.0. O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Veira Dourado, compondo parte de uma coorte de pacientes portadores do vírus da hepatite B, sob CAAE:78868717.9.0000.0005.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos neste estudo 19 pacientes portadores do vírus da hepatite Delta, com uma média de idade de 39 anos (Figura 01).

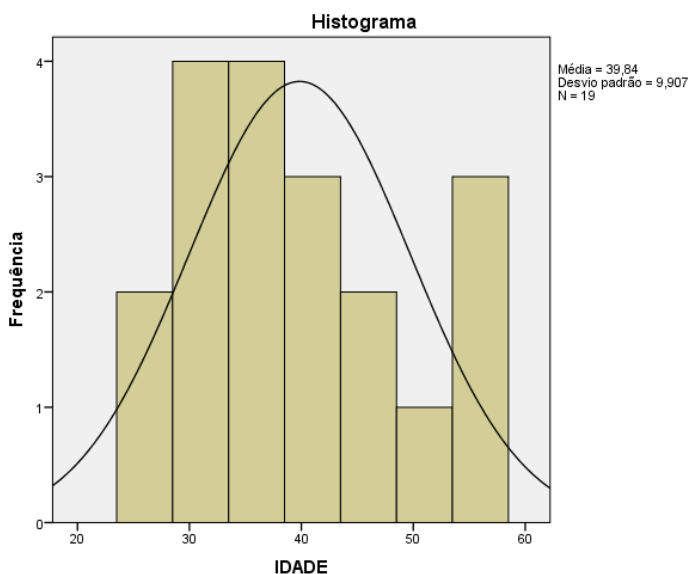


Figura 01. Distribuição da população estudada por grupo de idade.

Por sua vez, Fonseca (2002) observou maior prevalência de hepatite Delta em menores de 15 anos de idade, o que foi atribuído a provável infecção precoce pelo VHB

na Amazônia, em contrapartida de outros países onde a maior prevalência ocorre entre a terceira e a quarta décadas de vida.

Variável	N (%)	md (min-max)	Medida (sd)
Idade (anos)	19	38 (26-58)	39 (9,9)
Gênero			
Masculino	09 (47,4)		
Feminino	10 (52,6)		
Comportamento sexual	19 (100)		
Heterossexual			
Procedência	19 (100)		
Endêmico			
Escolaridade			
Analfabeto	01 (5,3)		
Fundamental	09 (47,4)		
Médio	09 (47,4)		
Renda			
Até 1 SM	10 (52,6)		
SM	08 (10)		
> 3SM	01 (5,2)		
Transmissão			
Sexual	07 (36,8)		
Vertical	08 (42,1)		
Outros			

N: número de pacientes; % percentual; md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; sd: desvio padrão.

Tabela 01. Características sociais e demográficas da população estudada.

Entre os pacientes avaliados, 10 (52,6%) eram do sexo feminino e 09 (47,4%) do sexo masculino. Todos os pacientes (100%) declararam comportamento heterossexual. Quanto ao nível de escolaridade, 09 (47,4%) dos doentes avaliados tinham nível médio de escolaridade, 01 (5,3%) era analfabeto, 09 (47,4%) relataram ter concluído o ensino fundamental e 09 (47,4%) o ensino médio. Em relação às condições financeiras, 10 (52,6%) possuíam renda de até um salário mínimo. Todos os pacientes (100%) eram procedentes de áreas endêmicas, destacando-se o Alto Solimões (42,1%) (Figura 02). A transmissão

sexual caracteriza 07 (36,8%) dos casos e a transmissão vertical 08 (42,1%).

Estudos realizados em nossa região, sobre a prevalência do VHB e VHD entre familiares de portadores de ambos os vírus, indicam que os familiares compõem reservatórios para a difusão da infecção e que os irmãos são de grande importância para a circulação do VHB e VHD, adquirindo a transmissão caráter horizontal e familiar (BRASIL et, 1996).

Distribuição da Hepatite Delta nas Microrregiões do Estado do Amazonas

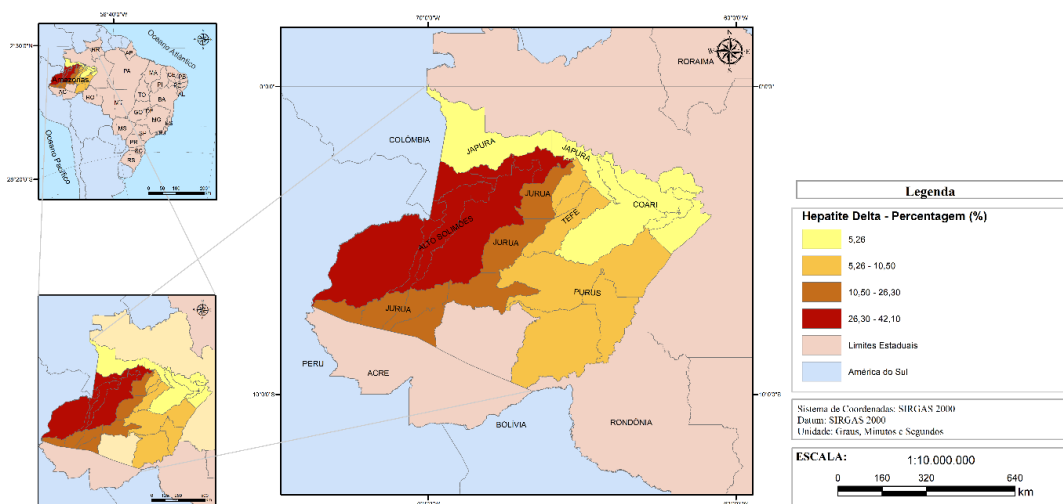


Figura 02. Distribuição dos pacientes estudados por local de nascimento.

Segundo Oliveira et al. (2019), na Amazônia ocidental, a hepatite delta acomete predominantemente o sexo masculino, padrão que pode ser observado também em outras áreas endêmicas. Estudos realizados na Austrália por Coghill et al (2018), na Turquia por Parlak et al. (2015) e na Rússia por Abdurakhmanov et al. (2018) corroboram esta informação.

Perfil sorológico	N (%)	md (min-max)
HBsAg	09 (47,4)	
AntiHBc	19 (100)	
HBeAg	2 (10,5)	
Anti-HDV	19 (100)	
Anti-HIV	1 (5,2)	
Enzimas Hepáticas		
Plaquetas (mm ³)		126.000 (37.000 - 223.000)
GGT (U/L)		45 (12 - 287)
AST (U/L)		33 (15 - 135)
ALT (U/L)		46 (16 - 233)
Bil T (mg/dL)		0,6 (0,3 - 2,06)
Medicamento		
ECV	11 (57,8)	
INF	1 (5,2)	
INF+TDF	1 (5,2)	
TDF+3TC+EFZ	1 (5,2)	
TDF	5 (26,3)	

N: número de pacientes; % percentual md: mediana; mín: mínimo; max: máximo; HbsAg: antígeno proteico de superfície do vírus da hepatite B; anti-Hbc: anticorpo contra o core do vírus da hepatite B; HbeAg: antígeno de replicação do vírus da hepatite B; anti-HDV: anticorpo específico contra o vírus da hepatite D; anti-HIV: anticorpo específico contra o vírus da imunodeficiência humana; GGT: gama glutamil transpeptidase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; BLR: bilirrubina; ECV: entecavir; INF: interferon; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina; EFZ: efavirenz.

Tabela 02. Perfil sorológico e laboratorial da população estudada.

Os marcadores sorológicos analisados demonstram que todos os 19 (100%) pacientes utilizados neste estudo tinham diagnóstico sorológico de hepatite D, representado pela positividade do anticorpo anti-HDV.

Somente 9 (47,4%) pacientes apresentaram HBsAg reagente. Contudo, todos (100%) os avaliados apresentaram anti-HBc total positivo, ou seja, já foram infectados pelo vírus HBV. Formas ocultas da hepatite B são caracterizadas pela ausência de HBsAg e pela detecção do DNA do vírus HBV no soro ou no tecido hepático (MAKVANDI, 2016). Em regiões altamente endêmicas, como em algumas regiões do Estado do Amazonas, a forma oculta da hepatite B é mais prevalente do que em regiões não endêmicas (CONJEEVARAM; LOK, 2001). Portanto, um portador de hepatite B oculta pode apresentar apenas o anticorpo anti-HBc para o DNA do HBV, padrão observado em 52,6% dos pacientes analisados. Da mesma forma, no estudo conduzido por Nunes, Monteiro e Soares (2007), a maior parte dos indígenas Apyterewa, localizados em terra indígena no Estado do Pará, apresentou

anti-HBc e não HBsAg.

Existem duas formas principais do vírus da hepatite B, a forma selvagem e a forma mutante. Fonseca (2002 e 2007) explica que a forma selvagem é caracterizada pela presença do antígeno HBeAg, enquanto a forma mutante ou core-promoter é marcada pela ausência do HBeAg. A maior parte (89,5%) dos pacientes observados portava hepatite B mutante, enquanto apenas 2 pacientes (10,5%) eram portadores de hepatite B selvagem e foram reagentes para o antígeno HBeAg.

O vírus da hepatite D, em semelhança ao vírus HIV, é transmitido pelas vias parenteral e sexual, propiciando, assim, a coinfeção (SORIANO, 2017; SERRANO et al., 2012). Sherman et al. (2017) argumenta que todas as formas de hepatite viral são mais comuns em pessoas vivendo com HIV do que em pessoas soronegativas e que, nos Estados Unidos, aproximadamente 9% da população portadora de HIV também é portadora de hepatite B crônica. Paralelamente, um estudo conduzido por Ordineres (2017) revelou que a maior parte dos novos casos diagnosticados de HDV, na Espanha, é entre imigrantes HIV positivos, provenientes de regiões endêmicas para hepatite D. A infecção pelo vírus HIV está relacionada a ativação imune, progressão para fibrose e descompensação hepática mais pronunciadas do que em pacientes mono infectados por HBV ou HCV (SHERMAN et al., 2017). Somente um paciente (5,3%) avaliado era portador de tripla infecção por HBV, HCV e HIV, porém, Lin et al. (2015) evidenciou que, diferentemente do padrão observado neste estudo, pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana são mais comumente coinfectados pela hepatite delta do que pacientes portadores apenas de hepatite B.

Os exames laboratoriais demonstram que, em média, os pacientes possuem moderada plaquetopenia ($126.000 \mu\text{L}$) e discreta elevação das transaminases hepáticas, com prevalência de ALT/TGP (média de 45 U/L) sobre AST/TGO (média de 33 U/L). As médias dos valores de gama GT (45 U/L) e bilirrubina total (0,6 mg/dL) estão dentro da normalidade.

Contrariamente aos resultados relatados acima, Seifi e Ghannad (2010), ao investigarem aspectos clínicos da infecção por HDV em pacientes HBsAg positivos em Tabriz, observaram acentuada elevação nos níveis séricos de transaminases na maior parte dos casos avaliados. Outros estudos, como o conduzido por Parlak et al. (2015) na Turquia, e o conduzido por Ribeiro e Souto (2000) no Mato Grosso, também apresentam relatos de pacientes infectados por HDV com níveis elevados de transaminases. Em contrapartida, o estudo conduzido por Coghill et al. (2018), na Austrália, corroborou com os níveis de AST/TGP e a plaquetopenia obtidos no presente estudo.

Quanto às divergências laboratoriais entre mono infectados por HBV e coinfectados por HBV-HDV, de acordo com Oliveira et al. (2018), pacientes mono infectados por HBV na Amazônia ocidental apresentaram níveis menos elevados de transaminases e bilirrubina sérica do que pacientes coinfectados por HBV-HDV.

É possível observar diferentes padrões de distribuição e prevalência da infecção por HDV em outras regiões do planeta. No sudeste asiático e no sul da Europa, há indícios de que o número de portadores de HDV, nas formas aguda e crônica, está em declínio (HSIEH et al., 2006). Uma revisão sistemática e meta análise da prevalência de hepatite D na região do Mediterrâneo Ocidental, conduzida por Amini et al. (2013), revelou que a Somália é o país mais afetado desta região. Seifi e Ghannad (2010) demonstraram que a infecção pelo HDV é endêmica em Tabriz, no Irã, e Ataei et al. (2011) concluiu que, na região central do Irã, a incidência de superinfecção HBV-HDV é maior do que a de coinfeção.

A hepatite D crônica é a forma mais severa dentre as hepatites virais e pode evoluir rapidamente para cirrose, disfunção hepática e hepatocarcinoma celular (FATTOVICH, 2000), sendo assim essencial o tratamento eficaz. O Entecavir foi o antiviral mais utilizado no tratamento destes pacientes (57,8%) e, embora o tratamento atual da hepatite D seja limitado ao uso de interferon alfa (INF α) juntamente com antivirais como Entecavir (ETV), Adefovir (ADV) e Tenofovir (TDF), Cavaglia e Rizzeto (2020) argumentam que não há comprovação científica de que estas drogas sejam completamente eficazes contra o HDV. Da mesma forma, o estudo conduzido por Abdurakhmanov et al. (2018) não observou diferença no desfecho clínico de pacientes infectados por HDV que fizeram e que não fizeram o uso de INF α .

Até o momento não há nenhum medicamento disponível que atue diretamente contra o HDV. Novas terapias que interagem com o ciclo de vida do HDV estão sob investigação. Enquanto os inibidores da prenilação atuam apenas no HDV, os inibidores da entrada viral e os inibidores da liberação do HBsAg seriam utilizados no tratamento tanto do HBV quanto do HDV (BAHCECIOGLU; SAHIN, 2017)

4 | CONCLUSÃO

A hepatite delta é a forma mais grave das hepatites, sendo mais comum em pacientes jovens e de baixo nível socioeconômico.

REFERÊNCIAS

1. ABDURAKHMANOV, D. et al. Liver-related mortality in hepatitis delta patients: Russian single centre experience. **Digestive and Liver Disease**, Itália, v. 50, n. 8, p. 867-868, ago./2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853271/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.
2. AMINI, N. et al. Prevalence of hepatitis d in the Eastern mediterranean region: systematic review and meta analysis. **Hepatitis monthly**, [S. l.], v. 13, n. 1, jan./2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609404/>>. Acesso em: 10 fev. 2021.
3. ATEI, B. et al. Hepatitis D virus in Isfahan, central Iran: Prevalence and risk factors among chronic HBV infection cases. **Hepatitis monthly**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 269-272, abr./2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206699/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.

4. BAHCECIOGLY, I. H.; SAHIN, A. Treatment of Delta Hepatitis: Today and in the Future – A review. **Infect Dis**, Londres, v. 49, n. 4, p. 241-250. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092214/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.
5. BRASIL LM, BOTELHO R, CASTILHO MC, BRAGA WSM, BORBOREMA C, FERREIRA L, FONSECA JCF. Estudo familiar de pacientes com hepatite fulminante pelos vírus da hepatite B (VHB) e D (VHD) na Amazônia ocidental. *Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo* 10: 84, 1996
6. BURNS, G. S.; THOMPSON, A. J. Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, [S. l.], v. 4, n. 12, out./2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359547/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.
7. CAVIGLIA, G. P.; RIZZETO, M. Treatment of hepatitis D: na unmet medical need. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 824-827, jul./2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120043/>>. Acesso em: 08 fev. 2020.
8. COGHILL, S. et al. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Australia. **International Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 74, p. 123-127, set./2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003953/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.
9. CONJEEVERAM, H. S.; LOK, A. S. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? **Hepatology**, Baltimore, v. 34, n. 1, p. 204-206, jul./2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431752/>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
10. FATTOVICH, G. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action On Viral Hepatitis (Eurohep). **Gut**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 420-426, mar./2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673308/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.
11. FONSECA, J. C. F. D. Hepatite D. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, Uberaba, v. 35, n. 2, p. 181-190, abr./2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000200009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 fev. 2021.
12. _____. História natural da hepatite crônica B. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 40, n. 6, p. 672-677, dez./2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000600015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 fev. 2021.
13. HERCUN, J.; KOH, C.; HELLER, T. Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatment Options. **Gastroenterology Clinics of North America**, Bethesda, v. 49, n. 20, p. 239-252, jun./2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389361/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.
14. HSIEH, T. H. et al. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. **J Formos Med Assoc**, [S. l.], v. 105, n. 11, p. 869-881, nov./2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098688/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.
15. KABAÇAM, G. et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 5, p. 645-655, set./2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573857/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.

16. LIN, H. H. et al. Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n. 6, p. 1870-1879, abr./2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677884/>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
17. MAKVANDI, M. Update on occult hepatitis B virus infection. **World journal of gastroenterology**, Pleasanton, v. 22, n. 39, p. 8720-8734, out./2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075547/>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
18. MARINHO, L. A. C.; RONCHINI, K. R. O. D. M.; MILAN, E. P. Hepatites virais A, B, C, D, E e Não A-E. In: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 80, p. 536-571.
19. NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. D. C. C.; SOARES, M. D. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa do grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 11, p. 2767-2779, nov./2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007001100023&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 fev. 2021.
20. OLIVEIRA, M. S. et al. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 72, n. 5, p. 1265-1270, out./2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672019000501265&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 fev. 2021.
21. ORDIERES, C. et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, Londres, v. 29, n. 3, p. 277-283, mar./2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902514/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.
22. PARANÁ, R. et al. HDV genotypes in the western brazilian Amazon region: a preliminary report. **Am J Trop Med Hyg.**, Brasília, v. 75, n. 3, p. 475-479, fev./2006. Disponível em: <<https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/75/3/article-p475.xml>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
23. PARLAK, E. et al. Assessment of Patients with Hepatitis D. **Viral Hepatitis Journal**, v. 21, n. 3, p. 80-84, jan./2015. Disponível em: <http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_11437/80-84.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2021.
24. RIBEIRO, L. C.; SOUTO, F. J. D. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 33, n. 6, p. 599-602, nov./2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000600013&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 09 fev. 2021.
25. RIZZETTO, M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, [S. l.], v. 5, n. 7, jul./2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134842/#:~:text=Hepatitis%20D%20is%20caused%20by,become%20superinfected%20with%20the%20virus>>. Acesso em: 08 fev. 2021.
26. SEIFI, S. J.; GHANNAD, M. S. A study of HDV in HBsAg positive patients in Tabriz, Northwestern Iran. **Hepatitis monthly**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 110-115, jun./2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270353/>>. Acesso em: 09 fev. 2021.

27. SERRANO, B. C.; MANNS, M. P.; WEDEMEYER, H. Hepatitis delta and HIV infection. **Semin Liver Dis**, Hannover, v. 32, n. 2, p. 120-129, mai./2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760651/>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
28. SHERMAN, K.; PETERS, M. G.; THOMAS, D. Human immunodeficiency virus and liver disease: A comprehensive update. **Hepatology communications**, [S. l.], v. 1, n. 10, p. 987-1001, nov./2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838978/>>. Acesso em: 07 fev. 2021.
29. SORIANO, V. et al. Hepatitis delta and HIV infection. **AIDS**, Londres, v. 31, n. 7, p. 875-884, abr./2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121714/>>. Acesso em: 08 fev. 2021.

CAPÍTULO 12

IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 04/02/2021

Silvana da Silva Rosa

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=DA9B0DDF942339A77AF3B6048F574C0E#

Rita Carla Pereira Batista

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/6303693915258787>

Camila Alexandre de Araújo

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=D471867EEBC848F564EE1CBD5414027E#

Maria José Maciel de Oliveira

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/8762674838425534>

Palloma Cirimele Lira da Silva

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=B84F2F1171B4608EF1C2_875ABE1224BA#

Pamalla Cirimele Lira

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=BA52647FCE77F2868AAEA D5D9C8ABFA5

Raiza Rafaela dos Santos Cruz

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=D4075C9EF3BB281D9CA8B08630789CCD#

Luana Cristina Gabym Ferreira da Silva

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=84B691433CB7E1F8CD312605D1DC3188#

Jamyllé Ribeiro dos Santos

Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=FE9CB0A4E4DE48AADCECB169BC4DE927#

Antônio Campoverde

Faculdade dos Guararapes
Jaboatão dos Guararapes-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=9A16EAC8FBCB7AB1FF72146284682A06#

Pollyana Cirimele Lira

União Miguel
Recife-PE

https://www.cnpq.br/cvlattesweb/PKG_MENU.menu?f_cod=B84F2F1171B4608EF1C28275ABE1224BA#

RESUMO: O atendimento pré-hospitalar é caracterizado como uma assistência à vítima realizada fora do ambiente hospitalar, esse

atendimento pode ser realizado de maneira direta, onde o profissional vai até a vítima e realiza os primeiros socorros através da realização de manobras não-invasivas ou até mesmo invasivas, quando se faz necessário, afim de salvar a vida do paciente. Esse trabalho buscou investigar na literatura científica, a importância da assistência de enfermagem no atendimento pré-hospitalar. Tratou-se de um estudo bibliográfico realizado por intermédio de uma revisão de literatura, com buscas online em periódicos acadêmicos, livros e revistas de interesse científico à temática e o período de busca ocorreu entre junho e agosto do ano de 2019. O enfermeiro tem papel significativo no atendimento pré-hospitalar, pois o trabalho profissional tem início imediato, antes mesmo da chegada do paciente ao hospital, o mesmo é responsável por coordenar a equipe de saúde, liderar pessoas. É o enfermeiro quem faz as conexões entre os outros profissionais buscando sempre a melhor maneira de atender as necessidades da vítima. Uma assistência adequada e rápida à vítima no momento da ocorrência associado ao transporte imediato ao hospital é extremamente importante para que o paciente tenha a vida protegida.

PALAVRAS-CHAVE: Assistência de enfermagem. Atendimento pré-hospitalar. Emergência.

IMPORTANCE OF NURSING CARE IN PRE-HOSPITAL CARE

ABSTRACT: Prehospital care is characterized as assistance to the victim performed outside the hospital environment, this service can be performed directly, where the professional goes to the victim and performs first aid by performing non-invasive maneuvers or even invasive, when necessary, in order to save the patient's life. This work sought to investigate in the scientific literature, the importance of nursing care in pre-hospital care. It was a bibliographic study carried out through a literature review, with online searches in academic journals, books and magazines of scientific interest to the theme and the search period occurred between June and August of the year 2019. Nurses have a role significant in pre-hospital care, as professional work begins immediately, even before the patient arrives at the hospital, he is responsible for coordinating the health team, leading people. It is the nurse who makes the connections between other professionals, always looking for the best way to meet the victim's needs. Adequate and prompt assistance to the victim at the time of the occurrence associated with immediate transport to the hospital is extremely important for the patient to have a protected life.

KEYWORDS: Nursing care. Pre-hospital care. Emergency.

INTRODUÇÃO

O atendimento pré-hospitalar é caracterizado como uma assistência à vítima realizada fora do ambiente hospitalar, esse atendimento pode ser realizado de maneira direta onde o profissional vai até a vítima e realiza os primeiros socorros, através da realização de manobras não invasivas ou até mesmo invasivas, quando se faz necessário afim de salvar a vida do paciente. Esse atendimento é dividido em etapas que são: o suporte básico de vida que é realizado por profissionais treinados e capacitados para atuar em situações de emergência. O suporte avançado de vida que é caracterizado na assistência realizada de maneira invasiva, onde será realizado procedimentos invasivos

como por exemplo a utilização de suporte ventilatório ou circulatório, esses procedimentos serão obrigatoriamente realizados por Médicos ou Enfermeiros.

OBJETIVOS

Geral

Investigar na literatura científica a importância da assistência de enfermagem no atendimento pré-hospitalar.

Específicos

Descrever a assistência de Enfermagem no atendimento pré hospitalar.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo bibliográfico realizado por intermédio de uma revisão de literatura, com buscas online em periódicos acadêmicos, livros e revistas de interesse científico à temática. o período e busca ocorreu entre os meses junho e agosto do ano de 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O atendimento pré-hospitalar também conta com o serviço de atendimento móvel de urgência (samu192). Que é utilizado pelo sistema público de saúde, e por usuários do sistema privado. Tem como foco a chegada imediata à vítima logo após ter sofrido algum tipo de situação de urgência ou emergência que possa vir a lhe causar sequelas, ou até mesmo levar a vítima ao óbito. As ocorrências em questão podem ser situações de origem clínica, cirúrgica, traumática, obstétrica, pediátricas, psiquiátricas, entre outras situações que possa induzir a vítima ao sofrimento. O SAMU presta atendimento em qualquer localidade e conta com equipe composta por Médicos, Enfermeiros, Técnicos de enfermagem e Condutores socorristas. O Enfermeiro tem papel significativo no APH, pois o trabalho profissional tem início imediato, antes mesmo da chegada do paciente ao hospital, o mesmo é responsável por coordenar a unidade de saúde, liderar pessoas. É o Enfermeiro quem faz as conexões entre os outros profissionais buscando sempre a melhor maneira de atender as necessidades da vítima.

CONCLUSÃO

Uma assistência adequada e rápida a vítima no momento da ocorrência associado ao transporte imediato ao hospital é extremamente importante para que o paciente tenha a vida protegida. Contudo, para conseguir bons resultados na assistência prestada é de extrema importância que o Enfermeiro esteja ciente quanto ao seu papel buscando sempre

executar suas atividades estabelecendo prioridades, tendo como objetivo a recuperação do paciente.

REFERÊNCIAS

CAMPO, S, S, G. **Processo de Enfermagem no Atendimento pré-hospitalar: Proposta de Implantação**. Universidade de Santa Catarina. Florianópolis/SC, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU 192)**. Brasília (DF): MS; 2016. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/servico-de-atendimento-movel-de-urgencia-samu-192>. Acesso em: 08 de agosto de 2019.

OLIVEIRA, A. W.; BRANDÃO, C. E.; REIS, G. C M. GIUSTINA, D. P. F. **A Importância do Enfermeiro na Evolução do Atendimento pré-hospitalar no Brasil**. vol.2, nº2, Brasília/DF, 2017.

INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE NO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

Data de aceite: 03/05/2021

Andressa dos Reis Sales

<http://lattes.cnpq.br/9696283022725890>

Maria de Lourdes Santana Bastos

<http://lattes.cnpq.br/0629327892863162>

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

<http://lattes.cnpq.br/6998360791945569>

RESUMO: Objetivo: Elucidar se a coinfeção HTLV-1 e tuberculose predispõe a uma maior gravidade da mielopatia e ao aparecimento da MAH/PET. Método: Foram descritos todos os pacientes do ambulatório que tinham o diagnóstico de HTLV-1 confirmado pelo Western-Blot e diagnóstico de HAM/TSP pelo neurologista e que aceitaram participar do estudo. Os pacientes foram classificados em com tuberculose, tuberculose latente e sem tuberculose. A comparação da gravidade da mielopatia foi realizada através das escalas ODMS (escala de Osame para disfunção motora) e EDSS (escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke) e contou com 38 pacientes, as escalas foram analisadas em três períodos, o do diagnóstico de MAH/PET, período atual e intermediário a estes dois, a comparação entre a primeira e última avaliação das escalas. Para determinar se a tuberculose influenciava no aparecimento da mielopatia 7 pacientes com passado clínico de tuberculose foram interrogados sobre os sintomas neurológicos e urológicos que apresentavam antes e após o diagnóstico

de tuberculose, a frequência dos sintomas nos dois momentos e o período entre a infecção pelo *Micobacterium tuberculosis* e o aparecimento dos sintomas neurológicos. Resultados: A escala ODMS apresentou a mesma gravidade final nos grupos com tuberculose e sem tuberculose. A escala EDSS aumentou entre a avaliação inicial e final no grupo com tuberculose (de 3 para 6) e diminuiu no grupo sem tuberculose (de 6 para 4), entretanto a comparação entre esses grupos não foi significativa, $p = 0,14$. O diagnóstico de tuberculose antecedeu o de MAH/PET em 100% dos pacientes, $p = 0,01$, 71,4% dos pacientes somente passaram a apresentar sintomas neurológicos e urológicos após a tuberculose ($p = 0,05$). Conclusão: A tuberculose não está associada à maior gravidade da MAH/PET., mas nossos dados sugerem que a tuberculose contribui para o desenvolvimento da MAH/PET.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose, HTLV-1, MAH/PET.

ABSTRACT: Main: To evaluate whether HTLV-1 co-infection and tuberculosis predispose to a greater severity of myelopathy and the appearance of MAH / PET. Method: All patients who had a diagnosis of HTLV-1 confirmed by Western-Blot and a diagnosis of HAM / TSP by the neurologist and who agreed to participate in the study were described. Patients were classified as having tuberculosis, latent tuberculosis and without tuberculosis. The comparison of the severity of myelopathy was performed using the ODMS (Osame scale for motor dysfunction) and EDSS (expanded Kurtzke's disability status scale) and counted on 38 patients, the scales

were analyzed in three periods, the diagnosis of MAH / PET, the current period and the intermediary between these two, the comparison between the first and last scales evaluation. In order to determine whether tuberculosis influenced the onset of myelopathy, 7 patients with a clinical history of tuberculosis were asked about the neurological and urological symptoms they had before and after the diagnosis of tuberculosis, the frequency of symptoms at both times and the period between infection by *Micobacterium tuberculosis* and the appearance of neurological symptoms. Results: The ODMS scale showed the same final severity in the groups with tuberculosis and without tuberculosis. The EDSS scale increased between the initial and final assessment in the group with tuberculosis (from 3 to 6) and decreased in the group without tuberculosis (from 6 to 4), however the comparison between these groups was not significant, $p = 0.14$. The diagnosis of tuberculosis preceded that of MAH / PET in 100% of patients, $p = 0.01$, 71.4% of patients only started to present neurological and urological symptoms after tuberculosis ($p = 0.05$). Conclusion: Tuberculosis is not associated with greater severity of MAH / PET., But our data suggest that tuberculosis contributes to the development of MAH / PET.

KEYWORDS: Tuberculosis, HTLV-1, HAM/TSP.

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano descoberto, tendo sido isolado de células T de um paciente com linfoma cutâneo em 1980 (1). No Brasil indivíduos infectados pelo HTLV-1 foram inicialmente identificados entre imigrantes japoneses em 1986. As principais áreas endêmicas do HTLV-1 no mundo são Japão, Caribe, América Central e do Sul, África Equatorial, Oriente Médio e Melanésia, sendo o sul do Japão a região mais endêmica do mundo. Estima-se que existam entre 15-20 milhões de pessoas infectadas por esse vírus no mundo. O Brasil é o país que tem o maior número de casos de infecção pelo HTLV-1 sendo Salvador a cidade que apresenta a maior prevalência entre capitais dos estados brasileiros (2, 3). Em um estudo de base populacional foi documentado que 1,8% de pessoas estavam infectadas, sendo essa infecção maior entre pessoas com faixa etária mais avançada e com proporção de 2:1 de mulheres para homens (1). O HTLV-1 possui três vias de transmissão. A transmissão vertical através da amamentação foi durante muito tempo considerada a principal via de transmissão. Todavia admite-se que a transmissão sexual desempenha hoje o papel mais importante na epidemiologia da infecção do HTLV-1 (4). Estima-se que a transmissão do homem para mulher seja de 60% e 4% no sentido inverso (1). A transmissão parenteral foi reduzida após a obrigatoriedade da realização da sorologia para detecção da infecção viral em doadores de sangue, persistindo ainda principalmente entre usuários de drogas que compartilham agulhas e seringas (5,6).

O HTLV-1 infecta células T CD4 levando a um processo de ativação e proliferação celular com produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 2 (IL-2), o fator de necrose tumoral (TNF) e interferon gama (IFN- γ). Evidências indicam que a expansão

viral levando conseqüentemente ao aumento da carga pró-viral e a produção exagerada de citocinas tenham papel importante na patogênese das doenças causadas pelo vírus. Na tentativa de destruir as células CD 4 infectadas existe também uma ativação das células T CD8, as quais exercem um papel central na destruição tecidual e conseqüentemente nas doenças associadas ao vírus (7). A infecção pelo HTLV-1 é negligenciada principalmente pela disseminação do conceito de esta ser uma infecção com baixa morbidade, desde que somente cerca de 5% dos infectados desenvolve a leucemia de células T do adulto ou a mielopatia associada ao HTLV-1, também conhecida como paraparesia espástica tropical (MAH/PET) (8). Tanto a carga pró-viral como a produção de TNF e INF- γ são mais elevadas em indivíduos com mielopatia do que em portadores do vírus (7).

A MAH/PET é caracterizada por um quadro lento e progressivo de redução da força muscular, em musculatura proximal de membros inferiores e espasticidade de uma ou ambas as pernas, juntamente com hiperreflexia com clônus, presença de sinal de Babinski, espasticidade e dificuldade de deambulação que evolui para paraparesia e a necessidade de utilização de cadeira de roda. Admite-se que a evolução da infecção para mielopatia deve-se inicialmente ao aumento da carga pró-viral e posteriormente a ativação de células T CD 4+ e CD 8+, passagem das células ativadas carreando o vírus pela barreira hematoencefálica ocasionando uma reação inflamatória exagerada e destruição da bainha de mielina e axônios principalmente ao nível da coluna torácica (7).

Evidências têm sido acumuladas nos últimos anos de que a infecção pelo HTLV-1 tem na realidade uma grande capacidade de causar doença. Em um estudo de corte transversal foi observado que as manifestações clínicas e achados neurológicos em indivíduos considerados portadores do vírus eram mais frequentes quando comparados pacientes soronegativos para o HTLV-1. Os infectados pelo vírus apresentavam com maior frequência doença periodontal, boca seca, olho seco, noctúria, urgência miccional, incontinência urinária e disfunção sexual em maior frequência do que os controles soronegativos. Foi também observado que os “portadores” do vírus apresentavam com maior frequência parestesia em membros inferiores, queixavam-se de fraqueza em membros inferiores e um percentual pequeno já relatava comprometimento em deambular (9). Hoje é plenamente aceito que além da leucemia de células T humanas e da MAH/PET indivíduos infectados pelo vírus apresentam outras doenças inflamatórias caracterizadas por síndrome seca, periodontite crônica e artropatia associada ao HTLV-1 (10, 11). Adicionalmente enquanto menos de 5% dos infectados apresentam MAH/PET cerca de 20% dos indivíduos infectados sem mielopatia apresentam a doença urinária caracterizados principalmente pela bexiga hiperativa, uma forma de bexiga neurogênica, e mais de 50% dos homens infectados pelo HTLV-1 tem impotência sexual (9, 12, 13). Devido a este comprometimento urinários em indivíduos infectados sem mielopatia, indivíduos com manifestação neurológica associadas ao HTLV-1 na dependência do comprometimento apresentado tem sido classificados como provável mielopatia, possível mielopatia e mielopatia definida associada ao HTLV-1 (12,

14).

Há também evidências que a infecção pelo HTLV-1 aumenta a susceptibilidade e a gravidade das outras doenças infecciosas como escabiose, tuberculose e estrogiloidíase (15, 16, 17, 18). No caso da tuberculose estudos epidemiológicos e clínicos têm mostrado que a infecção pelo HTLV-1 aumenta entre duas à quatro vezes a chance de desenvolver tuberculose e que essa associação aumenta a mortalidade relacionada a tuberculose (16, 19, 20, 21). Devido a menor resposta ao teste tuberculínico e uma diminuição ou ausência se proliferação de linfócitos de pacientes infectados pelo HTLV-1 ao estimulado mediado pelo derivado proteico purificado (PPD) do *Mycobacterium tuberculosis*, tem sido considerado que a diminuição da resposta TH-1 contra antígenos do *M. tuberculosis* e consequentemente redução da capacidade de destruir a micobactéria seja um dos responsáveis pela ocorrência desta associação (22). Todavia, em estudos realizados no Brasil não foi encontrada diferença na resposta ao teste tuberculínico entre pacientes coinfectados com HTLV-1 em comparação com indivíduos que apresentavam somente tuberculose (19, 21). Não foi também observado diferença entre as manifestações clínicas da tuberculose observadas nos pacientes coinfectados em comparação com os que só apresentavam tuberculose. Neste estudo foi também observado que indivíduos com tuberculose apresentavam uma menor taxa de TNF, citocina que tem papel fundamental no controle do *M. tuberculosis* (21). Devido ao papel da resposta imune inata no controle da infecção pelo *M. tuberculosis* estudos vem sendo desenvolvidos no sentido de melhor descrever se a alteração na produção de TNF, IL-13 e IL-17 se constatou o mecanismo pelo qual os indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm maior susceptibilidade à tuberculose.

Enquanto é bem conhecida a capacidade da infecção pelo HTLV-1 em aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento da tuberculose pouco se sabe sobre a influência da tuberculose na expressão clínica das doenças associadas a esse vírus. Em estudo recente em fase de publicação, foi observado que pacientes com tuberculose infectados pelo HTLV-1 apresentavam maior frequência de mielopatia em comparação com indivíduos infectados com tuberculose latente e indivíduos sem tuberculose (23). Todavia não foi observado que a coinfeção aumentava a carga pró-viral ou levava a uma produção mais elevada de citocinas pró-inflamatórias, fatores de risco associados à MAH/PET. Para melhor entender sobre a influência do *M. tuberculosis* nas manifestações clínicas relacionadas ao HTLV-1 é preciso determinar a relação temporal entre a ocorrência da tuberculose e a presença de sinais mais graves e desenvolvimento ou propensão a mielopatia há necessidade também de avaliar se a tuberculose poderia agravar o comprometimento neurológico de pacientes com MAH/PET.

Este estudo foi desenvolvido objetivo de elucidar se a tuberculose poderia interferir na gravidade da MAH/PET e determinar a relação temporal entre infecção por tuberculose e MAH/PET.

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado no ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 do Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), um dos centros de referência no acompanhamento de indivíduos com infecção pelo vírus HTLV em Salvador.

Os participantes da pesquisa foram divididos em três grupos. Sendo que todos os participantes da pesquisa possuíam diagnóstico de HTLV-1 confirmado pelo Western-Blot e diagnóstico de MAH/PET confirmado pelo neurologista.

O grupo com tuberculose (TB) era composto por Pacientes com diagnóstico pregresso de tuberculose com base na presença de bacilos ácido-álcool resistentes na baciloscopia. Tuberculose latente (TBL) aqueles com teste tuberculínico positivo e sem história pregressa ou atual de tuberculose. E os considerados sem tuberculose (Sem TB), pacientes com teste tuberculínico negativo e sem história pregressa ou atual de tuberculose.

Com a finalidade de determinar a gravidade da MAH/PET em pacientes com tuberculose, tuberculose latente e sem tuberculose foram inicialmente selecionados 46 pacientes, sendo que 5 foram excluídos por falta de dados nos prontuários, 2 por falta de acesso ao prontuário e um por apresentar sequela de poliomielite, ficando amostra final composta por 38 pacientes. Destes, 10 apresentavam tuberculose, 8 tuberculose latente e 20 sem tuberculose. Os prontuários desses pacientes foram consultados para determinar a gravidade do comprometimento neurológico através das escalas de escala expandida de estado de incapacidade de Kurtzke (EDDS) e a escala de Osame para disfunção motora (ODMS) em três momentos, o primeiro momento correspondeu ao ano do diagnóstico da MAH/PET ou ao mais próximo desse, o terceiro avaliação foi considerada a mais próximo ao ano da realização do estudo e a avaliação intermediária entre o primeiro e terceiro momento.

Com a finalidade de determinar se a tuberculose influenciava no aparecimento das manifestações da MAH/PET foi realizada uma análise avaliando a frequência da manifestações urinárias e manifestações neurológicas antes e após o diagnóstico da tuberculose, além do cálculo da mediana de tempo entre o diagnóstico de tuberculose e o aparecimento dos sintomas preditores da MAH/PET. Para este objetivo foram selecionados inicialmente 12 pacientes, mas devido à impossibilidade de contatar 5 pacientes para aplicação do questionário no ano da pesquisa, a amostra final foi composta por 7 casos. Foram consultados nos prontuários e também feita a avaliação através de questionário.

A quantificação da carga pró-viral foi realizada no serviço de imunologia do HUPES, através da técnica de cadeia polimerase em tempo real (PCR) através da extração do DNA de células de amostras de sangue periférico, coletadas de pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV-1 do HUPES. Foi utilizada para análise a última carga pró-viral disponível de cada paciente.

A Determinação do comprometimento neurológico em pacientes com MAH/PET foi

feito usando os critérios da World Health Organization, 2010 (25).

Para documentar a gravidade foram usadas as escalas EDSS e ODMS. A escala ODMS avalia principalmente o comprometimento da marcha, enquanto a escala EDSS analisa vários sistemas.

Os dados gerados na pesquisa foram armazenados no Microsoft Excel 2013 e ao final da coleta de dados foram convertidos no programa SPSS 14 para análise. Foi considerado significativamente estatístico $p=0,05$, intervalo de confiança de 95%.

Esse trabalho foi submetido ao conselho de ética da Faculdade de Medicina da Bahia, número do parecer: 350.063, data da relatoria: 05/08/2013. Todos os pacientes que participam da pesquisa através de questionários ou análise de prontuários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Não houve diferenças significativas entre a distribuição demográfica entre os grupos TB, TBL e STB.

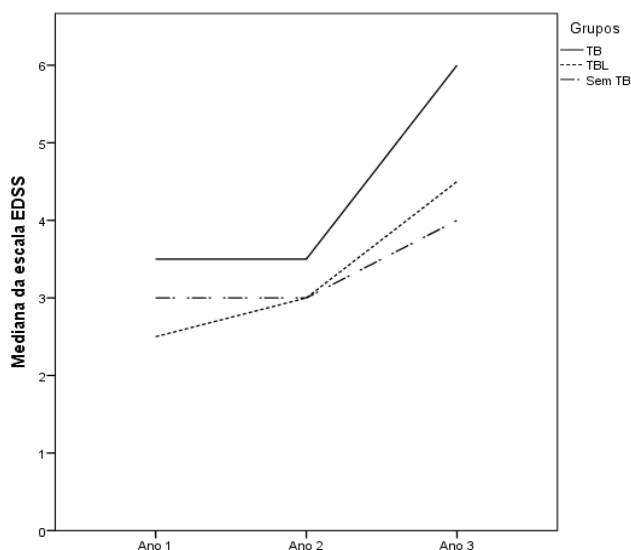


Gráfico 1: Mediana da escala EDSS nos pacientes com tuberculose, tuberculose latente e sem tuberculose e MAH/PET em três períodos de tempo.

A evolução da escala EDSS (conforme evidenciado no gráfico 1) apresentou uma evolução mais rápida na gravidade do grupo TB, entretanto as diferenças entre grupos não tiveram significância estatística. Entretanto, quando compara-se a gravidade com a escala ODMS (gráfico 2) não observa-se que os indivíduos TBL apresentaram maior gravidade

desde o momento do diagnóstico.

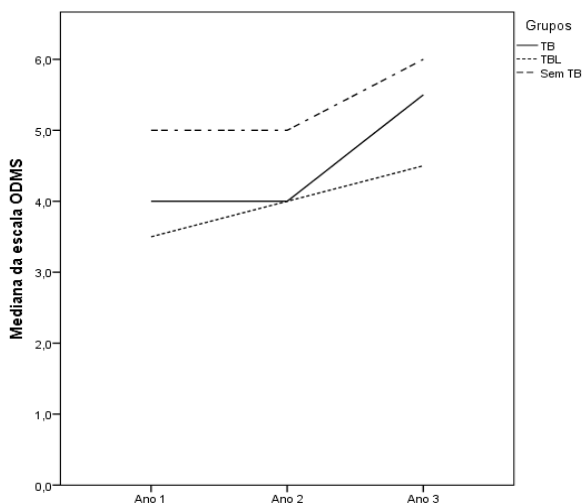


Gráfico 2: Mediana da escala ODMS nos pacientes com história prévia de tuberculose, tuberculose latente e sem tuberculose e MAH/PET em três momentos.

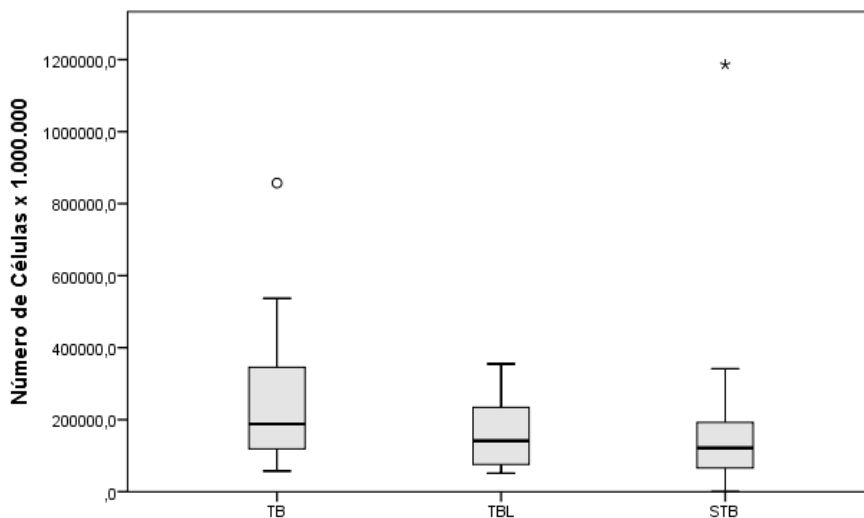


Gráfico 3: Carga pró-viral dos pacientes com MAH/PET com tuberculose, tuberculose latente e sem tuberculose.

A mediana da carga pró-viral foi superior no grupo com tuberculose foi 188.136×10^6 , seguida pelo grupo com tuberculose latente foi 141.413×10^6 e no grupo sem tuberculose foi 121.568×10^6 (gráfico 3). Apesar das diferenças numéricas entre os grupos não houve

significância estatística. A comparação entre o grupo com passado de tuberculose e tuberculose latente teve valor de $p=0,44$, e a comparação entre os grupos com tuberculose e sem tuberculose teve valor de $p=0,2$, teste Mann Whitney bicaudal.

Sobre a análise temporal entre o diagnóstico de tuberculose surgimento dos sintomas da MAH/PET. A tuberculose antecedeu diagnóstico de MAH/PET em todos os pacientes ($p=0,01$), a comparação entre a frequência dos sintomas de MAH/PET antes da tuberculose e após, a tuberculose mostrou que a tuberculose antecedeu qualquer sintoma neurológico em 71,4% dos pacientes, $p=0,05$, a dor lombar em 71,4%, $p=0,05$, a fraqueza nas pernas em 85,7% dos pacientes, $p=0,02$ e a dificuldade para deambular em 85,7% dos pacientes, $p=0,02$.

A análise dos sintomas urológicos não contou com todos os pacientes da amostra, pois um paciente não apresentava queixas urinárias até o ano de aplicação do questionário e somente 4 indivíduos serem do sexo masculino e, portanto, serem questionados quanto a dificuldade de ereção. A análise revelou que na maioria dos pacientes (71,4%) somente tiveram algum sintoma urinário após a tuberculose, $p=0,046$, dentre eles a tuberculose antecedeu a urgência miccional, incontinência e esvaziamento incompleto em 71,4% dos pacientes, $p=0,04$, e a noctúria em 50% dos pacientes, $p=0,083$.

DISCUSSÃO

Embora o vírus HTLV-1 seja negligenciado devido ainda ser considerado por muitos autores como um vírus associada com baixa morbidade, estudos mais recentes têm mostrado que essa infecção viral causa uma variedade de manifestações que inclui distúrbios neurológicos e urológicos além de aumentar a susceptibilidade a outros agentes infecciosos como o ao *M. tuberculosis*. Enquanto vários estudos já confirmaram que a infecção pelo htlv-1 predispõe o desenvolvimento da tuberculose existe uma carência de estudos avaliando se a infecção bacteriana predispõe ao aparecimento de manifestações clínicas e neurológicas nos indivíduos portadores do vírus (9, 12, 15, 16, 19, 20, 21). Em um estudo, em fase de publicação foi observado uma maior frequência de MAH/PET em pacientes com tuberculose sugerindo que a infecção pelo *M. tuberculosis* poderia influenciar no desenvolvimento da mielopatia. Todavia, nesse estudo não foi avaliado a relação entre a ocorrência de tuberculose e o aparecimento da mielopatia ou na progressão da mielopatia (23). Apesar de observamos um aumento da gravidade da MAH/PET nos pacientes com tuberculose, as escalas EDSS e ODMS apresentavam valores menores ou mantiveram o mesmo escore durante o acompanhamento dos pacientes sem tuberculose.

Um dos questionamentos importantes em relação com a coinfeção HTLV-1 e *M. tuberculosis* é qual destes processos infecciosos ocorreu primeiro. Como habitualmente a detecção da infecção pelo HTLV-1 é feita por teste sorológico em doadores de sangue ou em exames de rotina é impossível, no momento, se determinar o período da vida

em que ocorreu a infecção (29). Como o aleitamento materno é uma forma importante de transmissão da infecção poderia se esperar que a infecção pelo HTLV-1 precede a ocorrência da tuberculose. Todavia, a documentação recente de que a prevalência da infecção viral aumenta com a idade aponta para a importância da transmissão sexual e parenteral da infecção viral podendo nestas situações a infecção pelo *M. tuberculosis* preceder a infecção pelo HTLV-1 (1). O foco do presente estudo foi avaliar se a tuberculose precedeu a ocorrência da mielopatia pelo HTLV-1 e se a infecção bacteriana é um fator de gravidade da mielopatia.

A gravidade da mielopatia causada pelo HTLV-1 tem sido avaliada por duas escalas. A EDSS, que é uma escala inicialmente somente utilizada para avaliar o comprometimento neurológico em indivíduos com esclerose múltipla, mas que tem sido amplamente utilizada em pacientes com MAH/PET. A outra escala utilizada e que avalia apenas a função motora é a ODMS. Pacientes infectados pelo HTLV-1 com mielopatia tem ODMS acima de 1 e EDSS maior que 2. No nosso estudo os pacientes sem tuberculose apresentaram por ocasião do diagnóstico EDSS e ODMS maior do que os pacientes com tuberculose. Todavia, com a evolução da doença observou-se um aumento do EDSS no grupo com tuberculose enquanto uma diminuição desta escala foi documentada nos pacientes sem tuberculose, à despeito da tendência de aumento do EDSS no grupo com tuberculose e redução dessa escala nos pacientes sem tuberculose estes dados não alcançaram significância estatística. Não observamos também que a tuberculose tenha interferido na função motora destes pacientes.

Com o objetivo de determinar se as queixas neurológicas e urinárias foram mais evidentes após a tuberculose determinamos a frequência destas manifestações antes e após a tuberculose. Esses dados documentaram uma significativa piora das manifestações tanto neurológicas quanto urinárias após a tuberculose. É verdade que as queixas neurológicas só ocorreram muitos anos após a tuberculose o que pode ser considerado um fator contrário à hipótese de que a tuberculose interfira no desenvolvimento ou gravidade da mielopatia. Todavia é amplamente conhecido que a evolução do portador do vírus para mielopatia é longa. Em uma coorte recentemente publicada com mais de 400 indivíduos infectados pelo HTLV-1 por um período médio de acompanhamento de 8 anos nenhum dos portadores do vírus evoluiu para mielopatia (27).

O desenvolvimento da MAH/PET é relacionado com o aumento da carga pró-viral e uma resposta imune exagerada e não apropriadamente modulada, admite-se que inicialmente a elevação da carga pró-viral seja um fator mais importante para o desenvolvimento da mielopatia. A carga pró-viral aumenta a produção de quimiocinas e citocinas e de moléculas de adesão permitindo a passagem de células infectadas pelo vírus para o sistema nervoso central. A reação inflamatória mediada principalmente pela célula CD8 resulta no dano neurológico (28). Em um estudo comparando a produção de citocinas e a carga pró-viral em pacientes com mielopatia e tuberculose não foi observado nem uma

resposta inflamatória mais exagerada nem aumento da carga pró-viral em comparação com pacientes com mielopatia e tuberculose latente e sem tuberculose. No presente estudo, nós também não observamos diferença entre a carga pró-viral nestes três grupos.

Reconhecemos que um importante fator limitante do presente estudo foi a pequena casuística o que pode ter impedido melhor avaliar a capacidade da tuberculose em aumentar a susceptibilidade e a gravidade da mielopatia. Todavia, a nossa observação que em todos os pacientes estudados com essas duas patologias a tuberculose precedeu a mielopatia e que as queixas urinárias e urológicas pioraram significativamente após a tuberculose indicam que estudos nesse sentido devem ser continuados para melhor entendimento do papel da tuberculose no aparecimento e gravidade da mielopatia.

CONCLUSÕES

A tuberculose não está relacionada a uma maior gravidade da MAH/PET.

A tuberculose pode contribuir para que indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolvam MAH/PET.

REFERÊNCIAS

- 1- Galvão-Castro B, Alcântara LCJ, Grassi MFR, Mota-Miranda ACA, Queiroz TL de, Rego FFA, et al. Epidemiologia e origem do HTLV-1 em Salvador estado da Bahia: A cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. *Gaz Médica da Bahia*. 2009;1(31 45):3–10.
- 2- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology*. 2012; 3:388.
- 3- Santos FLN, Lima FWDM. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1. *J Bras Patol e Med Lab*. 2005; 41: 105-16.
- 4- Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One*. 2017; 12(2): 0171303.
- 5- Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence, Incidence, and Residual Transfusion Risk Among Blood Donors in Brazil During 2007–2009. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(10):1265-1272.
- 6- Lopes MSSN, Proietti ABFC. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008; 30(3): 229-240.
- 7- Fuzii HT, Dias GAS, Barros Falcão LFM, Quaresma JAS. Immunopathogenesis of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sci*. 2014; 104: 9-14.
- 8- Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999; 353:1951–1958.

- 9- Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO et al. Clinical manifestations with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Hum. Retrovirology*. 2007; 23(3): 365-71.
- 10- Carvalho M M N de, Novaes A E., Carvalho E M de, Araújo M I. Doenças reumáticas auto-imunes em indivíduos infectados pelo HTLV-1. *Rev. Bras. Reumatol*. 2006; 46(5): 334-339.
- 11- Lins L, Carvalho VJU de, Rego FFA, Azevedo R, Kashima SG, Gallazi VNO et al. Oral Health Profile in Patients Infected with HTLV-1: Clinical Findings, Proviral Load, and Molecular Analysis from HTLV-1 in Saliva. *J Med Virology*. 2012; 84:1428–1436.
- 12- Castro NM, Rodriguez Júnior W, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary symptoms Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection: Evidence of Urinary Manifestations in Large Group of HTLV-I Carriers. *J Urology*. 2007;
- 13- Oliveira P, Castro NM de, Carvalho EM. Manifestações urinárias e sexuais em pacientes infectado pelo HTLV-1. *Clinics*. 2007; 62(2): 191-196.
- 14- Castro NM, Freitas DM, Rodrigues Jr. W, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int. Braz J Urol*. 2007; 33(2): 238-245.
- 15- Kozlowski AG, Carneiro MAS, Matos MAD, Teles SA, Araújo Filho JA, Otsuki K et al. Prevalence and Genetic Characterisation of HTLV-1 and 2 dual Infections in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Central-West Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2014; 109(1): 118-121.
- 16- Marinho J, Galvão-Castro B, Rodriguez LC, Barreto ML. Increased Risk of Tuberculosis with Human T-Lymphotropic Virus-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(5): 625-628.
- 17- Carvalho EM, Porto AF. Epidemiological and Clinical Interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunology*. 2004; 26: 487-497.
- 18- Araújo MG, Gonçalves DU, Carneiro-Proietti ABF, PFA, Guedes ACM. Manifestações cutâneas da infecção e das doenças relacionadas ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1. *An. Bras. Dermatol*. 2008; 83(5): 393-407.
- 19- Bastos ML, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L. Prevalence of HTLV-1 Infection in Hospitalized Patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(12): 1519-1523.
- 20- Grassi MFR, Santos NP, Lírio M, Kritski AL, Almeida MCC, Santana LP et al. Tuberculosis Incidence in a Cohort of Individuals Infected with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2016: 16:491.
- 21- Bastos ML, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T et al. Influence of HTLV-1 on the Clinical Microbiologic and Immunologic Presentation of Tuberculosis. 2012; 12; 199.
- 22- Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Shishime E, Okayama A, Ishizaki J, Tsuda K, Mueller N. Suppression of Delayed-Type Hypersensitivity to PPD and PHA in Elderly HTLV-1 carriers. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1990; 10(3): 1006-1009.

- 23- Souza A, Carvalho NB, Neves Y, Santos S, Bastos ML, Arruda S et al. Association of Tuberculosis Status with Neurologic Disease and Immune Response in HTLV-1 Infection. *Aids Research and Human Retroviruses*.
- 24- Brasil. Técnicas de Aplicação e Leitura do Teste Tuberculínico. Secretária de Vigilância em saúde/ Ministério da Saúde. Brasília, 2014.
- 25- Osame M. Review of WHO Kagoshima Meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In Blattner WA (ed.). *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press. 1990:191-6.
- 26- Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciênc saúde coletiva*. 2002; 7(4): 687-707.
- 27- Tanajura D, Catro N, Oliveira P, Neto A, Muniz A, Carvalho NB et al. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(1): 49-59.
- 28- Martins ML, Guimarães JC, Ribas JG, Romanelli LCF, Carneiro-Proietti ABF. Long term follow-up os HTLV-1 proviral load in asymptomatic carriers and in incident cases of 24
- HAM/TSP: what is its relevance as a prognostic marker for neurologic disease? *J Neurovirol*. 2016; 23(1):125-133.
- 29- Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev*. 2009;11(4):205–14.
- 30- Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins Marina L, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA. et al . Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2002; 35(5): 499-508.

CAPÍTULO 14

LEISHMANIOSE VISCERAL: DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 04/02/2021

Camila Valadares Giardini

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/9147026798757837>

Emmy Lorrayne Moura Martins

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/6495354022843760>

Guilherme Ferreira Fernandes Amaral

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/3268742441341542>

Hotair Phellipe Martins Fernandes

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/3807497260827281>

Larissa Rocha Brasil

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/7440328249041206>

Luma Lainny Pereira de Oliveira

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/6807224809707411>

Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/9281973835783188>

Rosângela do Socorro Pereira Ribeiro

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/9631875757070388>

RESUMO: Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* que apresenta elevada incidência em países subdesenvolvidos de clima tropical, considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das seis doenças prioritárias de controle. O presente artigo propõe-se a realizar uma abordagem centrada nos diversos aspectos do curso clínico evolutivo da Leishmaniose Visceral, destacando sua clínica, diagnóstico e tratamento. Para a seleção de artigos e documentos recorreu-se a busca com os descritores “Leishmaniose Visceral”, “Diagnóstico Diferencial”, “Prevenção” e “Sinais e Sintomas” e o operador booleano “and”. As bases de dados utilizadas para consulta incluíram UpToDate, Google Acadêmico, BIREME e DATASUS. Foram pesquisados artigos e documentos nacionais e internacionais de órgãos da saúde disponíveis dos anos de 2005 a 2019 que embasaram esse estudo. Na perspectiva de contribuir com a comunidade acadêmica em relação ao conhecimento sobre o tema, percebe-se que é indubitável o entendimento do conceito

espectral da Leishmaniose Visceral para um diagnóstico correto, bem como a compreensão e identificação dos diagnósticos diferenciais, para que a conduta terapêutica definitiva seja adotada de forma precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose Visceral, Epidemiologia, Diagnóstico, Prevenção.

VISCERAL LEISHMANIASIS: EPIDEMIOLOGY TO TREATMENT

ABSTRACT: Visceral Leishmaniasis (VL) is a zoonosis caused by the protozoan of the genus *Leishmania*, which is elevated in underdeveloped tropical countries, considered by the World Health Organization as one of the six priority control diseases. This article proposes to perform an approach focused on the various aspects of the evolutionary clinical course of Visceral Leishmaniasis, highlighting its clinic, diagnosis and treatment. For the selection of articles and documents, the descriptors “Visceral Leishmaniasis”, “Differential Diagnosis”, “Prevention” and “Signs and Symptoms” and the Boolean operator “and” were used. Databases used for consultation included UpToDate, Google Academic, World Health Organization and Ministry of Health. National and international articles and documents from health agencies available in the years 2005 to 2019 were searched, resulting in articles and national and international documents on which this study was based. In the perspective of contributing with the academic community in relation to the knowledge on the subject, it is perceived that the understanding of the spectral concept of Visceral Leishmaniasis is fundamental for a correct diagnosis, as well as the understanding and identification of differential diagnoses, so that the definitive therapeutic conduct is adopted early.

KEYWORDS: Visceral Leishmaniasis, Epidemiology, Diagnosis, Prevention.

1 | INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma zoonose causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* que apresenta elevada incidência em países subdesenvolvidos de clima tropical, considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das seis doenças prioritárias de controle. É uma doença crônica, em que crianças menores de 10 anos e adultos jovens desnutridos e com comorbidades são mais suscetíveis a desenvolver a doença e, caso não seja tratada apresenta moderada letalidade.

As principais espécies do protozoário responsáveis pela LV são a *Leishmania donovani*, a *Leishmania infantum* e a *Leishmania chagasi*, sendo esta última mais comum no Brasil. No ambiente silvestre, o protozoário tem como hospedeiros as raposas e os marsupiais, já no ambiente urbano, o cão é o principal hospedeiro, sendo grande alvo dos planos de controle do Ministério da Saúde. Além disso, os vetores responsáveis por transmitir o protozoário dos hospedeiros supracitados para o homem são as espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*.

Devido ao estado endêmica da doença em vários países, a OMS, elaborou o Plano de Ação de Doenças Negligenciadas, onde foram definidas metas para o fortalecimento da prevenção e o controle das leishmanioses nas Américas, com o objetivo de reduzir sua

morbimortalidade, através da melhora do diagnóstico, tratamento, reabilitação, prevenção, vigilância e controle até o ano de 2022.

2 | EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia e ecologia da leishmaniose visceral ou Calazar em uma determinada região são determinadas pelas características das espécies de parasitas, espécies de flebotomíneos e hospedeiros reservatório. Em todas as principais áreas endêmicas, as infecções assintomáticas superam a doença clinicamente manifesta.

A LV é endêmica em 47 países, sendo altamente prevalente no subcontinente indiano e no leste da África. Estima-se ainda, que 200 a 400 mil novos casos de calazar ocorram anualmente no mundo, sendo que cerca de 90% dos novos casos ocorrem em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão.

No Brasil, a doença afeta mais de 3.500 pessoas anualmente e para cada humano afetado, a estimativa é que haja 200 cães infectados, segundo o Ministério da Saúde. O calazar clássico acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas 80% dos casos registrados ocorrem em crianças com menos de 10 anos. Em alguns focos urbanos existe uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens.

A doença atinge principalmente as populações pobres, e é considerada uma das "doenças mais negligenciadas" devido à sua forte associação com a pobreza e aos limitados recursos investidos em novas ferramentas de diagnóstico, tratamento e controle.

3 | PATOGÊNESE

O agente etiológico da leishmaniose visceral é um tripanossomatídeo do gênero *Leishmania*, do complexo *donovani*. Há três principais espécies causadoras da doença, sendo a *Leishmania chagasi* a encontrada no Brasil.

A *Leishmania* apresenta-se sob algumas formas, como: uma forma alongada, encontrada principalmente no tubo digestivo do inseto vetor, chamada de promastigota, e uma forma ovalada, encontrada no sistema fagocítico mononuclear de mamíferos, que é a forma amastigota. Existem diversos reservatórios no ciclo da transmissão da *Leishmania chagasi* no Brasil. Nas áreas selvagens, o principal reservatórios são as raposas e marsupiais, enquanto o cão é o representante nas áreas urbanas.

A patogênese da leishmaniose visceral inicia quando uma fêmea de flebotomíneo inocula promastigotas em uma área exposta da pele. Os parasitas se convertem em amastigotas e se multiplicam no interior de fagócitos mononucleares e se disseminam através dos vasos linfáticos e do sistema vascular para outros fagócitos ao longo de todo o sistema reticuloendotelial.

Como consequência, o baço aumenta de tamanho, sua cápsula fica mais espessa

e a polpa fica à mostra. À microscopia observa-se que a presença de macrófagos é tão grande que chegam a comprimir os folículos linfóides e dificulta a circulação nos capilares, o que provoca um congestionamento do órgão.

O fígado também apresenta aumento de tamanho. Ao microscópio, é possível observar hipertrofia das células de Kupffer, o que faz uma saliência dentro dos capilares sinusoidais ou aglomeram-se nos espaços e ficando cheios de Leishmânias.

Aspectos individuais da relação parasito-hospedeiro influenciam de maneira crucial no desenvolvimento da doença. O sistema complemento, atuando em conjunto com os anticorpos nos processos inflamatórios é o principal mediador humoral no sistema de defesa contra a infecção na Leishmaniose, entretanto, moléculas específicas presentes na superfície da forma promastigota contribuem para um dos mecanismos de escape do parasito desta linha de defesa.

Para a indução da resposta imune curativa contra a Leishmania, é necessário que ocorra uma ativação eficiente de células capazes de produzir citocinas protetoras. As citocinas levam à ativação de macrófagos via IFN- γ , resultando na síntese de intermediários reativos de nitrogênio e oxigênio e que causam a morte dos parasitos intracelulares. Já o controle da infecção por leishmania, este é condicionado à resposta imune mediada por células. A citocina IFN γ , produzida principalmente por células T CD4+ do tipo Th1, e por células NK, estimuladas por IL-12 tem grande importância na resposta imune à leishmania.

Para serem capazes de sobreviverem e se reproduzirem dentro dos macrófagos, as amastigotas impedem a produção de superóxido por parte do macrófago, bem como reduz a produção do óxido nítrico, importantes mecanismos de exposição à radicais livres para combate a microrganismos invasores. Um paciente assintomático com leishmaniose visceral apresenta um perfil de resposta imunológica Th1. Enquanto o paciente portador de leishmaniose visceral sintomático apresenta um perfil de resposta Th2, uma vez que é por meio da ativação dos macrófagos que o sistema imunológico tenta responder contra a parasitose.

4 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pela Leishmania chagasi caracteriza-se por um amplo espectro clínico, que pode variar desde as manifestações clínicas brandas (oligossintomáticas), moderadas ou graves e que podem levar o paciente à morte. A identificação precoce das características clínicas é de fundamental importância para se reduzir a mortalidade por meio da instituição de medidas terapêuticas e profiláticas eficazes em tempo oportuno.

Muitas infecções por leishmaniose são assintomáticas, refletindo a capacidade do sistema imunológico do hospedeiro de controlar o parasita, sendo o diagnóstico feito através da coleta de sangue para exames sorológicos (imunofluorescência indireta/IFI ou enzyme linked immunosorbent assay/ ELISA), ou através da intradermoreação de

Montenegro reativa. É importante destacar que esses indivíduos não são notificados e também não devem ser tratados.

Na forma oligossintomática a sorologia é positiva e também há a presença de sinais e sintomas discretos, são eles: febre, hepatomegalia ou esplenomegalia pequena. A forma clássica, que é a doença propriamente dita, pode ser observadas manifestações clínicas bem visíveis, como hepatoesplenomegalia de grande porte e febre, sempre presentes. Além disso, os pacientes perdem peso e se sentem fracos e a pele desenvolve gradualmente manchas escuras devidas à hiperpigmentação.

O calazar avançado está associado a caquexia acentuada, hipoalbuminemia e edema. A hipoalbuminemia pode manifestar-se como edema e ascite. A anemia grave pode ocorrer devido à supressão da medula óssea, hemólise e sequestro esplênico, podendo aparecer precocemente e tornando-se severa o suficiente para levar à insuficiência cardíaca congestiva. A trombocitopenia e a disfunção hepática contribuem para as complicações hemorrágicas, como epistaxe, hemorragias da retina e sangramento gastrointestinal, podendo ter também sangramento espontâneo da gengiva, mucosa nasal ou outros locais. Infecções secundárias como sarampo, pneumonia, tuberculose, disenteria bacilar ou amebóide e gastrenterite são eventos comuns. Herpes-zóster, varíola, bolhas na pele e sarna também podem ocorrer. Por fim, raramente, a diarreia crônica e má absorção pode ocorrer como resultado da invasão parasitária do intestino.

5 | DIAGNÓSTICO

Rotineiramente o diagnóstico de leishmania visceral é baseado em achados clínicos e dados epidemiológicos. Com relação aos achados laboratoriais é comumente encontrado pancitopenia: anemia normocítica e normocrômica, leucopenia, trombocitopenia e ausência de eosinófilos no sangue periférico além da inversão albumina/globulina. Para se estabelecer um diagnóstico definitivo pode realizar de exames complementares, sendo a visualização do protozoário o achado padrão ouro.

5.1 Diagnóstico parasitológico

O diagnóstico parasitológico consiste na visualização da forma amastigota do protozoário no interior de macrófagos ou monócitos em qualquer órgão do sistema retículo endotelial. Para isso realiza-se a punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. Esse exame possui uma especificidade de 100% e sensibilidade variável de acordo com o local aspirado. O aspirado de medula óssea possui uma sensibilidade de 70% ao passo que o esfregaço esplênico possui sua sensibilidade em torno de 90-95% sendo considerado o padrão ouro. A punção nesses órgãos é considerada uma técnica invasiva, assim pode-se realizar o estudo parasitológico a partir do esfregaço sanguíneo periférico sendo indicado sobretudo em pacientes infectados com HIV, nesses casos o

exame possui uma sensibilidade de até 50%.

5.2 Diagnóstico imunológico

Existem diversos teste sorológicos disponíveis que auxiliam o diagnóstico de LV, eles são menos invasivos que os testes parasitológicos, porém não são específicos podendo estar positivos também em doenças como leishmaniose tegumentar, doença de Chagas, malária, esquistossomose e tuberculose pulmonar.

A procura por anticorpos específicos para os antígenos da *Leishmania* sp. pode auxiliar o diagnóstico por conter uma alta sensibilidade, contudo a confirmação tem que se dá pela visualização do parasita uma vez que o teste sorológico pode está positivo em outras doenças ou por um longo período após a cura de LV.

5.3 Teste de Montenegro

O teste de Montenegro é um teste que avalia a hipersensibilidade tardia através da injeção intradérmica do extrato de antígenos de *Leishmania*, o teste possui uma sensibilidade variando entre 86 e 100% e especificidade de aproximadamente 100% para diagnóstico de *Leishmania Tegumentar*, contudo não possui utilidade diagnóstica para leishmania visceral uma vez que seu resultado é sempre negativo durante a doença ativa e torna-se positivo somente após semanas ou até dois anos do tratamento, sendo utilizada apenas como vigilância epidemiológica.

5.4 Diagnósticos diferenciais

Deve-se considerar todas doenças que causam hepatoesplenomegalias febris como diagnósticos diferenciais para leishmania visceral, doenças hematológicas como Leucemias, Linfomas, síndromes mieloproliferativas, lembrar também de doenças infecciosas como Malárias, chagas aguda, febre tifóide, endocardite infecciosa, mononucleose, Esquistossomose hepatoesplênica entre outros.

6 | TRATAMENTO

O tratamento da Leishmaniose Visceral engloba uma terapêutica específica associada a medidas adicionais, tais como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Além disso, exames laboratoriais e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa.

Nesse contexto, no Brasil, os fármacos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato pentavalente e a anfotericina B, sendo a escolha da terapêutica baseada em critérios como faixa etária, presença de gravidez e comorbidades. Diante do exposto, os medicamentos à base de antimônio (antimoniato de metilglucamina) são utilizados como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose, tendo em vista a vantagem de

apresentar uma administração a nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização. Dessa maneira, o Ministério da Saúde recomenda, portanto, como droga de primeira escolha, o antimoniato pentavalente, e, em situações especiais, é recomendado a Anfotericina, sobretudo em sua forma lipossomal, como droga alternativa. Assim, as indicações para utilização da anfotericina B lipossomal inclui: idade menor que 1 ano; idade maior que 50 anos; escore de gravidade: clínico >4 ou clínico-laboratorial >6; insuficiência renal; insuficiência hepática; insuficiência cardíaca; intervalo QT corrigido maior que 450ms; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; hipersensibilidade ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV; infecção pelo HIV; comorbidades que comprometem a imunidade; uso de medicação imunossupressora; falha terapêutica ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV; gestantes. Outrossim, é definido que nas situações em que o paciente apresente hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e não se enquadre em nenhum dos critérios de indicação para utilização da anfotericina B lipossomal, poderá ser adotado como alternativa terapêutica o desoxicolato da anfotericina B.

6.1 Antimonial pentavalente

Por mais de sessenta anos, o tratamento das leishmanioses vem sendo realizado com antimoniais pentavalentes: antimoniato de N-metil glucamina-Glucantime® e estibogluconato de sódio-Pentostan®, sendo, portanto, os medicamentos de primeira escolha. Nesse viés, o mecanismo de ação ainda não é bem estabelecido, contudo, estudos recentes sugerem que os fármacos operam interferindo no sistema redox tripanotona, causando, deste modo, uma significativa perda do potencial de redução por tióis nas células. Dessa maneira, por ser rapidamente absorvido após administração endovenosa ou intramuscular e praticamente ter 90% do antimônio excretado nas primeiras 48 horas pelos rins faz-se necessária a administração de doses elevadas do fármaco, em regime contínuo, para garantir um elevado teor de antimônio nos tecidos e, assim, obter a eficácia do tratamento

Entretanto, essas drogas são tóxicas e apresentam como principal efeito colateral do glucantime ação sobre o aparelho cardiovascular. Dessa forma, a Organização Mundial de Saúde preconiza que as doses de antimoniais não devem ultrapassar 20 mg/kg/ dia, não passando, assim, do limite de 850 mg de antimônio preconizado, devido à sua elevada toxicidade. Os efeitos colaterais frequentemente associados ao uso dessas drogas são Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite.

Logo, o regime recomendado pelo Ministério da Saúde consiste em 20mg/Sb+5/kg/ dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, por no mínimo 20 e no máximo

40 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb+5). Dose máxima de 3 ampolas ao dia. Ademais, a dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente com apresentação de 405mg/5ml (81 mg/ml).

Concomitante ao tratamento, deve-se seguir as seguintes recomendações: Monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica. Em pacientes com idade maior que 40 anos ou que tenham antecedentes familiares de cardiopatia, deve-se realizar eletrocardiograma no início, durante (semanalmente) e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T.

6.2 Anfotericina B desoxicolato

Trata-se de um antibiótico poliênico que apresenta uma notória atividade *in vitro* na destruição de leishmanias intra e extracelular, por meio de uma interferência no episterol precursor do ergosterol da membrana do parasito.

Seu uso é indicado nas situações em que o paciente apresente hipersensibilidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e não se enquadre em nenhum dos critérios de indicação para utilização da anfotericina B lipossomal. Apresenta como efeitos colaterais febre, cefaleia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia e alteração da função renal, sendo recomendada a monitorização da função renal, bem como níveis de potássio e magnésio mediante uso do medicamento.

Assim sendo, a dose e via de aplicação recomendada do medicamento consistem em 1mg/kg/dia por infusão venosa, durante 14 a 20 dias, apresentando como dose máxima 50mg/dia. Não obstante, a decisão quanto à duração do tratamento deve basear-se na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de comorbidades. No caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmicos ou antihistamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso de ácido acetilsalicílico. Por fim, há necessidade de suspensão do medicamento em casos de disfunção renal com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina reduzirem.

6.3 Anfotericina B lipossômica

É considerada a droga de maior eficácia terapêutica e o perfil de segurança mais favorável. As doses e posologias recomendadas consistem em 3mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária. Assim sendo, a formulação encapsulada dentro de lipossomos minimiza os efeitos colaterais, sendo os efeitos adversos a serem minimizados: Febre, cefaleia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.

6.4 Tratamento de suporte para o paciente com LV

6.4.1 *Uso de antibióticos*

O Ministério da Saúde recomenda o uso da antibioticoterapia em pacientes com infecções estabelecidas, sendo as principais: infecções cutâneas, do trato respiratório e do ouvido médio e os principais agentes a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*. Na ausência de um marcador laboratorial acurado para o diagnóstico de infecção bacteriana secundária na LV, faz-se o uso da antibioticoprofilaxia, também, nos pacientes com contagem de neutrófilos menor que 500 células/mm³ e crianças menores de dois meses. Logo, propõe-se a utilização de ceftriaxona, isoladamente ou em combinação com oxacilina.

6.4.2 *Condução diante do abandono ao tratamento*

O abandono ao tratamento é dado como todo caso que não completou 20 doses de tratamento com antimonial pentavalente no tempo preestabelecido, ou pacientes que, não tendo recebido alta, não compareceram até 30 dias após o agendamento, para avaliação clínica. Assim, quando houver a interrupção no tratamento, deve ser considerado o número de doses, o estado clínico atual e o tempo decorrido da última dose. Caso o paciente retorne antes de 7 dias de interrupção da droga, completar o tratamento; após 7 dias deve-se considerar: Se o paciente tomou menos de 10 doses ou mais; se está clinicamente curado, optando por reiniciar o tratamento se usou menos de 10 doses, e observar se 10 ou mais; e se esse paciente estiver clinicamente doente, reiniciar seu tratamento.

6.5 Critérios de cura

São clínicos, sendo o ideal observar melhora do estado geral e desaparecimento da febre entre o segundo e o quinto dia de tratamento. Lembrar que o ganho ponderal e a redução da visceromegalia podem demorar meses. Os parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos) melhoram a partir da segunda semana. As alterações vistas na eletroforese de proteínas se normalizam lentamente, podendo levar meses. Quando retorna o ganho ponderal do paciente ele é visível, com retorno do apetite e melhora do estado geral. Recidiva é definida como recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses do término do tratamento. O seguimento do paciente tratado deve ser feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, e na última avaliação, se permanecer estável, o paciente é considerado curado. O aparecimento de eosinofilia ao final do tratamento ou ao longo dos seguimentos é sinal de bom prognóstico.

71 AÇÕES DE VIGILÂNCIA – PREVENÇÃO

As estratégias de controle ainda se constituem de pouca efetividade, estando centradas, basicamente, no diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos, bem como na redução da população de flebotômíneos, eliminação dos reservatórios e atividades de educação em saúde.

Assim sendo, as medidas de proteção preconizadas consistem em reduzir o contato direto entre os seres humanos e os vetores flebotômíneos. Logo, as recomendações são, basicamente, o uso de repelentes, evitar os horários (crepúsculo e noite) e ambientes onde esses insetos possam frequentar, utilização de mosquiteiros de tela fina, colocação de telas de proteção nas janelas (orifícios menores que 1mm), evitar o acúmulo de lixo orgânico (folhas, frutos, restos de galhos) nos quintais, mantendo, assim, sempre limpas as áreas próximas às residências e os abrigos de animais domésticos. De preferência, recomenda-se manter os abrigos de animais afastados da casa. Além disso, é orientado o uso de telas em canis individuais ou coletivos e preconizado coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, como medida de proteção individual para os cães.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Paulo Fernando; RODRIGUES, Raíssa Katherine. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. **Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 191-204, 2017. Disponível em: <http://ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/526>. Acessado em: 19 de novembro de 2020.

ALVAR, Jorge; CROFT, Simon; OLLIARO, Piero. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. **Advances in parasitology**, v. 61, p. 223-274, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065308X05610068>, acessado em: 18 de novembro de 2020.

ASSIS, Tália Santana Machado de et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 17, n. 2, p. 107-116, jun. 2008. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742008000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 25 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742008000200004>

BARBOSA, Isabelle Ribeiro; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Sci Med**, v. 23, n. 1, p. 5-11, 2013. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5661996.pdf>. Acesso em: 10 de novembro de 2020.

BERN, Caryn; Leishmaniose visceral: manifestações clínicas e diagnóstico. **UpToDate**, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leishmaniose%20visceral%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20cl%C3%ADNICAS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 18 de novembro de 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade / **Ministério da Saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2011 Disponível em: http://portalsms.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/14/lv_reducao_letalidade_web_revisado.pdf. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

DE AZEVEDO TEIXEIRA, Daniel. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral humana. **Revista Saúde dos Vales**, 2019. Disponível em: https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2019/patologia_e_patogenese_da_leishmaniose_visceral_humana_323.pdf. Acesso em: 18 de novembro de 2020.

DE SOUZA, Marcos Antônio et al. Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 10, n. 2, p. 62-70, 2012. Disponível em: <https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/410>. Acesso em: 13 de novembro de 2020.

KARAGÜN, Barbaros Şahin et al. Visceral Leishmaniasis in Children in Southern Turkey: Evaluation of Clinical and Laboratory Findings and Liposomal Amphotericin B Treatment. **The Journal of Pediatric Research**, v. 6, n. 2, p. 110-115, 2019. Disponível em: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_27900/JPR-6-110-En.pdf. Acesso em: 19 de novembro de 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia de vigilância em saúde**: volume único [Internet]. 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acessado em: 19 de novembro de 2020.

Organização Pan - Americana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: **Organização Pan - Americana da Saúde**; 2018. Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis. Acesso em: 09 de novembro de 2020

PASTORINO, Antonio C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572002000200010&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 15 de novembro de 2020.

REY, Luis. O complexo “Leishmania Donovanii” e a Leishmania Visceral. **Parasitologia: Parasitas e doenças parasitárias do Homem nos Trópicos Ocidentais**; 4Ed - Rio de Janeiro: Guanabara Koogam; 2008, p.396 -409.

SUNDAR, Shyam et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. **Clinical infectious diseases**, v. 38, n. 3, p. 377-383, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/38/3/377/291275> , acessado em: 18 de novembro de 2020.

TOLEDO, Celina Roma Sánchez de et al. Vulnerabilidade à transmissão da leishmaniose visceral humana em área urbana brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 49, 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rsp/2017.v51/49/pt/>. Acesso em: 12 de novembro de 2020.

LIPOMA DE CORPO CALOSO: RELATO DE CASO

Data de aceite: 03/05/2021

Moacir Pereira Leite Neto

Neurologista e Neurofisiologista clínico,
Professor Assistente de neurologia da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Cariri, Mestre em Ciências da
Saúde

Francisco Daniel Bezerra Amorim

Nefrologista do Centro de Nefrologia de
Caucaia (CENEC)

Isabela Orieta de Oliveira Macedo

Nefrologista do Centro de Nefrologia de
Caucaia (CENEC)

Francisco Marcos Bezerra da Cunha

Neurologista e Neurofisiologista clínico,
Professor adjunto de neurologia da Faculdade
de Medicina da Universidade Federal do Cariri,
Doutor em Neurologia

Isabel Monique Leite Romualdo

Enfermeira, Especialista em Políticas de
Saúde, professora do Instituto Centro de
Ensino Tecnológico (Centec)

Taysa Leite de Aquino

Acadêmica de Medicina da Faculdade de
Medicina de Juazeiro do Norte/ Estácio,
monitora da disciplina de Saúde da Família 2,
membro da Liga Acadêmica de Psiquiatria da
Estácio- FMJ

RESUMO: O lipoma de corpo caloso é uma condição clínica rara. Epilepsia é a manifestação mais comum, mas também

há casos assintomáticos, sendo um achado ocasional em exames de imagem ou autópsia. O caso relata uma situação clínica infrequente, cujo diagnóstico foi definido após realização de exames de neuroimagem. Uma paciente de 39 anos, que aos 10 anos de idade, apresentou crise convulsiva, tendo iniciado tratamento com fenobarbital, e ficou em uso deste por 4 anos com bom controle do quadro, sendo suspenso após esse período, e permanecendo assintomática. No entanto, durante a gravidez, houve recidiva das crises, com reintrodução do uso das medicações, e mesmo assim persistindo com dois episódios convulsivos ao mês. A paciente foi submetida a exames de neuroimagem que evidenciaram o lipoma de corpo caloso, sendo optado pelo tratamento clínico. Diante dos avanços nos métodos de neuroimagem para diagnóstico, a probabilidade de essa malformação ser diagnosticada, mesmo quando assintomática, tem aumentado. A ressecção do lipoma de corpo caloso, como descritos na literatura, tem mostrado resultados catastróficos, sendo assim, casos assintomáticos ou achado incidental o tratamento deve ser conservador, como no caso da paciente em estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Lipoma; Corpo caloso; Epilepsia.

LIPOMA CORPUS CALLOSUM: A CASE REPORT

ABSTRACT: Objective: Corpus callosum lipoma is a rare clinical condition. Epilepsy is the most common manifestation, but there are also asymptomatic cases, being an occasional finding

in imaging studies or autopsy. The case reports a rare clinical situation in which the diagnosis was made after conducting neuroimaging studies. **Case description:** Patient 39, who at 10 years old, had a seizure, and treatment with phenobarbital, was in use this for 4 years with good control of the picture, being suspended after that period, and remained asymptomatic. However, during pregnancy, there was recurrence of the crisis, with resumption of the use of medications, and still persisting with two seizures a month. The patient underwent neuroimaging studies that showed lipoma of the corpus callosum, and opted for the clinical treatment. **Conclusion:** Given the advances in neuroimaging methods for diagnosis, the probability of this malformation is diagnosed, even when asymptomatic, has increased. Resection of the corpus callosum lipoma, as described in literatuara has shown catastrophic results, therefore, an incidental finding or asymptomatic treatment should be conservative, as in the case of the patient being studied.

KEYWORDS: Lipoma; Corpus callosum; Epilepsy.

INTRODUÇÃO

O lipoma de corpo caloso (LCC) é descrito com sendo um raro tumor benigno intracraniano (2), tendo muitos casos descritos somente após a morte (1), com uma estimativa de incidência de 0,06% e representando menos de 0,1% dos tumores intracranianos (1,4). As mulheres são mais acometidas, porém, existem relatos de pequeno predomínio no sexo masculino. (14)

Vonderahe e Niemer descreveram uma ocorrência de 0,08% após análise de 5000 autópsias de LCC, e uma rara associação com agenesia (3,6). A porção anterior do corpo caloso é o principal sitio de localização topográfica (5).

A formação embriogênica do corpo caloso dá-se no sentido anterior para posterior, exceto a porção rostral. Más formações congênitas podem ocorrer, e a agenesia do corpo caloso pode ser parcial ou total. No caso de agenesia parcial do corpo caloso tanto o esplênio como o rostro estarão ausentes, sendo que a presença do esplênio normal nos direciona para um processo secundário, sendo denominado de hipoplasia. (14)

No que tange aos aspectos clínicos, são descritas associações de crises convulsivas e de comprometimento cognitivo (7). A epilepsia é uma doença caracterizada por crises recorrentes espontâneas resultantes de descargas elétricas paroxísticas descontroladas nos neurônios no cérebro, e que pode ser secundária a várias condições clínicas (27). Ultimamente, com os avanços no conhecimento das etiologias das epilepsias, sustentado por avanços dos exames de neuroimagem e testes genéticos, as epilepsias passaram a ser descritas por suas etiologias subjacentes específicas, podendo ser de causa genética, estrutural, metabólica, imune, infecciosa, desconhecida e epilepsias não classificada (28). Epilepsia é a apresentação mais comum do lipoma de corpo caloso (29).

A ressonância magnética é o exame mais preciso para o seu diagnóstico, identificando as variedades de tumor (1,8) e detectando casos assintomáticos (9). O lipoma

de corpo caloso está associado a graus diferentes de agenesia. Acredita-se que quanto mais precoce for o aparecimento do lipoma, maior será a gravidade da alteração resultante do corpo caloso. (14)

CASO CLÍNICO

F.B.F. 39 anos, sexo feminino, aos 10 anos de idade apresentou uma crise descrita como repentina sensação de frio, seguido por turvação visual, perda de consciência e abalos clônicos generalizados, despertando depois com sensação de sede intensa que permaneceu por alguns minutos. Na época, por orientação de médico que a assistiu, iniciou uso de fenobarbital 100 mg ao dia, mantido durante 4 anos, após tal período, estando assintomática, optou por suspender a medicação. Aos 22 anos de idade, durante gravidez, apresentou recidiva de crises, com a mesma semiologia, em frequência de cerca de duas crises por mês. Apesar disso, os médicos que a acompanharam na época optaram por não indicar reinício de medicação anti-epiléptica. Após a gravidez houve recrudescimento de crises, passando a manifestar aproximadamente 10 episódios por mês, assim persistindo até 38 anos de idade, em 2013, época em que foi avaliada por médico que prescreveu fenobarbital 100 mg ao dia para tratamento anti-epiléptico. Desde então, experimentou redução de número de crises para dois episódios por mês. Após alguns meses, por indicação de médico da estratégia de saúde da família, iniciou uso de carbamazepina 400 mg ao dia, sem obter melhora.

Aos antecedentes a paciente nega etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, alergias medicamentosas e demais doenças crônicas. Menciona ter realizado cirurgia prévia de colecistectomia por volta de 35 anos de idade.

Ao interrogatório sistemático: Paciente refere início de cefaleia desde 37 anos de idade, descritas como dor em região occipital bilateral, às vezes irradiada para região frontal, opressiva, de moderada intensidade, sem fotofobia, às vezes com fonofobia, não agravada por atividade física, sem náuseas, sem vômitos, nega piora catamenial, nega piora ao se expor em demasia ao sol, melhora com medicação analgésica, de duração de até 1 dia, e que aumentaram em frequência com o decorrer do tempo, acontecendo atualmente numa frequência diária. Paciente afirma que vem sendo acompanhada por psiquiatra desde 2012 devido a ansiedade e depressão, referindo episódio de tentativa de suicídio em 2013, desde essa época fazendo uso de fluoxetina 20 mg ao dia e diazepam 10 mg ao dia, mantidos ainda nessas doses atualmente, ressaltando que houve melhora parcial de depressão de humor e importante melhora da cefaleia após o início das medicações.

O exame físico geral não evidenciou alterações relevantes.

O exame neurológico demonstrou funções corticais preservadas, fundoscopia e nervos cranianos normais, ausência de movimentos anormais, tônus e trofismo musculares normais, força muscular grau 5 em todos os músculos pesquisados, reflexos osteotendíneos

grau 2 obtidos em tendões bicipital, estilorrádial, tricípital, patelar e aquileu bilateralmente, cutâneo-plantar flexor bilateralmente, sensibilidades preservadas, Romberg negativo, normometria e eudiadococinesia e marcha normal.

Exames complementares disponibilizados:

Ressonância magnética de crânio (figura 1) realizada em 10-12-13 concluída como imagem alongada, bem definida e com hipersinal em T1 e sem expressão em T2 e FLAIR, contornando o corpo caloso onde se estende do esplênio para o tronco, compatível com lipoma do corpo caloso do tipo curvilíneo. Tomografia de crânio realizada em 03-09-12 foi descrita como aparente malformação do corpo caloso.

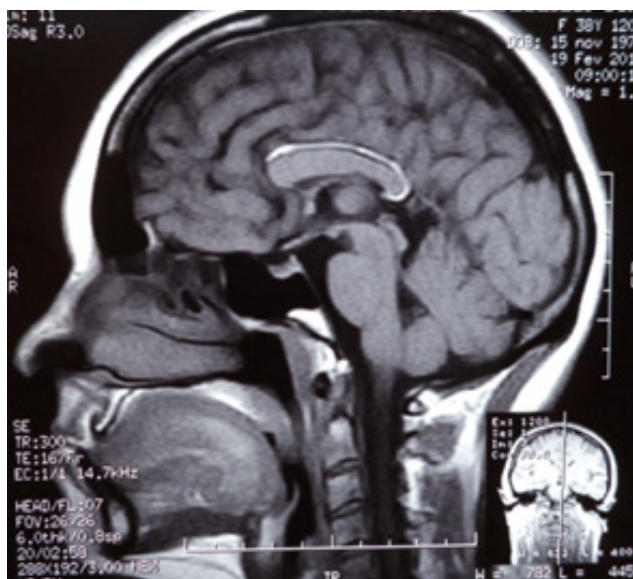


Figura 1 – Imagem de Ressonância Magnética de Lipoma de Corpo Caloso realizado (imagem do paciente).

DISCUSSÃO

Os lipomas são descritos como raros defeitos da linha mediana, tendo em sua apresentação o acometimento de componentes intracerebral, extra-axial e extracraniano. (14)

No caso clínico relatado, a paciente apresenta imagem compatível com lipoma intracraniano localizado no corpo caloso, localização mais habitual nesta situação clínica. De acordo com a literatura, List e col.(10) e Kazner e col.(1), descreveram os lipomas do sistema nervoso central mais frequentes no corpo caloso. Outras localizações descritas são: cisterna quadrigeminal (25%), supresselar/interpeduncular (14%), ângulo pontocerebelar

(9%) e cisterna silviana (5%) (1,10,13). Oftedal (12) e Kushnet e Goldman (11), relataram uma associação de aproximadamente 50%, com agenesia do corpo caloso. Em análise microscópica, existe uma semelhança das células dos lipomas com os adipócitos, sem aspecto neoplásico e de crescimento lento. (17).

Quanto ao quadro clínico, a epilepsia é o achado mais comum no LCC, podendo ser parcial complexa ou motor parcial, sendo que essas crises podem evoluir para crises tônico-clônicas generalizadas (2). Outras formas de apresentação são cefaléias, vômitos, vertigens, labilidade emocional, retardo ou paralisia mental, quando existe acometimento, principalmente, do corpo caloso(13, 21, 22, 23, 24). Em 50% dos casos, podem ser assintomáticos. (19, 20). A apresentação clínica tem relação com o acometimento das estruturas adjacentes com a lesão, assim como o comprometimento dos vasos e nervos cranianos e o sistema ventricular, estes tendo como manifestações hidrocefalia obstrutiva e pressão intracraniana elevada (13, 20). A etiologia da epilepsia não está esclarecido. Uma explicação proposta seria uma invasão do córtex cerebral pela cápsula de colágeno ou por disconexão inter-hemisférica (2, 25).

No caso clínico apresentado, a paciente não apresentava nenhuma anormalidade ao exame neurológico, mas apresentava crises convulsivas recorrentes ao longo da vida sem outras lesões encefálicas à exceção do LCC, manifestação que poderia ser decorrente deste. A paciente apresentava também uma cefaleia com características compatíveis com o diagnóstico de cefaleia do tipo tensional, como localização frontal, opressiva, de moderada intensidade, sem piora com atividade física, fotofobia, náuseas e vômitos, melhora com medicação analgésica, de duração de até 1 dia, e que melhorou após o início de fluoxetina e benzodiazepínico, foi classificada como uma cefaleia do tipo tensional.

Os exames de escolha para o diagnóstico são a Ressonância Magnética (RNM) e Tomografia Computadorizada (TC), pois permitem o diagnóstico sem necessidade de biopsia. Na TC, o LCC é hipoatenuante, sem realce com contraste, bem delimitado e sem edema próximo a lesão. Quanto à presença de calcificações, estas podem ser visualizadas na periferia, envolta de uma capsula fibrosa, padrão característico do LCC. (13, 18, 26). A RNM é o exame de escolha, pois fornece imagens do corpo caloso com boa visualização (3). Quanto ao diagnóstico diferencial temos os cistos dermóides e os teratomas, que na TC, podem ter semelhança na imagem. Essas patologias apresentam-se com mais frequência nas regiões subfrontais, subtemporal e terceiro ventrículo. São imagens heterogêneas, diferente dos lipomas que são homogêneos. (1, 15)

Quanto ao tratamento, a indicação de procedimento cirúrgico tem pouco benefício nesta patologia, visto que se trata de uma lesão benigna, sem caráter progressivo e de bom prognóstico, podendo o indivíduo chegar, sem complicações, a senilidade (1). Segundo Kazner e col., os paciente submetidos a cirurgia não apresentam remissão das crises convulsivas, sendo esta a manifestação mais comum(1).

Tahmouresie et al. descreveram 21 casos de pacientes submetidos a procedimento

cirúrgicos, dos quais 47,6% morreram no período pós-operatório, 19% não apresentaram melhora do quadro clínico, 4,76% tiveram piora, e 23,7%, apresentaram melhora. (16)

Nesta paciente, foi definido conduta com tratamento clínico com medicamentos anticonvulsivantes e seguimento ambulatorial, evoluindo com controle das crises convulsivas e sem outras manifestações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O lipoma de corpo caloso é uma malformação benigna e rara. A utilização de métodos de análise por neuroimagem permitiu o diagnóstico, visto que boa parte dos pacientes são assintomáticos. Os avanços dos métodos de identificação por imagem proporcionaram um aumento de detecção. Seu tratamento, a princípio, é conservador, e em casos selecionados pode-se optar por tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Kazner E, Stochdorph O, Sigurd W, Grumme T. Intracranial lipoma. *J Neurosurg* 1980, 52:234-245.
2. Gastaut H, Regis H, Gastaut JL, Yermenos E, Low MD. Lipomas of the corpus callosum and epilepsy. *Neurology* 1980, 30:132-138. English.
3. Délrio FS, Márcia ML, César OO, William NO, Renato A, José GCL. [Agenesis and lipoma of corpus callosum. Case report.] *Arq Neuropsiquiatr* 1995, 53(3-B). English.
4. Clarici G, Heppner F. The operative approach to lipomas of the corpus callosum. *Neurochirurgia* 1979, 22:77-81.
5. Martins RS, Ciquini junior O, Matushita H, Plese JPP. Lipoma do corpo caloso com extensão extracraniana através de falha óssea frontal. *Arq Neuropsiquiatr* 1995, 53(3-B) 671-675.
6. Vonderahe AR, Niemer WT. Intracranial lipoma: a report of four cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1944, 3:344-354.
7. Pioversan EJ, Tatsui CE, Kowacs PA, Prazeres RF, Lange MC, Antoniuk SA, Werneck LC. Lipoma do corpo caloso associado a hipertrofia do corpo caloso. *Arq. Neuropsiquiatria*. Vol. 58 n3B São Paulo Sept; 2000.
8. Robins ST, Cotran RS, Kumar V. Aspectos clínicos das neoplasias. In Andrade ZA, Barreto M. *Patologia estrutural e funcional*. 3Ed. Rio de Janeiro: Guanabara SA, 1986:263-264.
9. R. Vela-Yebra, E. Pastor-Pons, A. Altuzarra-Corral, R. García del Moral-Garrido, R. Hervás-Navidad, J.C. Sánchez-Álvarez. Lipoma de convexidad cerebral y epilepsia focal refractaria. *Rev Neurol* 2002; 34 (8): 742-745
10. Lits CF, Holt JF, Everett M. Lipoma of the corpus callosum: a clinicopathologic study. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1946, 55:125-134.

11. Kushnet MW, Goldman RL. Lipoma of corpus callosum associated with a frontal bone defect. *Am J Roentgenol* 1978, 131:517-518 . Portuguese.
12. Oftedal S. Anomalies of the mid-line structures of the brain. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959, 34:451-453
13. Pereira CU, Silveira ACA, Barreto AS, Britto AVO, Barbosa BJAP. Lipoma intracraniano – Revisão de literatura. *Arq Bras Neurocir* 32(2): 98-104, 2013.
14. Montandon C, Ribeiro FAS, Lobo LVB, Montandon Junior ME, Teixeira KISS. Disgenesia do Corpo Caloso e más formações associadas.
15. NEW, P. F. J., SCOTT, W. R.. *Computed tomography of the brain and orbit (EMI-Scanning)*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1975
16. Tahmouresie A, Kroll G, Shucart W. Lipoma of the corpus callosum. *Surg Neurol* 1979, 11:31-34.
17. Nodin WA, Tesluk H, Jones RK. Lipoma of the corpus callosum. *Arch Neurol Psychiatr* 1955, 74:300-307
18. Baeesa SS, Higgins MJ, Ventureyra EC. Dorsal brain stem lipomas: case report. *Neurosurgery*. 1996;38(5):1031-5
19. Bruyer R, Dupuis M, Ophoven E, Rectem D, Reynaert C. Anatomical and behavioral study of a case of asymptomatic callosal agenesis. *Cortex* 1985, 21:417-430.
20. Wallace D. Lipoma of the corpus callosum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976, 39:1179-1185.
21. Larsen JL, Stiris G. Lipoma of the corpus callosum with atypical calcifications. *Br J Radiol* 1970, 43:576-577.
22. List CF, Holt JF, Everett M. Lipoma of the corpus callosum: a clinicopathologic study. *AJR* 1946, 55:125-134.
23. Nabawi P, Dobben GD, Mafee M, Espinosa GA. Diagnosis of lipoma of the corpus callosum by CT in five cases. *Neuroradiology* 1981, 21:159-162.
24. Olm M, Blesa R, Ribera G, Cardenal C. Lipoma of the corpus callosum: CT and MR for diagnosis. *AJR* 1988, 151:613-614.
25. Zettner A, Netsky M. Lipoma of the corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1960, 19:305-319.
26. Jabot G, Stoquart-Elsankari S, Saliou G, Toussaint P, Deramond H, Lehmann P. Intracranial lipomas: clinical appearances on neuroimaging and clinical significance. *J Neurol*. 2009;256(6):851-5.
27. Anwar, Zubair et al. Epilepsy: Neurological Disorder-a Review. *Asian J. Med. Sci.*, 6(3): 25-29, 2014.
28. Internacional League Against Epilepsy. [INTERNET] Epilepsies by Etiology. [cited 2015 Jan 22 at 09:35] Available at: <<https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/epilepsies-etiology-groupoverview.html> >.
29. Ahmed Belkouch, Abdelilah Mouhsine. *Pan African Medical Journal*. 2014; 19:384

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2018 E 2019 ATRAVÉS DE FICHAS FÍSICAS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 10/02/2021

Italo Mattos Rinaldi

Acadêmico de Medicina na UNISUL, campus
Tubarão
Tubarão - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/0251102719996512>

Bruno Cardoso Schmoeller

Acadêmico de Medicina na UNISUL, campus
Tubarão
Tubarão - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/6925051188121201>

Deisy da Silva Fernandes Nascimento

Mestre em Ciências da Saúde, UNISUL,
campus Tubarão
Tubarão - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/2784465210424722>

RESUMO: A sífilis adquirida acomete uma grande parcela da população e o uso de testes rápidos e fichas de notificação do SINAN para essa doença na atenção básica permite um categórico delineamento do seu perfil epidemiológico. O presente estudo teve como objetivo caracterizar os casos notificados de sífilis adquirida quanto aos aspectos sócio demográficos e clínicos do município de Tubarão entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Foram analisadas 238 fichas físicas de notificação do SINAN, sendo que 60,3% dos indivíduos foram do sexo masculino e a média de idade foi de 33,3 anos. Os testes não treponêmicos foram reagentes em 94,5% e

os testes treponêmicos em 87,3%. O estágio de sífilis primária foi o mais prevalente, em 33,3%. O tratamento mais prescrito foi o com a posologia de 7.200.000 UI de penicilina benzatina, em 85,7%. Foi observado um perfil clínico-epidemiológico semelhante de sífilis adquirida tanto em relação aos parâmetros estaduais quanto aos nacionais e observou-se predomínio do sexo masculino, com escolaridade superior à média nacional, e com média de idade condizente com a faixa etária sexualmente ativa. Foram encontradas inconsistências no estadiamento baseado em critérios clínicos, e consequentemente houve predomínio de tratamento com 7.200.000 UI de penicilina benzatina.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde pública, sífilis adquirida, notificação compulsória, penicilina

CHARACTERIZATION OF SYPHILIS CASES NOTIFIED IN A SOUTHERN MUNICIPALITY OF BRAZIL IN THE YEARS OF 2018 AND 2019 THROUGH PHYSICAL FILES OF THE INFORMATION SYSTEM FOR NOTIFICATION AGGREGATES (SINAN)

ABSTRACT: Acquired syphilis affects a large portion of the population and the use of rapid tests and notification forms from SINAN for this disease in primary care allows a categorical outline of its epidemiological profile. The present study aimed to characterize the reported cases of acquired syphilis regarding the socio-demographic and clinical aspects of the municipality of Tubarão between January 2018 and December 2019. 238 notification forms from SINAN were analyzed, with 60.3% of individuals being male and the

average age was 33.3 years. The non-treponemic tests were reactive in 94.5% and the treponemic tests in 87.3%. The stage of primary syphilis was the most prevalent, at 33.3%. The most prescribed treatment was 3 doses of benzathine penicillin, in 85.7%. A similar clinical and epidemiological profile of acquired syphilis was observed both in relation to state and national parameters, and there was a predominance of males, with higher education than the national average, and with an average age consistent with the sexually active age group. Inconsistencies were found in the staging based on clinical criteria, and consequently there was a predominance of treatment with 7,200,000 IU benzathine penicillin.

KEYWORDS: Public health, syphilis acquired, compulsory notification, penicillin.

INTRODUÇÃO

O uso de testes rápidos na atenção básica à saúde é uma prática relativamente recente no Brasil e em vários outros países. No município de Tubarão, a implantação do teste rápido para triagem do vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da Hepatite C (HCV), vírus da Hepatite B (HBV) e Sífilis teve início em 2014 e foi um processo lento e com muitos desafios (NASCIMENTO, 2018) que demorou aproximadamente dois anos para se consolidar como atividade rotineira da Atenção Básica.

Concomitantemente com a inserção dos Testes Rápidos no Sistema Único de Saúde (SUS), também se observa um crescente número de notificações de sífilis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), corroborando o benefício do uso dos Testes Rápidos, e denunciando a preocupante condição epidemiológica deste agravo. Essa notificação é uma ferramenta importante para o levantamento epidemiológico e especialmente para o cálculo e a vigilância dos indicadores deste agravo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

A sífilis adquirida possui estágios clinicamente diferentes, sendo ainda classificada em fase recente e fase tardia, de acordo com o tempo de evolução. Na fase recente, que consiste no primeiro ano da infecção, encontra-se a forma primária, a secundária e a latente recente. A fase tardia da sífilis é caracterizada por um período assintomático que pode ter de 1 até 20 anos de duração. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) Para o tratamento, a penicilina é o medicamento de primeira escolha, e o estadiamento da doença é o critério predominante para o estabelecimento do esquema terapêutico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; PEELING, 2017)

Diante do exposto, e considerando a complexidade do diagnóstico, estadiamento e monitoramento deste agravo, o presente estudo pretendeu caracterizar os pacientes que tiveram sífilis nos anos de 2018 e 2019 quanto aos aspectos sócios demográficos e clínicos, bem como avaliar o esquema terapêutico executado frente às diretrizes do Ministério da Saúde através dos dados notificados.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com coleta de dados secundários através da análise das fichas (físicas) de notificação de sífilis adquirida do SINAN, armazenadas temporariamente no setor IST/HIV/AIDS/HV da 19ª Gerência de Saúde (GERSA) que datavam de janeiro de 2018 à dezembro de 2019.

Foi avaliado sexo, raça, idade, município de procedência, profissão, opção sexual, uso de drogas de abuso, titulação do teste não treponêmico, resultado do teste treponêmico, estadiamento e tratamento. Anotações da enfermagem também foram consideradas para fortalecer a compreensão do manejo dos casos. Após isso, os esquemas terapêuticos utilizados foram confrontados com os preconizados pelo Ministério da Saúde (MS).

Os dados foram digitados no programa Excel e a análise estatística foi feita no software SPSS versão 20.0. O nível de significância pré-estabelecido será de 95%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa através do CAAE 31050320.5.0000.5369 com último Parecer em 20/06/2020.

RESULTADOS

Foram analisados 238 fichas físicas de sífilis adquirida do município de Tubarão, 79 fichas datadas de 2018 e 159 de 2019, sendo que todas preencheram os critérios de inclusão e constituíram amostra do estudo.

Em se tratando de perfil epidemiológico, indivíduos do sexo masculino preencheram 60,3% da população estudada, a média de idade da população estudada foi de 33,3 anos e a raça caucasiana foi a mais prevalente, em 74,3% da população.

Com relação a escolaridade, 5,9% dos indivíduos tinham do 1º ao 4º ano incompleto, 0,8% tinham 4º ano completo, 21,1% tinham do 5º ao 8º ano incompleto, 6,8% tinham 8º ano completo, 10,5% tinham ensino médio incompleto, 20,7% tinham ensino médio completo, 5,5% tinham ensino superior incompleto, 5,1% tinham ensino superior completo e 23,6% apresentaram essa informação ignorada nas fichas.

Em se tratando da zona de residência, 78,5% apresentaram a zona urbana como resposta, 7,6% a zona periurbana, 10,5% a zona rural e 3,4% tinham essa informação ignorada.

Os resultados sobre a presença de comportamentos de vulnerabilidade foram que 46% apresentaram “sim” como resposta, 37,6% apresentaram “não” e 16,5% não possuíam essa informação na ficha.

O número de indivíduos em situação de privação de liberdade, mantidos em cárcere privado foi de 38, representando 16% da população.

Os resultados dos testes para diagnóstico realizados versavam tanto sobre o teste não treponêmico, cujos testes reagentes foram de 94,5%, não reagentes 4,2%, não realizados 0,8% e ausentes 0,4%, quanto sobre o teste treponêmico, que apresentaram

número semelhantes, com resultados reagentes em 87,3%, não reagentes em 6,3%, não realizados em 2,5% e ausente em 3,8%.

Já nos dados sobre o estágio da sífilis, houve uma maior prevalência para sífilis primária, em 33,3% dos casos, seguida pela secundária, em 18,6% e pela terciária, em 16,9%, e ainda, 31,2% das fichas apresentando esse dado ausente ou registrado como ignorado.

Em se tratando do tratamento prescrito, a maioria das fichas apresentou o esquema terapêutico de 3 doses de penicilina benzatina IM (85,7%), o que totaliza 7.200.000 UI, com 48,1% dos casos. O esquema terapêutico de 1 dose de penicilina benzatina IM, ou seja, 2.400.000 UI, foi presente em 7,2% dos indivíduos.

O número de pacientes encaminhados do CAES foi de 8,9% e de pacientes com coinfeção com HIV, de 9,7%.

DISCUSSÃO

Dentre os dados epidemiológicos que foram coletados, os mais importantes serão elucidados e discutidos a seguir.

Indivíduos do sexo masculino preencheram 60,3% da população estudada, fato que é divergente dos dados do SINAN sobre distribuição de sífilis adquirida entre os sexos em 2018 no Brasil, onde vemos um predomínio de casos ainda em mulheres, com 7 casos em homens para 10 em mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019), entretanto com uma ascensão de casos em homens nos últimos anos. O aumento de casos em indivíduos do sexo masculino pode salientar uma maior busca ativa de diagnósticos em parceiros de gestantes diagnosticadas com sífilis, o que é uma ferramenta útil para engrossar a investigação da sífilis em homens, oriunda do esforço das equipes de Atenção Primária nas Unidades de Saúde.

A média de idade da população estudada foi de 33,3 anos, número semelhante a taxa de detecção de sífilis adquirida no Brasil, que se encontra entre os anos de 20 a 29 em cerca 35,1% e entre os anos de 30 a 39 em torno de 21,5% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019); a raça caucasiana foi a mais prevalente, em 74,3% da população, o que é justificado pelo predomínio da colonização europeia por portugueses e italianos no estado de Santa Catarina, que detem a maior proporção por estado de indivíduos da raça caucasiana no país. (IBGE, 2021)

Com relação a escolaridade, foi observado que 27,8% dos indivíduos possuíam nível escolaridade igual ou inferior ao ensino médio incompleto, número diferente dos 36,9% encontrados nos dados de 2018 para o país. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) Em contrapartida, 48,6% dos indivíduos apresentaram ao menos o ensino médio completo, achado que se afasta um pouco do que é visto no país ao todo, visto que dados do SINAN afirmam que em 2018 apenas 24,9% dos casos notificados possuíam o ensino médio

completo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) Essa disparidade pode ser explicada pela taxa de educação na região Sul se encontrar entre as melhores do país. (IBGE, 2021) Além disso, 23,6% dos indivíduos não possuíam essa informação presente nas fichas físicas de SINAN.

Foi avaliado também, nas fichas físicas de SINAN, a presença de comportamentos de vulnerabilidade por parte dos indivíduos que apresentaram sífilis, sendo que 46% apresentaram “sim” como resposta, 37,6% apresentaram “não” e 16,5% não possuíam essa informação na ficha. Os principais comportamentos encontrados foram o uso de drogas injetáveis (1,3% dos indivíduos), uso de drogas não injetáveis (21,9%), múltiplos parceiros sexuais (19,4%), relações sexuais com parceiros do mesmo sexo, entre outros.

O principal veículo de contato com a bactéria da sífilis é por meio de relações sexuais desprotegidas além de contato direto com sangue de portadores, compartilhamento de agulhas ou transmissão congênita. Logo, comportamentos de vulnerabilidade como possuir múltiplas parceiras sexuais ou relações sexuais com parceiros do mesmo sexo, quando realizados sem o uso de preservativo, o qual é distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde, aumentam categoricamente as taxas de transmissão de sífilis adquirida. (SILVA, 2020)

Os resultados dos testes realizados para confirmação do diagnóstico de sífilis versavam tanto sobre o teste não trepônemico, cujos testes reagentes foram de 94,5%, não reagentes 4,2%, não realizados 0,8% e ausentes 0,4%, quanto sobre o teste trepônemico, que apresentaram número semelhantes, com resultados reagentes em 87,3%, não reagentes em 6,3%, não realizados em 2,5% e ausente em 3,8%. Os principais métodos usados foram o Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) e a imunocromatografia (teste rápido).

Já os dados sobre o estágio da sífilis, houve uma maior prevalência para sífilis primária, em 33,3% dos casos, seguida pela secundária, em 18,6% e pela terciária, em 16,9%, e ainda, 31,2% das fichas apresentando esse dado, de suma importância, ausente ou registrado como ignorado. Vale ressaltar que, por apresentar fases assintomáticas, informações sobre os primeiros sintomas inconsistentes nos relatos dos pacientes, pacientes com fatores de vulnerabilidade que permitem a recontaminação constante, registros de tratamentos prévios com abandono de acompanhamento sorológico laboratorial, o estadiamento e a escolha do tratamento da doença se torna uma escolha difícil.

Em se tratando do tratamento prescrito, a maioria das fichas apresentou o esquema terapêutico de 3 doses de penicilina benzatina IM (85,7%), o que totaliza 7.200.000 UI, terapia justificada para os casos de sífilis terciária e casos onde o estágio da doença não foi identificado, o que juntos totalizaram 48,1% dos casos, além disso essa terapia é preconizada para pacientes portadores de sífilis de duração desconhecida, sífilis latente tardia, com risco de perda de seguimento ou de maior vulnerabilidade como pacientes privados de liberdade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). O esquema terapêutico de 1

dose de penicilina benzatina IM, ou seja, 2.400.000 UI, foi presente em apenas 7,2% dos indivíduos, sendo que esse é o tratamento preconizado para a sífilis primária, secundária e latente recente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A análise dos tratamentos realizados e a sua adequação com o que é preconizado pelo Ministério da Saúde foi realizada, considerando como tratamentos corretos: para sífilis primária, secundária ou latente recente 1 dose de penicilina benzatina IM (2.400.000 UI) e para sífilis terciária, com duração desconhecida ou latente tardia ou quando o estágio encontrava-se ausente na ficha, 3 doses de penicilina benzatina (7.200.000 UI).

Houve ainda a presença de alguns tratamentos alternativos em algumas fichas físicas de SINAN, como 5 doses de Ceftriaxona EV justificada pela enfermagem por presença de silicone em glúteo e outras partes do corpo, ciprofloxacina 500mg + azitromicina 1g e doxiciclina 100mg 60cp (1cp 12/12hrs por 30 dias), tratamentos relacionados a outras doenças sexualmente transmissíveis.

Foi observado que apenas 49,8% das notificações realizaram os tratamentos condizentes com o estágio da doença do paciente, ao passo que 48,5% realizaram tratamentos não associados ao estágio da doença. Essa conduta pode ser justificada pelo fato de cada paciente ter seu tratamento individualizado, com o planejamento terapêutico levando em consideração a insegurança no estadiamento do paciente e/ou o risco de perda de seguimento ambulatorial e/ou a presença de comportamentos de vulnerabilidade de recontaminação, fatores que estavam presentes em anotações da enfermagem nas fichas físicas, que auxiliaram na conduta e compreensão dos casos.

CONCLUSÃO

Entre os resultados obtidos observou-se valores estatísticos semelhantes tanto aos estaduais quanto aos nacionais em relação a dados epidemiológicos da sífilis adquirida. Foi observado predomínio do sexo masculino, com escolaridade superior à média nacional, e com média de idade condizente com a faixa etária sexualmente ativa. As anotações da enfermagem em fichas físicas corroboraram a escolha terapêutica e contribuem para a compreensão dos casos. Foram encontradas inconsistências no estadiamento baseado em critérios clínicos, e conseqüentemente houve predomínio de tratamento com 7.200.000 UI de penicilina benzatina. Por conseguinte, pode-se afirmar que o estudo em questão pode ser útil para elucidar e amparar melhor a conduta e o manejo clínico dos pacientes portadores de sífilis adquirida nos seus diferentes estágios no país.

FOMENTO

Projeto de Pesquisa vinculado ao Artigo 170, Governo do Estado de Santa Catarina
Esse projeto não apresenta nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DE SÍFILIS**. Brasília, DF.2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/66888/boletim_sifilis_2019_internet_1.pdf?file=1&type=node&id=66888&force=1>. Acesso em: 8 jan.2021.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 204**, 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html>. Acesso em 9 dez.2020.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, DF. 2020. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>>. Acesso em: 8 jan.2021.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, DF. 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>>. Acesso em 15 jan.2021.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília, DF. 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>>. Acesso em:17 dez.2020.
6. IBGE- **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA**. Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>>. Acesso em: 2 fev. 2021. Base de dados.
7. NASCIMENTO, Deisy da Silva Fernandes et al. Relato da dificuldade na implementação de teste rápido para detecção de sífilis em gestantes na Atenção Básica do SUS em um município do Sul do Brasil. **Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 40, p.1-8, 18 ago. 2018. DOI 10.5712. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmf13\(40\)1723](http://dx.doi.org/10.5712/rbmf13(40)1723). Acesso em: 17 dez.2020.
8. PEELING, Rosanna W. et al. Syphilis. **Nat. Rev. Dis. Primers**, Reino Unido, v. 3, n. 1, 12 out. 2017. DOI 10.1038. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>. Acesso em: 14 jan.2021.
9. SILVA, Tatiane Cristina Faria da; SOUSA, Laelson Rochelle Milanês; JESUS, Giselle Juliana de; ARGOLO, Jámille Guedes Malta; GIR, Elucir; REIS, Renata Karina. FACTORS ASSOCIATED WITH THE CONSISTENT USE OF THE MALE CONDOM AMONG WOMEN LIVING WITH HIV/AIDS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 28, p. 1-12, 2019. DOI 10.1590. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2018-0124>. Acesso em: 12 dez.2020.

MENINGITE BACTERIANA INFANTIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 03/05/2021

Rayanni Fernandes

Médica Pediatra, Residente em Terapia Intensiva Pediátrica, HUMAP/UFMS
Campo Grande /MS

Alecssander Silva de Alexandre

Médico Intensivista Pediátrico da Universidade IFederal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS
Campo Grande /MS

Érica Lucca Nantes

Médico Intensivista Pediátrico da Universidade IFederal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS
Campo Grande /MS

Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer

Médico Intensivista Pediátrico da Universidade IFederal de Mato Grosso do Sul, HUMAP/UFMS
Campo Grande /MS

RESUMO: A meningite bacteriana neonatal e infantil é uma doença considerada grave e letal. Estudos recentes comprovam que mesmo após a introdução e aplicação das vacinas, desde 1990, a fácil transmissão bacteriana pelas vias aéreas, contatos e convivência infantil, que ainda acomete crianças de 0 a 12 anos, faz com que os diagnósticos e tratamentos devam ser extremamente rápidos e eficazes para evitar sequelas futuras e permanentes.

PALAVRAS-CHAVE: Meningite bacteriana, Saúde infantil, Diagnóstico precoce.

INFANT BACTERIAL MENINGITIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT: Neonatal and infant bacterial meningitis is considered a serious and lethal disease. Recent studies prove that even after the introduction and application of vaccines, since 1990, the easy bacterial transmission through the airways, contacts and childhood coexistence, which still affect children aged 0 to 12 years, make diagnoses and treatments must be extremely fast. and effective to prevent future and permanent sequelae.

KEYWORDS: Bacterial meningitis, Child health, Early diagnosis.

1 | INTRODUÇÃO

Considerando que a meningite é uma das patologias mais graves quanto à sua incidência, morbidade e mortalidade, considerando ainda que requer recursos terapêuticos rápidos e eficazes, faz-se necessária uma análise conceitual minuciosa da meningite bacteriana infantil e seu tratamento precoce (FARIA; FARHAT, 1999).

A Meningite é definida como um processo inflamatório das meninges e do LCR dentro do espaço subaracnóideo, normalmente causado por infecção, mas também por bactérias, que são o foco principal estudado no presente artigo (DAZZI; ZATTI; BALDISSERA, 2014).

Os 3 principais tipos decorrentes da Meningite bacteriana são advindos dos

seguintes agentes isolados: o *H. influenzae*, o *N. meningitidis* e o *S. pneumoniae*. Acerca do tratamento inicial, na faixa etária de três meses a cinco anos, podemos considerar: a ampicilina e cloranfenicol, sendo posteriormente restrito para penicilina em casos de meningococo e pneumococo, e de cloranfenicol nos casos de *H. influenzae* (LOURENÇO; BERNARDINO, 2019).

A primeira descrição clínica e patológica da meningite é datada do início do século XIX e, por mais de cem anos, a doença foi caracterizada pelo seu potencial endêmico e epidêmico, com incidência maior em crianças e seu curso regularmente fatal. O uso de agentes antibacterianos mudou significativamente o curso da doença, porém, ainda representa importante causa de morbimortalidade infantil, principalmente com o crescente desenvolvimento de resistência bacteriana (SWARTZ; NATH, 2014).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como principal objetivo apresentar as principais características acerca da transmissão de meningite bacteriana em crianças, bem como discutir sobre os possíveis diagnósticos e tratamentos.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica. Dentro desse tipo de pesquisa, o papel do autor é buscar informações relevantes acerca do tema. Tal feito só é alcançado através da busca, leitura, análise e transcrição dos dados em forma textual. Nesse modelo, há uma profunda percepção acerca dos resultados encontrados, que são escritos em forma de pequenas conclusões. Tais informações podem ser captadas em artigos, revistas, eventos (tais como: simpósios, congressos, seminários, encontros, etc.), bem como em vídeos, notícias, relatórios, informativos, legislações e etc., desde que sejam devidamente citados e referenciados (GIL, 2008; PEREIRA et al., 2018).

A natureza usada na pesquisa é a básica, pois objetiva gerar conhecimento novo para o avanço da ciência, busca gerar verdades, ainda que temporárias e relativas, de interesses mais amplos (universalidade), não localizados (HOLANDA, 2001).

Os descritores, ou seja, palavras-chave utilizadas para fazer a busca, foram: conter, em qualquer lugar do documento, os termos “meningite infantil”, “meningite bacteriana infantil no brasil”, “diagnóstico precoce meningite bacteriana”, “transmissão de meningite bacteriana”, “profilaxia e tratamento de meningite infantil” e “prevenção da transmissão meningite bacteriana”, publicados nos períodos de 2015 a 2021.

Foram considerados como instrumentos de apoio à pesquisa bibliográfica materiais como livros, artigos, revistas, trabalhos acadêmicos, periódicos ou relatórios que estivessem inseridos no “Google acadêmico”, em língua portuguesa ou inglesa, e que apresentassem data de publicação dentro do período predeterminado.

Outros materiais que serviram de apoio à pesquisa também foram considerados, por exemplo: periódicos contidos na base de dados da *Scielo* ou *PubMed*, notícias, relatórios

e guias de cunho governamental (por exemplo, <http://www.meningite.gov.br>), bem como diários oficiais e legislações pertinentes, publicados em qualquer ano, mas que foram considerados pertinentes e relevantes ao estudo.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 A meningite bacteriana e suas principais características

No Brasil, segundo Requejo (2005), a meningite teve origem relacionada a um navio que trazia imigrantes de Portugal e Espanha, mais precisamente em 1906, que desembarcaram em Santos. Após o desembarque, foram colhidas amostras de líquido cefalorraquidiano dos infectados, que a seguir foram encaminhadas ao Instituto Bacteriológico de São Paulo, onde os pesquisadores Adolfo Lutz e Teodoro Baima identificaram os meningococos de Weichselbaum pela primeira vez no país.

Ainda hoje, no ano de 2021, a meningite bacteriana é doença considerada grave e um caso de saúde pública mundial, principalmente devido à alta letalidade e à elevada incidência neonatal e infantil (LOURENÇO; BERNARDINO, 2019).

A principal causa de meningite bacteriana é a bactéria da espécie *Neisseria meningitidis* (meningococo), que causa uma infecção bacteriana aguda, podendo se apresentar na forma invasiva, sendo considerada a mais comum, e a meningococemia, considerada a forma mais grave da doença, podendo ocorrer isoladamente ou associada (VIEIRA et al., 2018).

Segundo o Ministério de Saúde (MS), no período 2007 a 2016, a maior concentração da incidência da meningite encontrava-se nos indivíduos menores de 1 ano de idade (15,5%; 3.186/20.655), seguindo-se a faixa etária de 1 a 4 anos (14,9%; 3.066/20.566) (BRASIL, 2019a).

Segundo Pereira e Garcia (2018, p. 4):

A transmissão da doença é causada principalmente de pessoa a pessoa, através das vias respiratórias, por gotículas e secreções da nasofaringe, havendo necessidade de contato próximo e prolongado (residentes da mesma casa, pessoas que compartilham o mesmo quarto, relações entre crianças nas creches ou escola), contato direto com as secreções respiratórias do paciente ou também através da transmissão fecal-oral, principalmente em infecções por enteovírus.

O período de transmissibilidade é variável, pois estes dependem do agente infeccioso e também da instituição do diagnóstico e tratamento o mais rápido possível. “No caso da doença meningocócica, a transmissibilidade persiste até que o meningococo desapareça da nasofaringe. Em geral, isso ocorre após 24 horas de antibioticoterapia. Aproximadamente 10% da população pode se apresentar como portador assintomático” (PEREIRA; GARCIA, 2018, p.4).

Mesmo sendo considerada grave, essa doença pode ser controlada por meio da utilização da vacina. Nenhum outro produto, nem mesmo os antibióticos, teve tanto efeito na redução da mortalidade e influenciou tanto no crescimento da população mundial quanto o desenvolvimento e utilização das vacinas (SÁFADI et al., 2012).

As meningites bacterianas são tratadas com antibióticos aplicados por via endovenosa (diretamente na veia do paciente) e sua administração deve começar o mais rápido possível para evitar complicações e sequelas futuras (SZTAJNBOK, 2018).

Sendo essa uma doença assustadora para muitos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ordenou elementos essenciais e estratégicos para atingir alguns objetivos que preveem o combate à propagação da doença, buscando a eliminação das infecções em crianças (DEMÉTRIO; GARCIA, 2019).

3.2 Diagnósticos da meningite infantil

3.2.1 Diagnóstico de certeza e tratamento

O diagnóstico de certeza das meningites é definido quando há isolamento do agente em cultura e/ou teste de pesquisa de antígenos reagentes ou hemocultura positiva, associado à citobioquímica do líquido alterada (LEVIN, 2014).

Na suspeita de meningite infantil, a punção lombar deve ser realizada imediatamente, se não houver contraindicação. A punção lombar imediata é contraindicada nos casos em que existe suspeita de hipertensão intracraniana (paralisia de nervos abducente e oculomotor, hipertensão, bradicardia, irregularidade respiratória ou apneia, decorticação e descerebração, estupor e coma ou papiledema), instabilidade hemodinâmica grave, ou infecção da pele no local da punção. Trombocitopenia é uma contraindicação relativa entre 10.000 e 70.000 e absoluta se $<10.000/\text{mm}^3$. Nestes casos, é iniciada a terapia antimicrobiana empírica e a punção é feita somente quando possível e após a transfusão de hemoderivados (BRANDÃO NETO, 2015).

Nesse contexto, fica evidente que pode ser realizado por meio do isolamento no líquido do agente em cultura, pesquisa de antígeno ou hemocultura positiva relacionada com as alterações do líquido; já o aumento significativo da celularidade líquórica e proteinorraquia, assim como baixa glicorraquia são considerados diagnósticos prováveis da doença (FREIRE, 2000; PEREIRA; GARCIA, 2018).

Mesmo sendo o tratamento com antibióticos recomendado, a doença pode se apresentar resistente a esse determinado tipo de tratamento, como diz Sztajn bok (2012, p. 74):

A resistência aos antibióticos deve ser considerada. No Brasil, segundo dados do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), em meningites, 32% dos pneumococos são resistentes à penicilina, e 1,9%, às cefalosporinas. O pneumococo tem resistência intermediária e alta segundo C.I.M. (I: 0,1 a 1,0

e Alta: >2,0 mg/ml), e a associação de vancomicina deve ser considerada na MBA por este agente. O *Haemophilus influenzae* tipo b tem possível resistência a penicilinas e é sensível à ceftriaxona e cefotaxima.

Mesmo com a existência do tratamento precoce e de resposta satisfatória do paciente infantil e o uso de dexametasona sendo associada com melhora de prognóstico na meningite bacteriana, ela ainda é controversa, apesar de ser recomendada pela maioria dos profissionais na etiologia tuberculosa. A vacinação ainda é considerada a maneira mais eficaz de prevenir as infecções meningocócicas (STEPHEN, 2007).

3.2.2 Diagnóstico e tratamento precoce

A maioria das infecções por meningococo, em geral as mais graves como a meningite, se tratada precocemente, costuma evoluir bem. As crianças se curam e não ficam com sequelas (RODRIGUES; OLIVEIRA; MAIA, 2019).

A meningite no recém-nascido e no lactente de até 3 meses é ocasionada mais frequentemente pelo *Streptococcus agalactiae*, pela *Listeria monocytogenes* e por bactérias Gram-negativas entéricas, como a *Escherichia coli* (principal). Dos 3 meses aos 18 anos são mais frequentes infecções por *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b. (LOURENÇO; BERNARDINO, 2019).

Algumas peculiaridades devem ser consideradas como em crianças menores de 12 meses, em que o quadro clínico é atípico e o exame líquórico deverá ser realizado diante dos primeiros sintomas de meningite ou com comprometimento sistêmico grave. É contraindicada punção lombar quando ocorrer: infecção cutânea no sítio da punção; sinais sugestivos de hipertensão intracraniana e/ou sinais neurológicos focais e instabilidade cardiorrespiratória e/ou plaquetopenia (MCPHEE; GANONG, 2007).

O tratamento para a meningite bacteriana, depois de confirmada, deve ser imediato, com o uso de antibióticos intravenosos e/ou medicamentos de cortisona, de acordo com a bactéria causadora da doença e a fim de reduzir o risco de futuras complicações (BOTELHO et al., 2007).

3.3 Vacina

A vacinação é o método mais eficaz contra a meningite bacteriana infantil, pois, de acordo com os dados estatísticos, que apontam resultados satisfatórios desde 1990, as coberturas vacinais infantis estavam acima de 95%, o que resultava boa adesão da população brasileira à vacinação. Porém, a partir de 2016, essa vacinação tem declinado cerca de 10 a 20%, dados considerados preocupantes (SATO, 2018).

No ano de 1999, foi introduzida a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, responsável por várias doenças invasivas, tais como meningite e pneumonia, sobretudo em crianças até os 5 anos de idade. O *Haemophilus influenzae* tipo b era a segunda causa mais comum de meningite bacteriana, sendo responsável por 1.700 casos anualmente e

incidência média anual em menores de 1 ano de 23,4 casos/100 mil habitantes até 1999. Os estudos mostraram que, após a introdução da vacina, houve redução de mais de 90% no número de casos, incidência e número de óbitos por meningite por *H. influenzae* (CARVALHO; ANDRADE, 2006).

A primeira vacina pneumocócica conjugada incluía 7 sorotipos (PCV7) e teve eficácia de 80% contra a doença pneumocócica invasiva. Foi somente no ano de 2002 que a vacina conjugada foi implementada no Brasil e ainda não completamente disseminada em todo território nacional, sendo levada apenas aos centros de referência e também para um grupo seletivo, qual seja: imunobiológicos especiais para crianças com imunodeficiência, asplenia e doença cardiopulmonar grave após 2 anos de idade. Foi somente no ano de 2010 que a PCV-10 (vacina pneumocócica conjugada 10 valente) foi introduzida no Programa Nacional de Imunização do Brasil, sendo indicada atualmente para todas as crianças dentro dos primeiros doze meses de vida (LOURENÇO; BERNARDINO, 2019).

Já a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente é disponibilizada para crianças maiores de 2 anos de idade, com risco de desenvolver infecções graves por esses agentes. Essa vacina não é indicada rotineiramente em crianças abaixo de 2 anos de idade devido a sua baixa imunogenicidade e ao rápido declínio de anticorpos observados após a vacinação (LIMA, 2017).

O Ministério da Saúde incorporou ao Programa Nacional de Imunizações do país a vacina contra a meningite do tipo ACWY, destinada a adolescentes de 11 e 12 anos. O Sistema Único de Saúde (SUS) já disponibiliza a todos os brasileiros a vacina da meningite tipo C, mas a mais ampla, do tipo ACWY, está disponível apenas na rede particular (FIGUEIREDO; BRITO; BRONZE, 2020).

A vacinação existente no Brasil é, ainda, a melhor maneira de prevenção da meningite por pneumococo (cepas disponíveis), hemófilos tipo B e meningococo tipo C (BRASIL, 2019b).

A única infecção modificável é a infecção por pneumococo, pelo que a aplicação de estratégias de intervenção, como vacinas conjugadas com eficácia comprovada contra esse agente, pode evitar um importante número de infecções bacterianas invasivas da infância e a morbidade a elas associada. Estima-se que o pneumococo seja responsável por 25 a 50% de todos os casos de meningite bacteriana na idade pediátrica (ROCHA et al., 1998).

Para a meningite por hemófilos, que ocorre em crianças até por volta dos cinco anos, existe uma vacina que já faz parte do calendário de vacinação e é administrada aos dois, quatro e seis meses de vida, sendo feitas depois as doses de reforço (CAMPOS; RODRIGUES; BRUNO, 2018).

A ocorrência dos casos de meningites por homófilos poderá ser explicada pela vacinação incompleta, no entanto, apesar de as crianças serem previamente saudáveis, não foram excluídas imunodeficiências, nomeadas de alterações do sistema do complemento,

fagocitose e imunidade humoral. Nesses casos também não foi identificado o serotipo em causa (MEIRELLES et al., 2011).

O meningococo é um dos principais agentes etiológicos de doença invasiva nas crianças. A meningite e a infecção generalizada são as principais formas de demonstrações, ambas associadas a taxas altas de mortalidade (PEREIRA, 2014).

Atualmente, a taxa de sequelas neurológicas consideradas “moderadas a graves” aos cinco anos, provocadas por esse agente, é menor em relação ao hemófilos e ao pneumococo, já que após instituição da terapêutica existe uma resolução mais rápida da inflamação subaracnoideia (SILVA JÚNIOR, 2015).

No ano de 2020, mais precisamente em fevereiro, foi noticiada a vacinação pelo SUS da Meningo ACWY, que protege contra meningite e infecções generalizadas, causadas pela bactéria meningococo dos tipos A, C, W e Y. A informação foi dada pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), e o aumento dos casos de tipo W foi o que propulsou a introdução da vacina no Sistema (SUS) (PORTAL PEBMED, 2021).

4 | CONCLUSÃO

Estudos mais antigos avaliaram prognósticos infantis durante um período anterior à introdução de vacinas, o que modificou a epidemiologia dos agentes envolvidos na doença. Entretanto, a meningite pneumocócica foi identificada como um fator de risco independente para convulsões, internações na UTI, complicações agudas e gravíssimas.

A identificação precoce e um diagnóstico anterior de efeitos adversos pode ajudar a determinar quais crianças necessitam de um seguimento mais intensivo ou mais longo e pode fornecer ao médico a justificativa para o aconselhamento da família sobre o prognóstico das crianças portadoras de meningite bacteriana, em especial relacionada a bactérias denominadas: *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo).

A idade, duração dos sintomas no momento do diagnóstico, sintomas e sinais sugestivos de gravidade clínica na hospitalização, como taquipneia, instabilidade hemodinâmica e acidose metabólica, mostraram-se fatores prognósticos independentes na grande maioria dos estudos.

No ano de 2020, a Sociedade Brasileira de Imunizações noticiou a vacinação, pelo SUS, da Meningo ACWY para adolescentes de 11 e 12 anos, que é capaz de proteger contra a meningite e infecções causadas pela bactéria meningococo dos tipos A, C, W e Y, a qual, mesmo sendo considerado um avanço, ainda só pode ser disponibilizada pela rede particular se o intuito for a utilização em crianças a partir de 2 meses.

É de extrema importância a continuidade de pesquisas e estudos de vigilância, a fim de acompanhar e analisar a estratégia vacinal, adequação de doses e aplicabilidade, para revelar o comportamento da doença e seus efeitos, principalmente com o intuito de

se evitar epidemias.

REFERÊNCIAS

BOTELHO, P. P. et al. Situação epidemiológica das meningites em Minas Gerais, 1990 a 2006: incidência, etiologia, letalidade e critério diagnóstico. **Rev. Méd. Minas Gerais**, 2007.

BRANDÃO NETO, R. A. **Meningite**. 2015. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6105/meningites.htm>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: v. 1. 2019. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2021 [a].

BRASIL. Secretaria de Saúde. **Como prevenir meningite e quais vacinas estão disponíveis**. 2019. Disponível em: <<https://www.saude.ce.gov.br/2019/03/13/como-prevenir-meningite-e-quais-vacinas-estao-disponiveis>>. Acesso em: 25 jan. 2021 [b].

CAMPOS, M. C.; RODRIGUES, M. I.; BRUNO, F. Meningite bacteriana em pediatria. **Portal Regional da BVS**, 2018.

CARVALHO, C. M. N.; ANDRADE, A. L. S. Vacinação contra Haemophilus influenzae tipo b: proteção a longo prazo. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. s109-s114, 2006.

DAZZI, M. C.; ZATTI, C. A.; BALDISSERA, R. Perfil dos casos de meningites ocorridas no Brasil de 2009 a 2012. **Revista Uningá Review**, v. 19, n. 3, 2014.

DEMÉTRIO, R.; GARCIA, L. S. B. **Saúde materno-infantil II internato hospitalar**. Criciúma: UNESC, 2019. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/7372/1/modulo26_1_2019.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2021.

FARIA, S. M.; FARHAT, C. K. Meningites bacterianas-diagnóstico e conduta. **Jornal de Pediatria**, v. 99, n. 75, Supl 1, 1999.

FIGUEIREDO, C.; BRITO, L.; BRONZE, G. **SUS incorpora vacina ampla da meningite ao calendário de imunização**. 2020. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2020/10/01/sus-incorpora-vacina-ampla-da-meningite-ao-calendario-de-imunizacao>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

FREIRE, H. B. M. Meningites bacterianas. In: TONELLI, E., FREIRE, L. M. S. **Doenças infecciosas na infância e adolescência**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HOLANDA, A. Pesquisa fenomenologia e psicologiaeidética: elementos para um entendimento metodológico. In: BRUNS, M. A. T.; HOLANDA, A. (Org.). **Psicologia e pesquisa fenomenológica: reflexões e perspectivas**. São Paulo: OED, 2001.

LEVIN, A. S. S. **Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares**. 2014. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Anti-Infecciosos_Infec_Hospitalar.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2021.

LIMA, R. A. **A ocorrência da meningite após o advento da vacinação como política pública de saúde**. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local) - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Curso de Pós-Graduação em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local, Vitória, 2017.

LOURENÇO, A. N.; BERNARDINO, A. C. S. Importância epidemiológica da meningite bacteriana. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 2, 2019.

MCPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da Doença**: Uma introdução à medicina clínica. AMGH Editora, 2007.

MEIRELLES, D. L. et al. Investigation of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Ribeirão Preto, SP, Brazil, using conventional laboratory methods. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 8, n. 85, p. 15-22, 2011.

PEREIRA, A. S.; SHITSUKA, D. M.; PARREIRA, F. J.; SHITSUKA, R. **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria: UFSM, NTE, 2018.

PEREIRA, D.N. **Meningites bacterianas**. 2014. 69 f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

PEREIRA, L.V.; GARCIA, E.S.G.F. O impacto da vacina meningocócica na prevenção da meningite: uma revisão bibliográfica. 2018. Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/handle/prefix/323>. Acesso em 27 jan. 2021.

PORTAL PEBMED. **Calendário do SUS terá nova vacina que previne 4 tipos de meningite**. 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/calendario-do-sus-tera-nova-vacina-contra-meningite-que-cobre-4-tipos-da-doenca>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ROCHA, G.; BORGES, T.; OLIVEIRA, D.; RAMOS, S.; SILVA, C. G. Meningites na infância, que sequelas? **Rev Port Doen Infec**, v. 21, n. 179, 1998.

RODRIGUES, N. R.; DE OLIVEIRA, N. L. C. M.; MAIA, C. M. F. Relato de experiência: inclusão escolar para qualidade de vida pós meningite infantil. **Anais do I e do II seminário de produção científica do curso de psicologia da unievangélica**. 2019.

SÁFADI, M. A. P. et al. Análise crítica das recomendações do uso das vacinas meningocócicas conjugadas. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 3, p. 195-202, 2012.

SATO, A. P. S. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 96, 2018.

SILVA JÚNIOR, J. A. **Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) na meningite pneumocócica na região metropolitana de Salvador, Bahia**. 2015. 119 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

STEPHEN, D. S. Conquistando o meningococo. **FEMS Microbiology Reviews**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 3-14, 2007.

SWARTZ, M. N; NATH, A. Meningites: bacteriana, viral e outras. In: GOLDMAN, L.; SCAFER, A. I. **Goldman-Cecil Medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

SZTAJNBOK, D. C. Meningite bacteriana aguda. **Revista de pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2012.

SZTAJNBOK, D. C. Meningite bacteriana aguda. **Revista de pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2018.

VIEIRA, M. A. C. et al. Proposta de abordagem simplificada para suspeitas de meningites: relato de experiência de serviço de referência no estado do Piauí, 2007-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018.

O IMPACTO DAS DEFICIÊNCIAS SENSORIAIS MEDIANTE O NEUROENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 05/02/2021

Rildo Alves Junior

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Departamento de Medicina
Goiânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/3802289551061963>

Anna de Paula Freitas Borges

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Departamento de Medicina
Goiânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5508931725562967>

Jhenefr Ribeiro Brito

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Departamento de Medicina
Goiânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6888373777852052>

Mônia Rieth Corrêa

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Departamento de Medicina
Goiânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2653381036259236>

Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Departamento de Medicina
Goiânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5915397492724544>

ocorre declínio na acuidade visual, audição, olfato, paladar e na sensibilidade vibrotátil. Isso afeta a qualidade de vida dos idosos influenciando nas atividades de vida diárias (AVDs), ilevando o risco de quedas e fraturas, detecção de perigo, status nutricional e sociabilidade. OBJETIVOS: Avaliar evidências bibliográficas sobre as alterações sensoriais e seus impactos no neuroenvelhecimento fisiológico. METODOLOGIA: Revisão narrativa realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores “aged”, “sensory impairment” e “ocular physiological phenomena” associados mediante operador booleano AND. Foram incluídos trabalhos realizados em idosos, que foram publicados nos últimos 5 anos e de acesso gratuito completo, totalizando 20 artigos, dos quais 14 foram excluídos por fuga ao tema, resultando em 6 selecionados. RESULTADOS: Os resultados demonstraram que as funções sensoriais podem servir como biomarcadores funcionais não invasivos para descrever o declínio e prejuízo cognitivo. Dentre as deficiências sensoriais, as que apresentaram maior impacto no prejuízo cognitivo são as auditivas, visuais e olfativas. É sugerido que a deterioração cognitiva estaria associada à privação visual na velhice mediante os fatores da acuidade visual e do uso de óculos para leitura. Quanto aos fatores sociais, relacionaram-se a dificuldade de comunicação, isolamento social, deficiências auditivas e visuais. CONCLUSÃO: Evidencia-se, que o envelhecimento está ligado a dois processos: o comprometimento sensorial e o declínio cognitivo. Ao primeiro item, alguns achados apontaram a teoria do fator específico

RESUMO: INTRODUÇÃO: O neuroenvelhecimento desencadeia alterações importantes no sistema sensorial. Dentre elas,

como fator preditor, prevendo que a deterioração de cada sistema se desenvolve de maneira isolada dos demais. Além disso, a visão e a audição foram identificadas como forte preditor de deterioração cognitiva associada à privação sensorial. Entretanto, existem dados limitados sobre a ligação entre os processos citados, especialmente em idosos, sendo necessários mais estudos para esclarecer a correlação.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso; Neurologia; Órgãos dos Sentidos.

THE IMPACT OF SENSORY DISABILITIES THROUGH PHYSIOLOGICAL NEURAL AGING

ABSTRACT: INTRODUCTION: Among the human physiological changes, it is possible to observe neuroaging. Which triggers sensory changes, such as the decline in visual acuity, hearing, smell, taste and vibrotactile sensitivity. This affects the quality of life of the elderly influencing their daily activities. Thus, interfering with the risks of falls and fractures, detection of danger and sociability. OBJECTIVES: To evaluate bibliographic evidence on sensory changes and their impacts during physiological neuro-aging. METHODOLOGY: narrative review carried out in the PubMed database, using the descriptors “aged”, “sensory impairment” and “ocular physiological phenomena” associated through a Boolean AND operator. Works carried out on the elderly, which were published in the last 5 years and with free full access, totaling 20 articles were included, of which 14 were excluded due to the topic, resulting in 6 selected. RESULTS: The results demonstrated that sensory functions can serve as non-invasive functional biomarkers to describe cognitive impairment and decline. Among the sensory deficiencies, those that had the greatest impact on cognitive impairment are auditory, visual and olfactory. It was suggested that cognitive impairment would be associated with visual deprivation in old age due to factors of visual acuity and the use of reading glasses. As for social factors, they were related to communication difficulties, social isolation, hearing and visual impairments. CONCLUSION: It is evident that aging is linked to two processes: sensory impairment and cognitive decline. To the first item, some findings pointed to the theory of the specific factor as a predictor, predicting that the deterioration of each system develops in isolation from the others. In addition, vision was identified as a strong predictor of cognitive impairment associated with sensory deprivation. However, there are limited data on the link between the processes mentioned, especially in the elderly, and further studies are needed to clarify the correlation.

KEYWORDS: Aged; Neurology; Sense Organs.

1 | INTRODUÇÃO

Com o avançar da idade, muitas funções corporais começam a declinar gradualmente (alterações fisiológicas neurodegenerativas), resultando na diminuição das funções sensoriais. Isso interfere na qualidade de vida dos idosos, influenciando nas atividades de vida diária (AVDs), no modo como reagem aos estímulos e podem limitar as relações sociais, contribuindo a um maior isolamento do mundo exterior, com impacto cognitivo (IC) e depressão (CAVAZZANA, 2018; HONG, 2016; PINTO, 2014).

Em relação à associação entre o declínio da função sensorial (DFS) decorrente do

neuroenvelhecimento e o IC, deve-se levar em consideração a sua definição (deficiência sensorial – perda da função, total ou parcial, de órgãos do sentido) e os métodos utilizados para avaliação sensorial e cognitiva (HONG et al., 2016). Há diversos fatores que podem exercer grande IC, entre eles há a privação sensorial devido a degeneração normativa relacionada à idade no órgão final (como degeneração coclear) e a atrofia em regiões de projeção neural (como o lobo occipital e temporoparietal posterior) (MACDONALD et al., 2018).

Com o envelhecimento é possível observar, em geral, um déficit na acuidade visual devido a mudanças na elasticidade da lente que levam a uma diminuição na capacidade de focalizar objetos próximos - presbiopia - e de se adaptar à luz. Além disso, a perda da visão aumenta o risco de quedas e fraturas (CAVAZZANA, 2018; OWSLEY, 2018). Segundo o Singapore Malay Eye Study, idosos com acuidade visual diminuída correm o dobro de risco de ter IC, em comparação aos com boa acuidade (SPIERER, 2016; MACDONALD et al., 2018).

O declínio olfatório complica a detecção de perigo no ambiente, como fumaça, gás, comida estragada e pode estar relacionado a degeneração do órgão ou a alterações nas principais regiões de projeção do cérebro na via olfatória, que incluem o trato do bulbo olfatório, o córtex entorrinal, o tálamo e a formação do hipocampo. Regiões diretamente ligadas à memória (MacDonald et al., 2018).

Em relação à sensibilidade auditiva, a capacidade de compreender a fala em ambiente ruidoso, o processamento central de estímulos acústicos e a localização de som podem ser prejudicados (CAVAZZANA, 2018; GATES, 2005). Por fim, o paladar (pode levar a mudanças na escolha dos alimentos) e a sensibilidade vibrotátil (aumento no limiar de percepção de vibração) também sofrem transformações.

Essas alterações, em geral, não são observadas em indivíduos jovens (CAVAZZANA et al., 2018), sendo mais comum em idosos, nos quais há associação com o IC (SPIERER, 2016; SCHUBERT, 2017). Isso ocorre por sua tendência a provocar impactos nas atividades estimulantes mentais, dificultando o seu desempenho (por exemplo, socialização e leitura), o que pode resultar em mudanças comportamentais, diminuição da capacidade de memória, reduzindo as atividades físicas, mentais e psicossociais, assim, enfraquecendo a cognição (SPIERER, 2016; VERGHESE, 2003).

Há autores que concordam com a “teoria do fator comum” (ou deficiência sensorial global) que presume que um fator subjacente comum impulsiona a deterioração relacionada à idade nos processos cognitivos e sistemas sensoriais. Mas outros estudos a substituem e apoiam a “teoria do fator específico”, por observarem pouca associação sensorial intermodal em idosos. Ou seja, cada sistema sensorial sofre uma degeneração distinta relacionada à idade, por meio de mecanismos exclusivos a cada sistema sensorial (CAVAZZANA, 2018; LI, 2002).

Esses declínios não ocorrem de maneira uniforme entre as populações, pois exibem

grandes diferenças entre as pessoas (MACDONALD, 2018; DAMASCENO, 1999). Assim, é importante ressaltar o autorrelato, observando a relação entre o limiar e a avaliação subjetiva da função sensorial. Sua relevância se deve ao entendimento de como os idosos percebem suas próprias habilidades sensoriais. O autorrelato e os resultados dos testes de medições podem não se alinhar, pois a perda sensorial relacionada à idade em pessoas saudáveis, geralmente, é lenta e gradual, assim, podendo levar à uma consciência reduzida do DFS em pessoas mais velhas (CAVAZZANA, 2018; HOLLAND, 1992).

Compreender o efeito combinado das alterações sensoriais e seus impactos durante o neuroenvelhecimento fisiológico pode ajudar a otimizar a avaliação e seus efeitos no funcionamento cognitivo e físico e se as pessoas estão cientes dele. Isso auxilia os profissionais de saúde e cuidadores a desempenharem uma melhor compreensão dos desafios físicos e psicossociais vivenciados por aqueles que sofrem com esse prejuízo. Dessa forma, é necessário promover melhores cuidados, limitando o impacto na AVDs dos idosos, reduzindo o risco de quedas e fraturas, melhorando a detecção de perigo e as atividades sociais, mantendo a independência funcional.

2 | OBJETIVO

Avaliar evidências bibliográficas sobre as alterações sensoriais e seus impactos durante o neuroenvelhecimento fisiológico.

3 | MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que teve como intuito avaliar o impacto das alterações sensoriais sobre o neuroenvelhecimento fisiológico. A busca de artigos foi realizada por meio da plataforma PubMed, desenvolvida pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) dos Estados Unidos, cuja extensa base de dados online fornece acesso público e gratuito a uma vasta gama de textos e resumos de revistas científicas da área médica.

Para melhor direcionar a pesquisa, foram utilizados os descritores “aged”, “sensory impairment” e “ocular physiological phenomena”, associados ao operador booleano AND. Dentre os artigos disponibilizados de maneira completa e gratuita, foram incluídos aqueles publicados nos últimos 5 anos cuja amostra populacional se constituía de pessoas com 65 anos ou mais.

Após criteriosa análise de títulos e resumos dos 20 trabalhos encontrados, 14 foram excluídos por fuga ao tema proposto, resultando finalmente em 6 que se adequaram aos critérios de inclusão estabelecidos e foram selecionados para a etapa de revisão, conforme os objetivos deste artigo.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2018, um estudo proposto por Cavazanna et al., associou o progressivo e gradual processo do comprometimento sensorial à duas hipóteses: a teoria do fator comum e a teoria do fator específico. Na primeira, se aborda que exista um fator responsável pela redução do limiar de sensibilidade dos órgãos de forma simultânea, enquanto a segunda teoria prevê que tal declínio sensorial não seja correlacionado à essas modalidades. Para tanto, os resultados demonstraram não existir um fator comum de limiares sensoriais, tal que o prejuízo de uma modalidade não necessariamente levaria a queda das outras modalidades.

Em um estudo transversal realizado em 2016, Spierer et al. objetivou-se estudar a correlação entre acuidade visual para perto (AV), refração e estado cognitivo em uma população de 190 idosos. Foi realizada uma entrevista direta com os participantes, e os dados demográficos e de saúde geral, bem como histórico oftálmico, foram registrados. A função cognitiva foi avaliada com o minixame do estado mental para deficientes visuais (MEEM), sendo que um escore alto foi definido como menor que 17 e um escore baixo foi definido como 17 ou menos. Além disso, os pesquisadores correlacionaram uma alta pontuação no exame com dois fatores: uma boa acuidade visual para perto e o uso de óculos para leitura. A pesquisa justificou que ambos os elementos se comportam como fatores protetivos da deterioração cognitiva associado à privação sensorial visual na velhice.

MacDonald et al., desenvolveram em 2018 um estudo no qual utilizaram as funções sensoriais como biomarcadores funcionais não invasivos para descrever associações preditoras independentes entre as mudanças nas funções sensoriais e o declínio e prejuízo cognitivo ao longo do envelhecimento. Construiu-se por meio de uma amostra longitudinal (n=148), dividida em três grupos de acordo com o estado cognitivo: comprometido cognitivo ausente, comprometimento cognitivo leve de avaliação única e comprometimento cognitivo leve de avaliação múltipla. Ao longo do estudo, foram testadas associações preditoras independentes, contrastando a mudança na função sensorial como preditores de declínio e prejuízo cognitivo, utilizando modelos lineares mistos e análise de regressão logística.

Ao fim do estudo (MACDONALD et al., 2018), puderam identificar que o olfato e, em menor grau, visão foram identificados como os preditores mais robustos de estado cognitivo e declínio, e que mudanças de vários anos nessas funções sensoriais, estão associadas com a identificação de deficiência cognitiva, bem como mudança sistemática, a audição, entretanto, mostrou pouca influência preditiva. Além disso, identificaram que os lobos occipital e temporal, centro de processamento primário para visão e audição, respectivamente, são menos, ou mais tardiamente, afetados do que o trato do bulbo olfatório, córtex entorrinal, tálamo e formação do hipocampo. Concluíram, assim, que os biomarcadores funcionais podem representar candidatos potenciais para uso nos estágios iniciais de uma abordagem de triagem de várias etapas para detectar aqueles em risco de

deficiência cognitiva, bem como para intervenção direcionada.

Semelhantemente, a coorte longitudinal de SCHUBERT et al. (2017) avaliou as funções sensoriais e cognitivas em 2.836 indivíduos com até 84 anos. Foram utilizados o Trail Making Test-A e B e o Grooved Peg Board para medir a função cognitiva. A audiometria tonal, para medir a função auditiva, os gráficos de letras de Pelli-Robson, para a sensibilidade ao contraste (visual), e o teste de identificação de odores de San Diego, para a avaliação olfativa. A deficiência sensorial mais comum foi a auditiva (14,2%) seguida por deficiências visuais (7,8%) e olfativas (3,8%). Neste, 19% tiveram uma deficiência sensorial e 3% várias deficiências sensoriais. Se um participante tivesse comprometimento de todos os três sentidos, o tempo estimado para completar os testes cognitivos foi maior, chegando a 35 segundos a mais do que um participante sem comprometimento sensorial.

Como os sinais auditivos, visuais e olfativos são processados no cérebro, as funções sensoriais e cognitivas podem ser afetadas contemporaneamente por alterações fisiopatológicas subjacentes relacionadas ao envelhecimento ou doenças. Em modelos de regressão linear ajustados multivariáveis com as deficiências sensoriais (auditiva, visual e olfativa), cada uma foi independentemente associada com pior desempenho nos testes de função cognitiva ($p < 0,05$), independente de outras deficiências sensoriais e fatores associados à cognição, incluindo sintomas depressivos, níveis de marcadores inflamatórios e fatores de risco vascular (SCHUBERT et al., 2017). As mudanças nas funções sensoriais começam na meia-idade, estando associadas a déficits sutis na função cognitiva que podem ser indicativos de mudanças neurais precoces e envelhecimento do cérebro.

O Blue Mountains Eye Study (BMES), de HONG et al. (2016), avaliou associações longitudinais entre deficiências visual, auditiva e sensorial dupla e o declínio cognitivo em uma população australiana suburbana residente na área de Blue Mountains, a oeste de Sydney. Entre 1992 e 1994, a coorte recrutou e examinou 3.654 participantes, que foram posteriormente acompanhados por períodos de 5, 10 e 15 anos, utilizando o mini exame do estado mental (MEEM), após remover tarefas visualmente dependentes (denominado MEEM cego). Os resultados apontam para proporções mais altas de declínio nos escores do MEEM cego entre participantes com deficiência visual, auditiva ou sensorial dupla em comparação com participantes sem deficiência sensorial. Um total de 1352 participantes foram avaliados em 5 e 10 anos, dentre os quais encontrou-se possível declínio cognitivo em 9,5% das pessoas com deficiência visual, 11,1% com perda auditiva e 18,8% com declínio sensorial duplo, em comparação com 7,6% dos controles para o mesmo período. Dos 860 avaliados em 5 e 15 anos, esses números foram 21,9%, 20,8% e 30,0%, respectivamente, em comparação com 16,0% dos controles. Entretanto, não foram encontradas associações que corroborassem a hipótese de um risco significativamente maior de declínio cognitivo ou mudanças significativas nos dados após o ajuste para idade e sexo, ou mesmo para outras variáveis (HONG et al., 2016).

É limitado o número de estudos longitudinais que validaram associações entre o

declínio da função sensorial e cognitiva em pessoas idosas, com resultados conflitantes entre os poucos estudos realizados. Tanto no estudo Health, Aging and Body Composition quanto no Maastricht Aging Study, a deterioração de acuidade visual e a perda auditiva ocorreram paralelamente à perda de função cognitiva ao longo de um período de 5 e 6 anos, respectivamente, o que poderia sugerir mudanças neurodegenerativas gerais associadas ao envelhecimento. Evidências de outro estudo apontam para um declínio anual médio de 0,13 pontos a mais no MEEM cego para pessoas com deficiência visual em relação a pessoas de visão normal. Em alguns estudos, deficiência visual e deficiências visual e auditiva combinadas estiveram relacionadas a declínio cognitivo após o ajuste para outras variáveis de possível confusão. Porém outros trabalhos não encontraram qualquer associação significativa entre deficiência sensorial e função cognitiva, como o estudo de Glennis et al., que não evidenciou associação significativa entre deficiência auditiva e função cognitiva entre 122 idosos após 5 anos (HONG et al., 2016).

Os resultados negativos sugerem que relatos prévios de associações positivas entre prejuízo da função sensorial e escores reduzidos em testes de função cognitiva provavelmente se devem à redução da capacidade de processar estímulos em pessoas com deficiência sensorial, comprometendo seu desempenho nos testes de função cognitiva. Contudo, os autores reconheceram que impedimentos, recusas e óbitos foram fatores limitantes na apuração dos resultados, pois acreditam que o grupo de pessoas que deixaram o estudo antes do fim provavelmente se constituía de pessoas mais velhas, com mais multimorbidades, incluindo deficiência sensorial e declínio cognitivo.

O estudo piloto exploratório de MUDIE et al. (2018), com mais de 200 pacientes da clínica de glaucoma do Wilmer Eye Institute, em Baltimore, avaliou a combinação de deficiências auditiva (DA) e visual (DV) com base na perda de campo visual e questionários autorrelatados para determinar o estado funcional, tendo sido capaz de comparar diretamente participantes com DV por glaucoma e aqueles com DA, mais propensos a serem mais velhos, o que condiz com a literatura anterior sobre presbiacusia. Os resultados demonstraram que pessoas com DV e glaucoma, assim como aqueles com DA, apresentavam desempenho pior para a maioria das funções, sendo a limitação de direção mais associada à DV, e as dificuldades de comunicação, à DA. Entretanto pacientes com ambas as deficiências relataram maior dificuldades nas duas atividades em relação aqueles que só apresentavam um único comprometimento sensorial. Além disso, indivíduos com DV por glaucoma foram menos propensos a relatos de isolamento social quando comparados aos participantes com DA. Apesar da escassez de estudos anteriores que comparam o isolamento social em pacientes com glaucoma e aqueles com DA, esse achado está de acordo com o National Health Interview Survey (NHIS), de 1994, que mostrou proporções semelhantes (MUDIE et al., 2018). É preciso salientar, ainda, que os questionários autorrelatados, assim como a composição e o tamanho da amostra, pode ter implicado em vieses de medição, como admitem os próprios autores. Ademais, a leitura das perguntas em voz alta para os

participantes, ainda que tenha considerado adequações de volume e velocidade da fala, pode ter prejudicado a credibilidade das respostas, especialmente para participantes com perda auditiva.

5 | CONCLUSÃO

O envelhecimento é um processo marcado por declínios normativos com comprometimento sistêmico progressivo, lento e gradual, influenciando várias modalidades da acuidade sensorial, incluindo olfato, visão, tato, audição e paladar. Nesse contexto, diversas hipóteses buscam investigar o declínio dos limiares sensoriais relacionado ao neuroenvelhecimento fisiológico, como a teoria do fator específico, a qual prevê que o declínio assume causas distintas para cada domínio, ou seja, a perda em um sistema sensorial não implica necessariamente uma cascata de perda também nos outros sentidos. Além disso, é conhecido que tais deficiências podem se comportar como fortes preditores da queda do estado cognitivo, bem como de mudanças neurodegenerativas gerais associadas ao envelhecimento, que podem ser identificadas, de forma pragmática, em testes de funções cognitivas e exames do estado mental.

Evidencia-se, deste modo, que déficits na função cognitiva e nos sentidos podem ser indicativos de mudanças neurais, facilitando sua detecção precoce e permitindo investigações clínicas adicionais, com potencial intervenção direcionada em várias etapas do processo de envelhecimento. Entretanto, na literatura, ainda são limitados os dados sobre a ligação entre o neuroenvelhecimento fisiológico e tais deficiências, sendo necessárias maiores investigações a fim de expandir a compreensão da natureza da relação para confirmar ou refutar as associações.

REFERÊNCIAS

- CAVAZZANA, A.; RÖHRBORN, A.; GARTHUS-NIEGEL, S.; LARSSON, M.; HUMMEL, T.; CROY, I. **Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses.** PLoS One. V. 13, n. 8, agosto, 2018.
- DAMASCENO, B.P. **Envelhecimento cerebral. O problema dos limites entre o normal e o patológico.** Arq. Neuro-Psiquiatr. V.57, n.1, março, 1999.
- GATES, G.A.; MILLS, J.H. **Presbycusis.** The Lancet. V. 366, ed. 9491, p. 1111-1120. Setembro, 2005.
- HOLLAND, C.A.; RABBITT, P.M.A. **People's awareness of their age-related sensory and cognitive deficits and the implications for road safety.** Applied Cognitive Psychology. V. 6, n. 3, p. 217-231. Junho, 1992.
- HONG, T. MITCHELL, P. BURLUTSKY, G. LIEW, G. WANG, J.J. **Visual Impairment, Hearing Loss and Cognitive Function in an Older Population: Longitudinal Findings from the Blue Mountains Eye Study.** PLoS ONE. V. 11, n. 1, p. 1-9, janeiro, 2016.

LI, K.Z.; LINDENBERGER, U. **Relations between aging sensory/sensorimotor and cognitive functions.** *Neurosci Biobehav Rev.* V. 26, n. 7, p. 777-83. Novembro, 2002.

MACDONALD, S.W.S. KELLER, C.J.C. BREWSTER, P.W.H. DIXON, R.A. **Contrasting olfaction, vision, and audition as predictors of cognitive change and impairment in non-demented older adults.** *Neuropsychology.* V. 32, ed. 4, p. 450-460, maio, 2018

MUDIE, L.I. VARADARAJ, V. GAJWANI, P. MUNOZ, B. RAMULU, P. LIN F.R. SWENOR, B.K. FRIEDMAN, D.S. ZEBARDAST, N. **Dual sensory impairment: The association between glaucomatous vision loss and hearing impairment and function.** *PLoS ONE.* V. 13, n. 7, p. 1–12, julho, 2018.

OWSLEY, C. **Aging and vision.** *Vision Res.* V. 51, n. 13, p. 1610-1622, outubro, 2010

PINTO, J.M.; KERN, D.W.; WROBLEWSKI, K.E.; CHEN, R.C.; SCHUMM, L.P.; MCCLINTOCK, M.K. **Sensory function: insights from Wave 2 of the National Social Life, Health, and Aging Project.** *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* V. 69, Suppl 2, p. S144-S153, julho, 2014.

SCHUBERT, C.R.; CRUICKSHANKS K.J.; FISCHER M.E. et al. **Sensory Impairments and Cognitive Function in Middle-Aged Adults.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* V. 72, ed. 8, p. 1087-1090, maio, 2017.

SPIERER, O. FISCHER, N. BARAK, A. BELKIN, M. **Correlation between vision and cognitive function in the elderly: a cross-sectional study.** *Medicine.* v. 95, ed. 3, janeiro, 2016

VERGHESE, J.; LIPTON, R.B; KATZ, M.J. et al. **Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly.** *N Engl J Med.* V. 348, n. 25, p. 2508-16. Junho, 2003.

PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM RISCO DE AMPUTAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Data de aceite: 03/05/2021

Claudia Maria Torre de Carvalho Barbosa

Cardiologista, Mestrando em Ciências da Saúde do Programa de Pós-graduação Stricto Senso da Faculdade de Medicina do ABC

RESUMO: A Diabetes Mellitus do Tipo 2 vem se configurando desde a primeira década do século XXI uma patologia que agride a vida de seus portadores. Estudos direcionam muitas preocupações na efetivação de campanhas em construir medidas preventivas acerca desta patologia, principalmente apontando que a vida cotidiana das pessoas em sociedade vem consolidada através de com muitas atividades que não regulam comportamentos alimentares e físicos. Nesta perspectiva o interesse em cuidar da saúde vem diminuindo, e assim surgindo consequências do mau cuidado na atenção à saúde. Entre as consequências cresce o número de amputações em membros inferiores em pessoas que possuem características da falta de zelo promovendo indícios da necessidade de provocar olhares sobre esta temática. Através de uma pesquisa bibliográfica em obras e meios eletrônicos se identifica possíveis cuidados necessários para eliminação de causas que direcionam diabéticos à amputação de membros inferiores. Neste sentido, o objetivo deste artigo visa apresentar possíveis cuidados que devem estar agregados no entendimento dos não insulino-dependentes para se evitar a ocorrência da amputação. Estimando que surjam olhares à

elaboração de propostas de ações preventivas em Unidades de Saúde à Família.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 2. Amputação. Prevenção.

ABSTRACT: The Diabetes Mellitus Type 2 has been configuring since the first decade of the 21st century a pathology that harms the lives of its patients. Studies have directed many concerns in campaigning to build preventive measures about this pathology, mainly pointing out that the daily lives of people in society are consolidated through many activities that do not regulate eating and physical behaviors. In this perspective, the interest in health care has been decreasing, thus resulting in the consequences of poor care and attention to health. Among the consequences, the number of amputations in lower limbs increases in people who have characteristics of lack of zeal promoting signs of the need to provoke glances on this subject. Through a bibliographical research in works and electronic means, it is possible to identify the necessary care to eliminate causes that lead diabetics to amputation of lower limbs. In this sense, the objective of this article is to present possible care that should be added in the understanding of non-insulin dependent to avoid the occurrence of amputation. Estimating that there appear to be glances to the elaboration of proposals of preventive actions in Health Units to the Family.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus type 2. Amputation. Prevention.

1 | INTRODUÇÃO

A sociedade sempre vem buscando criar entre seus indivíduos motivos para ofertar meios e métodos às mínimas condições de atenção em saúde. Entre muitos aspectos isso faz com que indiretamente a saúde de muitas pessoas seja condicionada a pequenas informações sobre cuidados necessários, trazendo assim consequências que em médio prazo pode causar danos irreversíveis¹.

As doenças contemporâneas e ditas como crônicas vêm crescendo nesta sociedade de ritmos acelerados e de informação segregada por noções básicas, deixando na maioria das vezes os indivíduos com o silêncio maléfico².

Exemplos de doenças silenciosas como a Diabetes Mellitus e a Hipertensão Arterial são registradas constantemente seus alertas à programas de atenção, mas recentemente se observa que o índice de amputação de membros inferiores em diabéticos do Tipo 2 que também são portadores de Hipertensão Arterial, provocando a abertura do questionamento: o que está ocorrendo para o aumento das amputações de membros inferiores já que existem programas de atenção à saúde de portadores de Diabetes e Hipertensão em unidades de saúde familiar nas áreas urbanas e rurais em municípios do Agreste Meridional Pernambucano?

Um estudo para responder este questionamento provoca dar maior importância ao tema devido os índices estarem aumentando, trazendo como objetivo geral, identificar quais as avaliações estão ocorrendo para identificar possíveis indivíduos com diabetes e hipertensão com tendência a ocorrência de amputação de membros inferiores. Especificamente este estudo: (1) apresentará os programas direcionados a diabéticos e hipertensos; (2) analisará causas e consequências para a ocorrências de amputação de membros inferiores; e (3) Viabilizará possíveis técnicas para que seja identificado os indivíduos com tendências à amputação de membros inferiores.

Para o desenvolvimento deste artigo se adotou a pesquisa bibliográfica com o método intuito-descritivo, onde através de obras, contextualizações e concepções poderá alcançar perspectivas que ajudem a formação de propostas para coibir o crescimento dos índices de amputação em membros inferiores de diabéticos com hipertensão arterial em quadro prognóstico futuro.³

É importante ressaltar que o contexto sobre os pacientes atendidos está em muito agregado na identificação nos textos e concepções em órgãos de saúde de Pernambuco que as unidades de saúde municipais, através de planos e programas específicos de atenção básica, como também políticas públicas relacionadas à assistência são direcionadas a promover prevenção à população, principalmente sobre diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica.

Entretanto isso se torna ponto de vulnerabilidade, pois ao compor este estudo superficialmente se identifica que o processo requer um caminho a ser percorrido e nem

sempre a celeridade está presente na construção de propostas de uma atenção eficaz passando a ser possível evitar danos a saúde do paciente.

Em destaque, o paciente atendido em unidades de saúde na área rural também sofrem de uma assistência direta, visto que se identifica que a demora no cuidar de diabéticos com hipertensão não só cabe ao órgão institucional de saúde, como também ao usuário do sistema que em casos de tratamento acabam abandonando efetivando assim ocorrências possíveis, ou não, a malefícios à saúde.

21 CONCEPÇÕES DO PROGRAMA DE SAÚDE FAMILIAR, DIABETES E HIPERTENSÃO

No Brasil importantes cruzadas são realizadas constantemente para efetivar os programas e planos de saúde do Governo Federal, entre eles consolidar o Programa de Saúde Familiar nas mais difíceis regiões é uma obrigatoriedade para muitos gestores públicos que sabem da importância da saúde de sua população, até porque:

O Programa Saúde da Família (PSF) surgiu como uma estratégia de atenção em saúde com a proposta de possibilitar a implementação plena das diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), visando colaborar para o acesso universal e equânime aos serviços de saúde, buscando a integralidade das ações que promovessem a qualidade de vida, e tendo na sua organização os princípios da hierarquização, a regionalização e a descentralização dos serviços e da gestão, e ainda, regido sob a lógica de vigilância à saúde.⁴

Nestas organizações institucionais identificam-se planos de assistência e propostas de prevenção a doenças como a diabetes mellitus e a hipertensão arterial para se evitar danos com configuração irreversível.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus Tipo II (DMT2) são consideradas doenças crônicas não-transmissíveis, que acomete a população em geral. Contemporaneamente é complexo definir a sua prevalência em fatores como idade, gênero, e nível social.

Sobre as patologias fica claro que a HAS é definida como a elevação da pressão arterial sistólica, ou seja, taxas acima de ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg, enquanto que o diabetes mellitus tipo II pode ser definida quando a taxa de glicemia aumenta no sangue e tem como HGT (Hemogluco teste) o valor acima de 126 mg/dL (em jejum por duas vezes consecutivas).

Existem pacientes que se apresentam com estas patologias individualmente, entretanto, o risco de amputação se encontra quando se encontra indivíduos com as duas patologias com níveis descompensados e sem uma educação para normalização das taxas.

Na sociedade contemporânea, seja na área rural ou urbana, se identifica que os indivíduos se alimentam de forma errônea, com aumento de ingestão salina, utilizando consumo de carboidratos, gorduras, ingerindo substâncias etílicas, tabaco, refrigerantes,

e ainda possuem comportamentos sedentários. As pessoas tem assim maior propensão a desenvolverem doenças cardiovasculares e possibilidades do desenvolvimento da diabetes do tipo 2.

3 I COMPORTAMENTOS CULTURAIS E SOCIAIS QUE DIRECIONAM A PROBLEMAS NA SAÚDE

Como consequência a menor instrução cultural colabora para que as pessoas acometidas continuem utilizando hábitos errôneos que são de fundamental importância para evolução de complicações como hipertensão arterial que pode trazer ocorrências de doenças cardiovasculares e circulatórias efetivando o comprometimento da circulação periférica, gerando alto custo com internações podendo a má circulação periférica acarretar amputações de membros inferiores.

Se observa que é nas áreas rural e urbana, através de dados epidemiológicos que se configuram com maior índices de ocorrências na área da saúde, que devido a comportamentos culturais, sociais e incoerentes com as informações ofertadas surge a disponibilidade e acessibilidade da população à orientações básicas, avaliações e aos medicamentos na farmácia básica.

Estudos viabilizam o entendimento de que a efetivação de um comportamento avaliativo pode contribuir inicialmente com a redução da pressão arterial e controle do diabetes e os efeitos de medicamentos sobre o controle da hipertensão arterial, nos países de alta, média e baixa renda.

Existem também perspectivas conceituais que viabilizam novas estrutura no desenvolvimento dos programas de saúde, principalmente apontando os mais possíveis fatores que tem como consequência o aumento do dano na saúde dos usuários do sistema de saúde brasileiro.

Embora ocorram conflitos ideológicos, em teoria se identificam problemas de cunho político também ou de gestões institucionais que não possuem regras administrativas para contribuir na assistência aos portadores de diabetes e hipertensão.

Os trabalhos contemporâneos não apontam culpados, mas relacionam fatores que em primeiro plano são consideravelmente expostos como negligência e falta de suporte assistencial para a efetivação da amputação dos membros inferiores em diabetes que também tenham a hipertensão em seu quadro clínico.

Os teóricos, principalmente os críticos, viabilizam também a necessidade de compor sistemas mais solidificados através de banco de dados que relacionem o processo histórico familiar dos usuários do sistema PSF, pois existe que acredite que é através de sistemas como este que muitos usuários são familiarizados de suas possibilidades de ocorrência da diabetes e hipertensão, como também de agravos relacionados a estas patologias, como exemplo a amputação de membros inferiores.

A amputação não é observada como um problema de saúde pública até porque, como já bem dito, é resultado de doenças silenciosas, e como parceira da vergonha e da conscientização de muitos amputados, onde se poderia ter realizado uma prevenção, poucos se expõem para confirmar a ausência da responsabilidade pessoal, mas que também tem a parcela negativa dos órgãos institucionais para se evitar o dano irreversível no usuário do sistema.

4 | MÉTODO

O artigo se desenvolveu através de análise em obras direcionadas a Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial, como também referências sobre a amputação de membros inferiores causadas pela relação dos sintomas através da existência das duas patologias na mesma pessoa. Foram adquiridos referências de Língua Portuguesa, com publicação não superior a 10 (dez) anos. O trabalho de tabulação de dados seguiu critérios de análise conforme é identificado por concepções, onde se pode verificar que existência de dados relativos à pesquisa proposta, contemplando fenômenos que podem ser alterados conforme resultado confrontado entre autores e realidades vivenciadas⁵.

5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

As concepções analisadas apontam que a sociedade possui muita informação sobre a importância de se ter estratégias para compor prevenções à diabetes e a hipertensão. Entretanto muitas perspectivas são postas de lados por motivos ainda não investigados por profissionais da saúde que expressam somente investigações de cunho cultural e social, não considerando investigações em políticas públicas e sob os recursos aos programas em saúde.

Sendo considerada uma investigação de determinantes sociais, tendo familiares, pessoais, expondo em estudos sua relação com obesidade e doença crônica. Foi verificado que após o acometimento vascular no período de 02 anos, a população rural com nível sócio econômico mais baixo, tinham desconhecimento das medidas comportamentais, e do estilo de vida acarretando menor adesão ao tratamento proposto à diabetes e hipertensão.

A abordagem multiprofissional do Programa de Saúde Familiar, através da avaliação em paciente hipertenso e diabético se mostra relevante para a definição do prognóstico a ser consolidado, visto que os resultados analisados e propostos aos usuários do sistema se mostrou efetiva no sentido de orientar o paciente e seus familiares para que possam corroborar com o tratamento⁶.

Em casos específicos de menor complexidade, a avaliação nutricional construiu alterações em comportamentos considerados cômodos, pois com a mudança dos hábitos alimentares e a prática regular de atividades físicas são essenciais para melhorar o distanciamento à aderência ao tratamento farmacológico, principalmente na população

mais idosa.

Nos casos de maior complexidade, a identificação de tendências de risco após a avaliação trouxe posicionamentos para que se tenha melhor controle dos níveis pressóricos na intenção da prevenção de adventos cardiovasculares^{7,8,9}, cerebrais, renais e vascular periférico é necessário aprimorar a atenção primária ao paciente hipertenso e diabético, com foco nas orientações à medicamentos, visando maior entendimento da doença e consequente maior adesão terapêutica combatendo assim os possíveis danos irreversíveis ao paciente, como por exemplo amputação de membros inferiores que possuem maior destaque em problemas apresentados no sistema circulatório comprometido pela hipertensão e pela diabetes.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho dos profissionais de saúde, principalmente àqueles que se integram aos compromissos laborais está condicionada a avaliações necessárias sobre os comportamentos cotidianos de pacientes atendidos em Unidades de Saúde da Família.

As leituras realizadas não consta a construção de posicionamentos sobre a relevante importância de se criar métodos de avaliação para diagnósticos pois danos aos usuários do sistema de saúde brasileiro.

Entre muitos aspectos também se encontram superficialmente a apresentação de comportamentos políticos que não são relacionados com a prática de atender os usuários, entretanto, se identifica que os comportamentos são consequências de falta de controle de gestões públicas no entendimento da ausência fixa de profissional para preparar a atenção básica.

Os administradores de pastas da saúde, por exemplo, não são fixo, estes podem mudar, como não, mas a visão de que a ferramenta de avaliação pode ser considerada um método fixo ainda não está consolidado na mente das pessoas que administram por falta de, em muitos casos, conhecimento da realidade em que está trabalhando os profissionais da saúde.

Entende-se ao final desta pesquisa que a avaliação através dos profissionais em Unidades de Saúde Familiar provocaria em grande demasia um posicionamento relevante ao processo de contribuição ao sistema de saúde, como também a prevenção para anular a amputação dos membros inferiores em diabéticos que agregam a hipertensão em seu quadro clínico.

REFERÊNCIAS

1 Distrito Federal. **Protocolo de Atenção Básica**: manejo da hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus na atenção primária à saúde. Brasília: Secretaria de Saúde do Estado, 2018.

2 Botelho, JPS. **Diabetes e Hipertensão Arterial**: acompanhamento efetivo das suas complicações pela equipe de saúde da família do município de Rubim – Minas Gerais. (TCC de Especialização em Atenção Básica em Saúde) Aracai – MG: Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

3 Oliveira, MM. **Como fazer projetos, relatórios, monografias, dissertações e teses**. Rio de Janeiro: Campus, 2011.

4 Braga, ER. **Reflexão da ação multiprofissional no Hiperdia saúde bucal, Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus** (TCC de Especialização em Saúde da Família). Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2006. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acao_multiprofissional_hiperdia_eduardo_braga.pdf>. Acesso em 07 fev. 2019.

5 Oliveira, MF. **Metodologia científica**: um manual para a realização de pesquisas em Administração. Catalão: UFG, 2011.

6 Carvalho Filha, FSS; Nogueira, LT; Medina, MG. **Avaliação do controle de hipertensão e diabetes na Atenção Básica**: perspectiva de profissionais e usuários. Saúde Debate. Rio de Janeiro, v. 38, n. especial, p. 265-278, out 2014.

7 Brasil. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis**: DCNT no contexto do sistema único de saúde brasileiro – situações e desafios atuais. Ministério da Saúde. Publicado em 2005. [on line]. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/DCNT.pdf>> Acesso em 12 fev 2019.

8 Silva, DBS; Souza, TA; Santos, CM; Jucá, MM; Moreira, TMM; Frota, MA; Vasconcelos, SMM. Associação entre hipertensão arterial e diabetes em centro de saúde da família. **Revista Brasileira em Promoção de Saúde**. V. 24, n. 1, 2011. Disponível em <<https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/2046>>. Acesso em 12 fev 2019.

9 Fagundes, LM. **Abordagem multidisciplinar a pacientes diabéticos e hipertensos atendidos por equipe de saúde da família em Claro dos poções-MG**. (TCC de Especialização em Atenção Básica e Saúde da Família). Montes Claros – MG: Universidade Federal de Minas Gerais, 2014. Disponível em http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/VRNS-9SHG3N/abordagem_multidisciplinar_a_pacientes_diab_ticos_e_hipertensos_atendidos_por_equipe_de_sa_de_da_familia_em_claro_dos_po___1.pdf?sequence=1. Acesso em 12 fev 2019.

CAPÍTULO 20

PERFIL SOCIODEMOGRAFICO E CLINICO DA SÍFILIS GESTACIONAL NO BRASIL: REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 28/03/2021

Antônia Vanessa Leal de Sousa

Enfermeira pela Faculdade Mauricio de Nassau
Teresina-PI

Yara Cristina Martins de Sousa

Enfermeira pela Faculdade Mauricio de Nassau
Teresina-PI

Fabrcia Castelo Branco de Andrade Brito

Enfermeira Doutorando na Universidade
Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/2888557254521224>

Elizama Costa dos Santos Sousa

Enfermeira, Mestre em enfermagem pela
Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/9954475209129435>

Jessica de Moura Caminha

Enfermeira Obstétrica pelo programa de
residência da Universidade Federal do Piauí
(UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/0606344246967986>

Julianna Thamires da Conceição

Enfermeira pela Faculdade de Ensino Superior
de Floriano
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/3583429450142549>

Rosane da Silva Santana

Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade
Federal do Ceará
Teresina-Piauí
ORCID:0000-0002-0601-8223

Polyana Coutinho Bento Neri

Enfermeira Obstétrica pelo programa de
residência da Universidade Federal do Piauí
(UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/8812674495477406>

Cássio Nunes Brasileiro

Enfermeiro pela Faculdade Estácio
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/6703943459469078>

Paula Lima da Silva

Enfermeira Obstétrica pelo programa de
residência da Universidade Federal do Piauí
(UFPI)
Teresina-PI
<http://lattes.cnpq.br/9030288606818586>

RESUMO: A sífilis é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) de evolução crônica, causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Esse estudo teve como objetivo analisar o perfil sociodemográficos e clinico da sífilis em gestantes no Brasil, através evidencias científicas. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. A busca foi concedida por publicações obtidas na Biblioteca Virtual em Saúde, indexadas nas seguintes bases de dados: Base de Dados em Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Optou-se por essas bases de dados por apresentarem referências brasileiras em enfermagem e por permitirem buscas nos periódicos mais conceituados da área da saúde, disponíveis em idioma português, inglês e espanhol com ano de publicação de 2015 a 2020. Para realização dessa pesquisa foram encontrados 1393 artigos e utilizados 17 estudos relacionados à temática. Os resultados mostraram uma frequência de predominância de um perfil específico de sífilis gestacional, ou seja, na faixa etária de 20 a 30 anos, com baixa escolaridade, de cor parda, residente na zona urbana, solteira e que trabalha no lar. A realização do diagnóstico no pré-natal e no 3º trimestre, as gestantes realizaram o pré-natal, tratamento inadequado da gestante e a não realização do tratamento pelo parceiro, a manifestação clínica primária, tratamento com penicilina G Benzatina. O fortalecimento e qualificação das ações devem ser realizadas durante o pré-natal e no parto, além da responsabilidade na qualidade da atenção.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia. Sífilis. Gestantes. *Treponema pallidum*. Saúde da mulher.

SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL PROFILE OF GESTATIONAL SYPHILIS IN BRAZIL: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Syphilis is considered a sexually transmitted infection (STI) of chronic evolution, caused by the bacterium *Treponema pallidum*. It aimed to analyze the socio demographic and clinical profile of syphilis in pregnant women in Brazil, through scientific evidence. This is an integrative literature review. The search was granted by publications obtained in the Virtual Health Library, indexed in the following data bases: Data base in Nursing (BDENF), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). We opted for these data bases because they present Brazilian references in nursing and for allowing searches in the most prestigious journals in the health area, available in Portuguese, English and Spanish with the year of publication from 2015 to 2020. For this research, we found 1393 articles and used 17 studies related to the theme in the last 5 years. The results showed a frequency of predominance of a specific profile of gestational syphilis, that is, in the age group of 20 to 30 year old, with low education, of brown color, living in the urban area, single and working at home. The diagnosis in the prenatal and in the 3rd trimester, the pregnant women performed the prenatal, inadequate treatment of the pregnant woman and the non-performance of the treatment by the partner, the primary clinical manifestation, treatment with penicillin G Benzatin. The strengthening and qualification of actions must be carried out during prenatal and child birth, in addition to the responsibility for the quality of care.

KEYWORDS: Epidemiology. Syphilis. Pregnant women. *Treponema pallidum*. Women's health.

1 | INTRODUÇÃO

A sífilis é uma enfermidade que existe desde o século XV causada pela bactéria *Treponema pallidum*, de notificação compulsória, é uma infecção sexualmente transmissível (IST) (BRASIL, 2019). A transmissão ocorre predominantemente pela via sexual, mas

também ocorre por via placentária (BARBOSA et al.; 2017, CÂNDIDO et al., 2019).

Considerado um problema de saúde pública nacional e internacional, possuindo várias implicações para a gestante e seu concepto (BRITO; KIMURA, 2018). Os resultados indesejáveis para a gestante e o concepto são representados pelo aborto, perda fetal, baixo peso ao nascer, morte neonatal e nascimento neonatos com manifestações clinica da doença (OLIVEIRA, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 12 milhões de pessoas são diagnosticadas com sífilis a cada ano(WHO, 2017). Baseando nos dados expostos no boletim epidemiológico de 2019, no Brasil até junho de 2019 foram notificados um total de 650 258 casos de sífilis adquirida, 324 321 de sífilis em gestantes e de 214 891 de sífilis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dos 324 321 casos de sífilis em gestantes notificados, 45% residiam na Região Sudeste, 21% na Região Nordeste, 14,7% na Região Sul, 10,4% na Região Norte e 8,9% na Região Centro-Oeste (BRASIL, 2019).

A sífilis tem como principal medida de prevenção, o uso de preservativos em todas as relações sexuais. Também é importante o diagnóstico precoce principalmente em gestantes, para prevenir à sífilis congênita, quando é transmitida por via placentária (SILVA et al., 2017).

Os fatores de risco na gestação são a falta de informação ou conhecimento das pacientes, o início tardio ou a ausência do acompanhamento no pré-natal, o teste realizado tardiamente ou a não realização e a falta de adesão do parceiro sexual ao tratamento (DALLÉ, 2017).

A sífilis congênita é a transmissão da espiroqueta *Treponema pallidum* para o feto, pode a ocorrer via transplacentário, pelo canal de parto ou, menos frequente, durante o aleitamento materno na presença de lesões mamárias. Ocasionado pela inadequação do tratamento ou sua ausência (CAMPOS et al., 2012). É uma doença prevenível, contanto que seja realizado o diagnóstico precoce e um tratamento oportuno da gestante e do seu parceiro (BEGOSSI, 2017, AVELLEIRA; BOTTINO; 2006).

A realização do pré-natal é extremamente importante para o controle da sífilis congênita, tornando isso uma das prioridades do Ministério da Saúde no combate dessa infecção. Preconizou a captação da gestante no início da gravidez e a realização, no mínimo, seis consultas de pré-natal, a realização do VDRL no primeiro e terceiro trimestre da gestação, fornecimento de tratamento para gestante e odo seu parceiro (BEGOSSI, 2017).

Portanto, o presente estudo tem por objetivo analisar o perfil sociodemográficos e clinico da sífilis em gestantes no Brasil, através evidencias científicas.

2 | MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, que consiste em uma análise crítica de estudos

anteriores de forma sistemática e organizada, permitindo conclusões e resultados a respeito de uma determinada área, sendo, portanto, é necessário seguir rigorosamente os padrões metodológicos para que o leitor consiga compreender as características da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A elaboração desse estudo foi realizada através de etapas, primeira foi definido o problema e os objetivos da pesquisa, em seguida estabelecido os critérios de inclusão e exclusão das publicações, a realização da busca das publicações nas bases de dados, analisado os estudos e por fim feito à apresentação e a discussão dos resultados.

A busca por publicações foi iniciada em agosto de 2020, na Biblioteca Virtual em Saúde, indexadas nas bases de dados a seguir: Base de Dados em Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Durante a busca empregou-se também o filtro de datas em todas as buscas, assim como o uso da língua portuguesa nos descritores. Os descritores foram: sífilis; gravidez; epidemiologia; *Treponema pallidum*; prevalência; saúde da mulher.

Como critérios de inclusão utilizaram-se: artigos disponíveis em idioma português, inglês e espanhol, em formato de artigos na íntegra e de forma gratuita com ano de publicação de 2015 a 2020. Como critérios de exclusão preferiu-se não utilizar capítulos de livros, dissertações, teses, textos em formato de resumo, e artigos duplicados nas bases de dados.

A extração dos dados foi conduzida por dois revisores independentemente e norteadas por um formulário de coleta de dados elaborados pelos pesquisadores. As seguintes informações extraídas dos estudos: referência bibliográfica (autor, ano de publicação e local de estudo), objetivos, características epidemiológicas e clínicas. Para análise dos estudos realizou-se uma leitura minuciosa, com o propósito de melhor descrever e sintetizar os resultados obtidos da temática proposta.

Na primeira busca foram cruzados os descritores acima, resultando em 1373 publicações relacionadas ao tema, e após análise das referências dos estudos incluídos foi captado 17 artigos. Excluíram-se 835 artigos duplicados e não estavam na íntegra, prosseguindo a leitura de títulos e resumos em 558 publicações. Baseados nos critérios de elegibilidades, 506 publicações foram excluídos, resultou na análise amostral de 52 artigos que foram lidos integralmente. Após essa leitura, 17 artigos foram incluídos na revisão. O processo de busca na literatura, baseado nas recomendações do PRISMA (MOHER et al., 2010), está representado na figura 1.

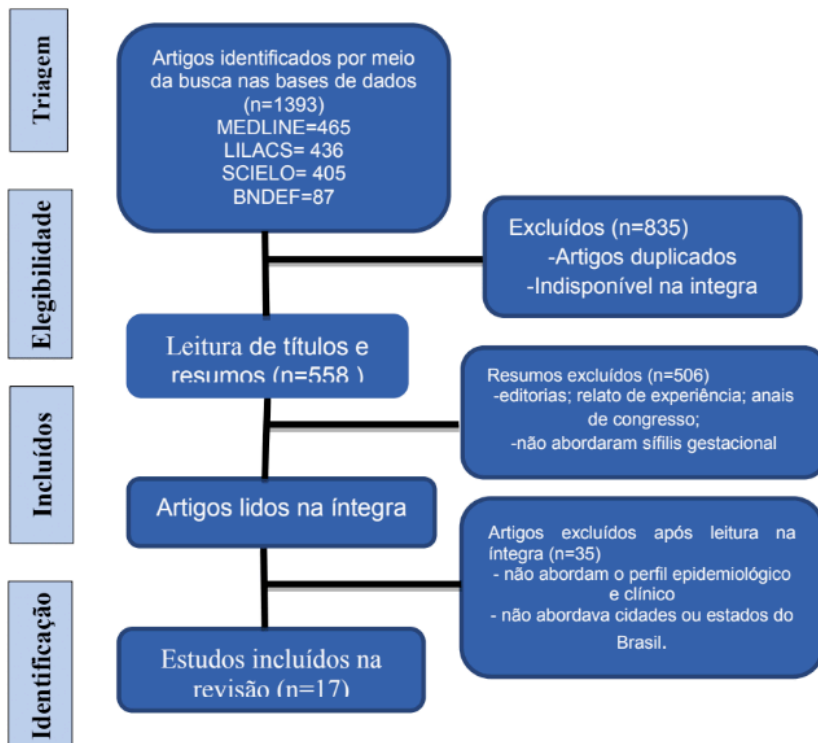


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa de acordo com as bases de dados. Brasil, 2020.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização dos Estudos

O quadro 1 ilustra as características dos estudos incluídos. A maioria dos estudos foi desenvolvida na Região Nordeste do Brasil (n=7), especialmente, no Ceará (n=3), Maranhão (n=2), Piauí (n=1), Rio Grande do Norte (n=1). A Região Sul (n=4), todos realizando no Paraná. Na Região Sudeste (n=3) realizado em São Paulo (n=1), Rio de Janeiro (n=1) e em Minas Gerais (n=1). Três artigos foram realizados na Região Norte, em Rondônia (n=1), Amazonas (n=1) e Tocantins (n=1). Não foi encontrado nenhum estudo da Centro-Oeste do Brasil.

Em relação à metodologia utilizada, todos os estudos foram realizados com método observacional, descritivos, retrospectivos, sendo o do tipo transversal e três ecológicos. Prevalceu a todos a natureza quantitativa, fontes de dados secundários, na qual, o DATASUS foi à plataforma mais utilizada para realização da coleta de dados dos estudos.

Sabendo-se que o período de estudo é de 2015 a 2020, observou que o ano de 2019 (n=6) foi prevalente dentre os artigos incluídos, seguido de 2018 (n= 5); 2017 (n=3);

2020 (n=2) e o ano de 2015 teve um estudo realizado nesse período. Não foram incluídos estudos realizados no ano de 2016.

3.2 Perfil Sociodemográficos da Sífilis em Gestantes

A Amostra resultante da soma das publicações analisadas foi de 7479 casos de Sífilis Gestacional. Os estudos apresentaram um perfil com prevalência na faixa etária de 20 a 29 anos, dados unânime em todos os estudos, sofrendo variações entre idades, mas dentro dessa faixa etária.

As outras variáveis mais presentes nos estudos foram solteiros, apresentado apenas no estudo realizado no Estado Amazonas por SABACK et al. (2019), os demais não abordaram essa variável.

Em relação à escolaridade, prevaleceu baixa escolaridade, ou seja, aquele que estudaram de zero a oito anos. Apresentou-se de forma unânime dentre os artigos; residência em zona urbana foi abordada como variável apenas dos estudos realizados no Maranhão por SOARES et al. (2017); MARQUES et al. (2018); CONCEIÇÃO et al. (2020).

A cor/raça parda prevaleceu dentre os estudos, porém foram encontradas a cor branca nos estudos realizados no Paraná por FAVEIRO et al. (2019); TREVISAN et al. (2020); PADOVANI et al. (2018); SILVA et al. (2019) e a Caucásica em São Paulo por MASCHIO-LIMA et al. (2019).

A maioria das gestantes relatou trabalhar no lar/dona de casa. Entretanto, nos estudos realizados em Fortaleza-CE por CARDOSO et al. (2018) e Maringá-PR por PADOVANI et al. (2018) relataram não trabalhar. Em Belo Horizonte-MG identificou a variável que caracteriza as gestantes com risco elevado e muito elevado de vulnerabilidade de saúde e o não uso de drogas ilícitas (NONATO et al.; 2015).

AUTOR/ ANO/ CIDADE	OBJETIVO	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	PERFIL CLÍNICO
FAVERO et al.; 2019. MARINGÁ, PR.	Traçar o perfil epidemiológico dos casos notificados de sífilis congênita e sífilis gestacional, bem como verificar possíveis relações entre fatores sociodemográficos e clínicos associados às notificações de sífilis congênita.	Faixa etária de 20 a 30 anos (50,49%); baixa escolaridade (86,41%); raça branca (56,31%).	Diagnosticada no pré-natal (77,67%); teste treponêmico reagente (81,55%); titulação de menos de 1/8 (53,40%); tratamento adequado (42,72%); parceiro tratado concomitante a gestante (45,63%) e não tratado (45,63%); realizou o pré-natal (94,17%).
SOARES et al.; 2017. SOBRAL, CE.	Analisar o perfil epidemiológico dos casos notificados de sífilis gestacional e sífilis congênita em Sobral.	Faixa etária de 20 a 39 anos (75,7%); raça parda (74,8%); residente em zona urbana (86,8%); baixa escolaridade (65%).	Teste treponêmico reativo (82,3%); pré-natal realizado (99%); detectado durante o pré-natal (61,5%); parceiro não tratado (65,1%).

MARQUES et al.; 2018. SOBRAL, CE.	Avaliar o perfil epidemiológico de pacientes acometidos por sífilis gestacional em Sobral no período entre 2012 e 2017.	Faixa etária de 20 a 39 anos (74,4%); raça parda (80,3%); baixa escolaridade (61,6%); residentes da zona urbana (83,4%).	Predomínio da sífilis terciária (75,4%).
MAGALHAES et al.; 2019. MARANHÃO	Traçar a epidemiologia da sífilis gestacional no estado do Maranhão de 2012 a 2017.	Faixa etária de 20 a 39 anos (70,24%).	Predomínio da fase primária (52,1%); teste treponêmico reativo (52,3%); teste não treponêmico reativo (86,1%); realizaram o pré-natal (79,3%).
SABACK et al.; 2019. MANAUS-AM.	Avaliar o perfil epidemiológico da sífilis gestacional e congênita na maternidade Ana Braga- Manaus, Amazonas.	Faixa etária de 21 a 30 anos (47,3%); solteira (75%); raça parda (93,6%); baixa escolaridade (73,7%); trabalha no lar (60,1%).	Realizou o pré-natal (83,5%); multipara (73%); ≥ 6 consultas de pré-natal (55,6%); não realizou o VDRL (52,7%); diagnosticado no 3º trimestre (18,1%); titulação do VDRL 1/2 (25,9%).
CONCEIÇÃO et al.; 2020. CAXIAS, MA.	Analisar o perfil epidemiológico e a distribuição espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita.	Faixa etária de 20 a 24 anos (30,2%); raça parda (66,4%); baixa escolaridade (45,7%); trabalha como dona de casa (42,9%); reside na zona urbana (77,2%).	Diagnosticada no 3º trimestre de gestação (46,3%); fase primária da doença (71,1%); teste treponêmico reagente (45,6%); teste não treponêmico reagente (79,9%); tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 UI (45,6%); parceiro não realizou tratamento (59,1%); tratamento adequado da gestante (72,2%); diagnóstico realizado no momento do parto (33,3%).
DIAS et al.; 2020 ROLIM DE MOURA, RO.	Descrever o perfil epidemiológico e a ocorrência de casos de sífilis adquirida em gestantes e sífilis congênita, no município de Rolim de Moura- RO, diagnosticado no período de 2008 a 2018.	Faixa etária de 20 a 29 anos (52,4%); baixa escolaridade (65,1%); raça parda (63,5%).	Diagnosticada no primeiro trimestre de gestação (49%); classificação primária (30,2%); tratamento realizado (73%); tratamento inadequado (60%); parceiro não realizou tratamento (70%).
TREVISAN et al.; 2018. FRANCISCO BELTRÃO, PR.	Identificar a prevalência de sífilis gestacional e congênita notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação entre os anos de 2011 e 2016, no município de Francisco Beltrão-Paraná.	Faixa etária de 20 a 29 anos (51,3%); raça branca (56,4%); baixa escolaridade (61,5%); trabalha como dona de casa (33,3%).	Diagnosticada no 3º trimestre de gestação (74,3%); classificação primária (38,5%); teste não treponêmico reativo no pré-natal (92,2%); teste treponêmico reativo (66,7%); tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 UI (51,3%); parceiro realizou o tratamento (48,7%); o parceiro não tem mais contato com a gestante (26,7%),

SANTOS et al.; 2019. TERESINA, PI.	Analisar o perfil epidemiológico dos casos de sífilis em gestante em uma maternidade de Teresina, Piauí, em 2016.	Baixa escolaridade (29,33%); faixa etária de 20 a 29 anos (52%);	Diagnosticada no 3º trimestres de gestação (77,33%); VDRL com titulação de 1/16 (22,67%); tratamento referente à sífilis terciária ou latente tardia utilizando 7.200.000 UI de Penicilina G Benzatina (61,33%); parceiros não realizaram tratamento concomitante (60%).
CABRAL et al.; 2017 SANTA CRUZ, RN.	Conhece as razões que levam as mulheres grávidas a não terem o diagnóstico de sífilis no pré-natal.	Baixa escolaridade (87,8%)	Realizou tratamento (87,8%); o tratamento foi realizado no puerpério (68,3%); parceiros realizaram VDRL (43,9%); parceiro não realizou o tratamento (24,4%); diagnóstico na 1ª gestação (46,3%); não realizou aborto (68,3%).
CAVALCANTE et al.; 2017. PALMAS, TO.	Descrever o perfil epidemiológico dos casos notificados de sífilis em gestante e sífilis congênita no período 2007-2014 em Palmas-TO, Brasil.	Faixa etária de 20-34 anos (67,8%); cor parda (71,3%); baixa escolaridade (42,1%).	Diagnosticada no 2º (36,8%); classificação primária (36,8%); teste treponêmico não realizado (56,1%) e não treponêmico reativo (97,7%); tratamento com Penicilina G benzatina 7.200.000 UI (44,4%); parceiro não realizou o tratamento (29,8%).
PADOVANI et al.; 2018. MARINGÁ, PR	Analisar a prevalência de sífilis na gestação e sua associação com características socioeconômicas, história reprodutiva, acompanhamento pré-natal e parto e características do recém-nascido.	Faixa etária de 20 a 34 anos (67,41%); cor branca (60%); > de 8 anos de estudos (55,93%); não trabalham (55,93%).	Múltiparas (58,52%); não tiveram abortos (77,78%); gestantes múltiparas (64,81%); ≤ 7 consultas de pré-natal (72,22%); diagnosticado durante o pré-natal (78,23%); VDRL reativo (83,33%); FTA-Abs reativo (62,59%); diagnosticado no 1º trimestre (39,26%); classificação primária (61,11%); tratamento inadequado/não realizado (53,70%); tratamento do parceiro não realizado (64,07%); não tem mais contato com a gestante (15,93%).
SOUZA et al.; 2018. MACAÉ, RJ	Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos por sífilis, bem como o impacto da doença, quando associada à transmissão vertical.	Faixa etária de 20 a 29 anos (49,8%); escolaridade ignorada (54,51%) e baixa escolaridade (38,05%).	Diagnosticada no 3º trimestre (36,08%); classificação clínica ignorada (62,35%) e primária (23,14%); tratamento do parceiro ignorado (51,37%) e não tratado (32,94%); motivos para não tratamento do parceiro ignorado (58,04%) e parceiro não teve mais contato com a gestante (9,8%).

MASCHIO-LIMA et al.; 2019. SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP.	Conhecer o perfil epidemiológico da sífilis congênita e em gestantes não residentes de São José do Rio Preto / SP.	Faixa etária de 20 a 29 anos (54,8%); cor/raça caucasiana (57,32%); baixa escolaridade (36,11%); ocupação de dona de casa (45,96%).	Diagnosticada no 1º trimestre de gestação (41,16%); classificação clínica primária (37,63%); realizaram tratamento (96,72%); parceiro tratado (52,27%); motivo para o parceiro não realizar tratamento sem relação com a gestante (10,10%). Realizaram o pré-natal (81,72%); diagnosticada durante o pré-natal (63,10%); parceiro não tratado (82,41%); tratamento da gestante inadequado (94,48%).
SILVA et al.; 2019. FOZ DO IGUAÇU, PR.	Analisar as notificações dos casos de sífilis gestacional e congênita registrados no município de Foz do Iguaçu, Paraná, entre os anos de 2014 a 2018.	Faixa etária de 20 e 29 anos (48,7%); baixa escolaridade (33,0%); cor branca (58,3%).	Diagnosticada no primeiro trimestre da gestação (45,9%); tratados com penicilina (74,6%); classificados como sífilis primária (24,3%).
CARDOSO et al.; 2018. FORTALEZA, CE.	Analisar os casos notificados de SG com os respectivos casos de SC nos anos de 2008 a 2010, em Fortaleza, Ceará.	Faixa etária de 20 a 29 anos (56,6%); cor/raça com não branca (85,1%); baixa escolaridade (65,1%); não trabalhavam (84,6%).	Realizou o pré-natal (84,6%); diagnosticado no pré-natal (75,4%); no 2º trimestre de gestação (43,4%); classificação clínica terciária (28,6%); tratamento prescrito 7.200.000UI (62,9%); tratamento inadequado (72%); não realização do tratamento do parceiro (62,9%); VDRL reagente no parto (98,9%); não realizou teste treponêmico (70,23%); teste treponêmico reagente (90,4%).
NONATO et al.; 2015. BELO HORIZONTE, MG.	Estimar incidência e fatores associados à sífilis congênita em conceptos de gestantes com sífilis atendidas nas unidades básicas de saúde de Belo Horizonte-MG, Brasil.	Maiores de 20 anos (81,6%); baixa escolaridade (74,1%); cor não branca (72,9%); vive com os familiares (69,5%); dona de casa (31,4%); elevado e muito elevado o risco de vulnerabilidade de saúde (56%); não faz uso de drogas ilícitas (91,2%).	Diagnosticada no primeiro trimestre de gestação (48,4%); realizou mais de 6 consultas de pré-natal (65,2%); VDRL reativo (92,9%); tratamento com penicilina benzatina 2.400.000UI (38,8%); multiparas (77,8%); não possui abortos (73,3%).

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos.

Diante dos dados analisados sobre a faixa etária das gestantes, compreendeu-se que o diagnóstico da sífilis é mais frequente em mulheres na idade fértil, dados semelhantes a diversos estudos (MACÊDO, 2015; PADOVANI, 2018; OLIVEIRA, 2016; MOREIRA et al., 2017; MAIA, 2018). De acordo com Padovani (2018) esses dados podem ser justificados pelo fato desse período ser o auge da fase reprodutiva, considerando assim um número

maior de gestação e conseqüentemente o risco da identificação da sífilis na gestação.

Macêdo (2015) ressalta a escolaridade como um indicador socioeconômico sensível, mostrando uma maior associação com presença da sífilis. Informações que condiz com as encontradas nesse estudo, em que a baixa escolaridade encontra-se presente em todos os estudos analisados.

Padovani (2018) afirma que quanto maior a escolaridade da população melhor serão as atitudes tomadas para continuarem saudáveis. Uma vez que, o nível educacional contribui na percepção de saúde e melhora a compreensão dos sinais e sintomas da sífilis.

Nos estudos analisados, a raça parda apresenta maior prevalência entre as gestantes portadoras de sífilis, dados que corroboram com diversos estudos (CAMPOS, 2010; MOREIRA et al., 2017; MAIA, 2018; OLIVEIRA, 2016). Conforme Moreira et al. (2017) aborda os brasileiros seguem um padrão nacional de população miscigenada, com isso, se autodeclararam pardos ou negros. Com isso limita uma análise precisa sobre a dimensão étnico-racial dessa patologia.

Em relação à variável ocupação, prevaleceram duas condições a de mulheres que não trabalham e as que consideram trabalhar como dona de casa. Associando a baixa escolaridade, pode-se justificar que quanto menor o nível de instrução, menor serão as chances de conseguir um emprego com uma boa remuneração (MOREIRA et al., 2017).

No que se refere à ocupação, identificou-se um perfil de uma gestante portadora de sífilis se declara como dona de casa ou estão desempregadas. Dados esses que corroboram com o estudo realizado por Magalhães et al. (2013) que relaciona a ocupação com a escolaridade, em que a baixa escolaridade diminui as chances de adquirir um emprego e receba uma boa remuneração.

O perfil de pessoas com uma condição socioeconômica menos favorecida e com pouco ou nenhum acesso à saúde de qualidade são mais susceptíveis ao desenvolvimento dessa patologia. Entretanto, não se pode afirmar a exclusividade dessa patologia pela população mais carente, pois independente da condição socioeconômica todos estão vulneráveis a adquirir a essa doença (PADOVANI, 2018).

3.3 Perfil Clínico da Sífilis em Gestantes

Em relação ao Pré-natal, mostrou-se que foi realizado em todos os estudos que abordou essa variável. Apenas no estudo realizado em Manaus-AM por SABACK et al. (2019) mostrou a predominância de casos que realizarão menos de seis consultas de pré-natal, os demais estudos foram de acordo com que é preconizado pelo Ministério da Saúde.

As gestantes múltiplas e que não tiveram abortos prevaleceram. Assim como, no estudo realizado em Belo Horizonte-MG por NONATO et al. (2015) abordou que a primeira consulta era realizada pelo enfermeiro.

O diagnóstico de Sífilis na gestação ocorreu no pré-natal, porém os resultados

abordados pelo estudo realizado em Caxias-MA por CONCEIÇÃO et al. (2020) mostrou um maior número de diagnóstico no parto. Durante o pré-natal, observou uma simultaneidade na prevalência do diagnóstico no primeiro e terceiro trimestre de gestação, seis artigos abordaram a ocorrência desses diagnósticos no primeiro trimestre e, outros seis artigos, os diagnósticos no terceiro trimestre; e dois artigos relataram a predominância do diagnóstico no segundo trimestre de gestação.

O teste treponêmico reagente foi predominante em todos os artigos que abordaram essa variável; entretanto no estudo realizado em Palmas-TO por CAVALCANTE et al. (2017) abordou que a maioria dos casos não fizeram o teste treponêmico. O teste não treponêmico reativo esteve presente na maioria dos artigos que abordaram essa variável. Na qual, a titulação $\frac{1}{2}$ foi apresentada no estudo realizado em Manaus-AM por SABACK et al. (2019); a titulação $\frac{1}{8}$ no estudo em Maringá-PR por FAVEIRO et al. (2019) e a titulação $\frac{1}{16}$ foi abordada no estudo realizado em Teresina-PI por SANTOS et al. (2019).

Em relação à classificação clínica prevaleceram os estudos que resultou na primária, na qual, nove estudos abordou essa classificação. Entretanto, dois estudos abordaram a terciária como predominante, estudos esses realizados em Teresina-PI por SANTOS et al. (2019); Fortaleza-CE por CARDOSO et al. (2018); e em Sobral-CE por MARQUES et al. (2018) mostrou a classificação clínica secundária como prevalente.

No que se refere ao tratamento, à penicilina (G) benzatina é a medicação preconizada pelo Ministério da Saúde, de acordo com a classificação clínica é prescrito a dosagem dessa medicação. Com isso, a Penicilina (G) benzatina 2.400.000UI e 7.400.000UI foram abordadas como prevalentes em três estudos, cada uma. O tratamento inadequado da gestante prevaleceu na maioria dos estudos, configurando um alto risco de transmissão para o feto e o desenvolvimento da sífilis congênita. Entretanto, três estudos abordou o tratamento adequado na maioria dos casos em Maringá-PR por FAVEIRO et al. (2019); Caxias-MA por CONCEIÇÃO et al. (2020) e Santa Cruz-RN por CABRAL et al. (2017).

O tratamento do parceiro não foi realização na maioria dos artigos, e o motivo mais abordado foi o fato do parceiro não ter contato com a gestante. Porém, em Maringá-PR através de FAVEIRO et al. (2019); Francisco Beltrão-PR (TREVISAN et al.; 2018) e São José do Rio Pedro-SP (MASCHIO-LIMA et al.; 2019) abordaram que os parceiros forma tratados.

Os estudos concluíram com ideia unanimeo desejo de melhoria na assistência de pré-natal, com sugestões de melhoria através de capacitação de profissionais de saúde, busca ativa para adequado tratamento da gestante e o tratamento dos parceiros sexuais, identificação precoce e tratamento oportuno, campanhas de prevenção de infecções sexualmente transmissíveis que conscientizem a população do risco dessa patologia. Ações que tem como objetivo a prevenção da morbimortalidade materna e neonatal.

Em relação ao diagnóstico realizado no momento do parto, destaca-se que este não seja o momento ideal para a realização identificação dessa doença, pois impossibilita

a tomada de decisão mais efetiva para reduzir ou evitar a transmissão vertical. Situações que dificultam a realização do são: à acessibilidade na marcação do exame, a demora na devolutiva do resultado, a falta de tempo da gestante e a distância do laboratório caracterizando assim uma ineficácia dos serviços da rede de apoio diagnóstico (OLIVEIRA, 2016).

A transmissão vertical da sífilis pode trazer graves consequências como o aborto espontâneo, parto prematuro, má formação fetal, surdez, cegueira deficiência mental e/ou morte fetal. Assim o enfermeiro tem papel fundamental no diagnóstico e tratamento dessa infecção durante o pré-natal (ARAÚJO et al., 2018).

A fase clínica da doença identificada nesse estudo foi à primária, nela os anticorpos surgem de sete a dez dias após o aparecimento do cancro duro. Pelo fato do cancro duro não apresentar sintomas e esta localizado na região vaginal, é mais difícil diagnosticar a sífilis primária, favorecendo a um tratamento inadequado à classificação clínica (OLIVEIRA, 2016).

O Ministério da Saúde recomenda a realização do teste VDRL no primeiro trimestre da gestação (BRASIL, 2000). De acordo com as informações acima, pode-se considerar divergentes com dados encontrados nesse estudo no qual mostrou mais diagnósticos no terceiro trimestre. No entanto, corroborou com o estudo realizado por Santos et al. (2019) que afirma a importância da realização da sorologia com a confirmação do diagnóstico em qualquer momento da gestação.

O resultado quantitativo, comumente conhecido como titulação, geralmente é mais elevado na fase secundária da sífilis, uma vez que se realiza o tratamento adequado reduz seus números em algumas semanas. A negatificação ocorre entre nove e doze meses, podendo permanecer com títulos baixos por um longo período ou por toda vida, denominada memória ou cicatriz sorológica (BRASIL, 2016).

Em relação à realização do tratamento da sífilis pela gestante, foi possível constatado uma boa adesão ao tratamento, porém com uso inadequado. A penicilina benzatina é a única droga treponemicida que atravessa a barreira placentária, tratando a gestante e o feto. Consideram-se inadequadas algumas situações relacionada ao tratamento, como: tratamento incompleto, tratamento inadequado para fase da infecção, parceiro não tratado ou tratado inadequadamente (MACÊDO, 2015).

Os estudos apontaram como principal causa de inadequação do tratamento da gestante a falta de tratamento do parceiro. A resistência à adesão do tratamento pelo parceiro está relacionada à baixa procura dos homens aos serviços de saúde (DANTAS, 2017).

A dificuldade de comunicação entre a gestante e o parceiro sobre o diagnóstico e a realização do tratamento da sífilis. As gestantes muitas vezes desconhecem a importância do tratamento do parceiro, o fim do relacionamento antes da descoberta do diagnóstico, medo da reação e violência após a revelação do diagnóstico ao parceiro (CAMPOS et al.,

2012).

A atenção à assistência ao pré-natal tem como objetivo acolher as gestantes desde o início da gravidez, assegurar o nascimento de uma criança saudável. Para que isso ocorra é necessária a captação precoce da gestante, a realização de no mínimo seis consultas de pré-natal e disponibilidade de exames laboratoriais básicos, principalmente o VDRL (SOUZA, 2015).

O grande número de diagnósticos durante o pré-natal evidencia falhas na qualidade da assistência, relacionada à deficiência na promoção da saúde direcionada as doenças sexualmente transmissíveis como a sífilis, tratamento precoce da gestante e seus parceiros, orientações gerais durante o tratamento (BARBOSA et al., 2017).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, o perfil sociodemográficos da gestante com sífilis pode ser classificado de acordo com a idade, que variou de 20 a 39 anos, da cor/raça parda, com baixa escolaridade e ocupam a função de Dona de casa e residem na zona urbana. Em relação aos fatores clínicos o diagnóstico é realizado no pré-natal e no terceiro trimestre, realizou o pré-natal, tratamento inadequado da gestante e a não realização do tratamento pelo parceiro, a manifestação clínica primária e o tratamento com penicilina (G) Benzatina.

A sífilis traz graves consequências tanto para a gestante como para o conceito, com isso a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado da gestante e do seu parceiro para evitar a transmissão vertical deste agravo, consequentemente diminuir a morbimortalidade materna e neonatal.

Vale ressaltar a importância de atualização dos profissionais sobre diretrizes e terapêuticas da sífilis em gestantes. Para que assim seja realizado um diagnóstico e tratamento precoce, reduzindo o risco de infecção ao feto. Além de aumentar a cobertura e a qualidade do pré-natal, através da disponibilização de materiais, equipamentos, testes rápidos diagnósticos.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A.S. *et al.* Atuação do enfermeiro na assistência ao pré-natal versus sífilis: uma revisão integrativa. **Interfaces Científicas- Saúde e Ambiente**. Aracaju v.6. p. 95-110. Fev. 2018. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/saude/article/download/4626/pdf>

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 111-126, Mar.2006 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000200002&Ing=en&nrm=iso.

BARBOSA, D.R.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de sífilis gestacional. **Revista de Enfermagem UFPE OnLine**, Recife, v. 11, n.5, p.867-1874 Mai. 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/23335/18934>

BEGOSSI, J.A. Sífilis gestacional: **análise temporal da incidência no município de Porto Alegre/RS no período de 2007 a 2015**. TCC (especialização) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/169581>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Sífilis, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis** (DCCI). Brasília. Ano v – n. 01, Número Especial I Outubro. 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>

_____. Ministério da Saúde. **Manual Técnico para diagnóstico da sífilis**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e hepatites Virais-Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis/>

_____. Ministério da Saúde. **Transmissão vertical do HIV e Sífilis: estratégias para a redução e eliminação**. 18p. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n4/ITSS.pdf>

_____. Ministério da Saúde. Assistência Pré-natal: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cd04_11.pdf

BRITO, A.P.A.; KIMURA, A.F. Transmissão vertical da sífilis: vivência materna durante a hospitalização para diagnóstico e tratamento de seu filho recém-nascido. **Revista Paulista de Enfermagem**. São Paulo. v.29, n.1/3, p.68-76; Nov. 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-970762>

CABRAL, B.T.V.; DANTAS, J.C.; SILVA, J.A.; OLIVEIRA, D.A. Sífilis em gestante e sífilis congênita: um estudo retrospectivo. **Revista Ciência Plural**. v.3, n.3, p.32-44; 2017. <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/13145/9351>

CAMPOS, A.L.A. *et al.* Sífilis em parturientes: aspectos relacionados ao parceiro sexual. **Rev. Bras. Ginecol**, Rio de Janeiro. v.34, n.9, p.397-402, Set.2012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032012000900002&script=sci_arttext#:~:text=Duas%20parturientes%20revelaram%20ter%20sofrido,que%20n%C3%A3o%20pode%20ser%20desconsiderada

CAMPOS, A.L.A. *et al.* Epidemiologia da sífilis gestacional em Fortaleza, Ceará, Brasil: um agravamento sem controle. **Cad. Saúde Pública**. V.26, n.9, p.1747-55; 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X201000900008

CÂNDIDO, D.S. *et al.* A epidemiologia da sífilis e a reincidência dos casos na cidade de São Lourenço, MG. **Revista Saúde em Foco**, Lourenço-MG. s/v, n.11, p.239-251, Ago.2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/019_A-EPIDEMIOLOGIA-DA-S%C3%8DFILIS-E-A-REINCID%C3%8ANCIA-DOS-CASOS-NA-CIDADE-DE-S%C3%83O-LOUREN%C3%87O-MG.pdf

CONCEICAO, H.N.; CAMARA, J. T.; PEREIRA, B. M. Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 123, p. 1145-1158, Out. 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042019000401145&lng=en&nrm=iso

CARDOSO, A. R. P. *et al.* Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.23, n.2, p.563-574, Fev. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000200563&Ing=en&nrm=iso

CAVALCANTE, P.A.M.; PEREIRA, R.B.L.; CASTRO, J.G.D. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 26, n.2, p.255-264, Jun. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222017000200255&Ing=en&nrm=iso.

DALLÉ, J. **Sífilis em gestantes e o tratamento do parceiro sexual**. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetria, porto alegre, RS, 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/159600>

DANTAS, L.A. *et al.* Perfil epidemiológico de sífilis adquirida diagnosticada e notificada em hospital universitário materno infantil. **Enfermeira global**. Murcia, v. 16, n.46, p.217-245, 2017. Disponível em: http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v16n46/pt_1695-6141-eg-16-46-00217.pdf.

DIAS, C.C. *et al.* perfil epidemiológico de sífilis gestacional no município de Rolim de Moura no período de 2008 a 2018. **Rev. Saberes**, Rolim de Moura-RO, vol. 14, n. 1, p.1-56. Ago. 2020. Disponível em: <https://facsao paulo.edu.br/wp-onten/uploads/sites/16/2020/09/PERFIL-EPIDEMIOLOGICO-DE-SIFILIS-GESTACIONAL-NO-MUNICIPIO-DE-ROLIM-DE-MOURA-NO-ANO-DE-2008-A-2018.pdf>

FAVERO, M.L. A.C. *et al.* Sífilis congênita e gestacional: notificação e assistência pré-natal. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 2-8, jul. 2019. Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1137>.

MACÊDO, V.C. **Sífilis gestacional**: fatores de risco sociodemográficos, comportamentais e assistenciais. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Pernambuco; 2015. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/16160/1/Doutorado_POSCA_VilmaMacedo_2015.pdf

MAGALHÃES, L.M. *et al.* Sífilis gestacional: impacto epidemiológico no estado do Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, [S.l.], v.9, n.2, e 83922110, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338318392_Sifilis_gestacional_impacto_epidemiologico_no_estado_do_Maranhao_Brasil

MAGALHAES, D.M.S. *et al.* Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.29, n.6, p.1109-1120, Jun. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2013000600008&Ing=en&nrm=iso

MAIA, L.C.L. **Perfil epidemiológico dos casos de sífilis gestacional no estado do maranhão de 2010 a 2017**. TCC (Curso de medicina) Universidade Federal do Maranhão; 2018. Disponível em: <https://monografias.ufma.br/jspui/handle/123456789/3186>

MARQUES, J.V.S. *et al.* Perfil epidemiológico da sífilis gestacional: clínica e evolução de 2012 a 2017. **SANARE**, Sobral-CE V.17 N.02, P.13-20, jul./dez.-2018. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/download/1257/665>

MASCHIO-LIMA, T. *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes com sífilis congênita e gestacional em um município do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infantil.**, Recife, v. 19, n. 4, p. 865-872, dez. 2019. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292019000400865&lng=en&nrm=iso.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVAO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem.** Florianópolis, v. 17, n. 4, p.758-764. Dez. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018

MOHER D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMAstatement. **Int J Surg [internet]**; v.8, n.5, p.336-41; 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>

MOREIRA, K.F.A. *et al.* Perfil dos casos notificados de sífilis congênita. **Cogitare enfermagem.** Porto velho, RO. V.22, n.2, p.01-10. out/mar. 2017. Disponível em: <http://www.saude.ufpr.br/portal/revistacogitare/wp-content/uploads/sites/28/2017/04/48949-200945-1-PB.pdf>.

NONATO, S. M.; MELO, A. P. S.; GUIMARÃES, M. D. C. Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG, 2010-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v.24, n.4, p.681-694; 2015. Disponível em: <https://scielosp.org/article/ress/2015.v24n4/681-694/#>

OLIVEIRA, S.I.M. **Notificações de sífilis gestacional e congênita: uma análise epidemiológica.** Dissertação (Mestre) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Natal, RN, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/22613>

PADOVANI, C.; OLIVEIRA, R.R.; PELLOSO, S. M. Syphilis in duringpregnancy: associationof maternal and perinatal characteristics in a regionofsouthernBrazil. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, , v. 26, e-3019, p.01-10; 2018. Disponível em http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692018000100335&lng=pt&nrm=iso.

SABACK, M. C. *et al.* Perfil epidemiológico da sífilis gestacional e congênita na Maternidade Ana Braga – Manaus, Amazonas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde [online]**, v.11, n.5, p.e299, jan.2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/299/203>.

SANTOS, V.F. *et al.* Perfil epidemiológico de los casos de sífilis enembarazadasen una maternidad pública. **Cultura de los Cuidados**, [S.],v.23, n.54, p. 396-406, set. 2019. Disponível em:https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/96350/1/CultCuid_54-396-406.pdf

SILVA, D.A.R. *et al.* Prevalência de sífilis em mulheres. **Enfermagem em Foco.** Brasília;v.8 n.3, p.61-64;Set. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-32071>

SILVA, P.S. *et al.* Gestationaland congenital syphilis in a municipality in Brazilbetween 2014 and 2018. **DST j. bras. doenças sex. transm**; v.31, n.4,p.112-117;dez. 2019. Disponível em:http://www.bjstd.org/html.php?id_artigo=268

SOARES, B.G.M.R. *et al.* Perfil das notificações de casos de sífilis gestacional e sífilis congênita. **SANARE**, Sobral-CE.v.16 n.02, p. 51-59, jull/dez.2017. Disponível em:<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1178/639>

SOUZA, B.S.O.; RODRIGUES, R.M.; GOMES, R.M.L. Epidemiological analysis of reported cases of syphilis. **Rev Soc Bras Clin Med**. V.16, n.2, p.94-8; abr-jun. 2018. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/913366/16294-98.pdf>

SOUZA, W.N. **Sífilis gestacional por regiões brasileiras**: avaliação epidemiológica de 2008 a 2014. TCC (Graduação Enfermagem) Centro Universitário de Brasília- UNICEUB. Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/8687/3/21159448.pdf>

TREVISAN, M.G. *et al.* Prevalência da sífilis gestacional e congênita no município de Francisco Beltrão. **Rev. Espaço para a saúde**. V.19, n.2 p.84-96; dez. 2018. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981832/8-prevalencia-da-sifilis-604-1054-1-ed-2.pdf>

WHO- World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific Bureau Régional du Pacifique Occidental. Triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and syphilis. **Manila: WHO**; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260024>

CAPÍTULO 21

PNEUMATOSE INTESTINAL EM IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO

Data de aceite: 03/05/2021

Wagner de Oliveira Júnior

Hospital Adventista de Manaus

Marcio Valle Cortez

Hospital Adventista de Manaus

Raul Rodrigues da Costa Neto

Hospital Adventista de Manaus

Alexandre Balbino da Costa

Hospital Adventista de Manaus

Marianna Facchinetti Brock

Universidade Estadual do Amazonas

Ricardo Monteiro da Silva

Hospital Adventista de Manaus

Renan Danilo Lima da Rocha

Hospital Adventista de Manaus

RESUMO: Paciente M.P.F, 80 anos, deu entrada em pronto atendimento com uma queixa de constipação há 05 dias, conseguindo evacuar após uso de glicerina, evoluindo há 04 dia com distensão abdominal sem parada na eliminação de flatos, apresenta múltiplas comorbidades, sendo solicitado tomografia abdominal, apresentando pneumatose cecal, líquido livre em pelve e pneumoperitônio em flanco e fossa ilíaca direita. Devido ao resultado da TC, e leucocitose, optou-se pela laparotomia de urgência para evitar piora clínica do paciente, e iniciado meropenem. A Pneumatose intestinal pode ser idiopática (15%) ou secundária a doença pulmonar

obstrutiva crônica, amiloidose, colites infecciosas, oclusão intestinal, isquemia, doença de Crohn e iatrogenia cirúrgica ou endoscópica. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, sem predileção entre os sexos, porém tende a acometer mais pacientes idosos. A terapêutica da Pneumatose intestinal é direcionada para a patologia subjacente, estão indicadas outras opções terapêuticas além da cirurgia, como antibióticos, em particular o metronidazol, dieta elementar, e oxigenoterapia normo ou hiperbárica. Devido ao achado de Pneumatose intestinal em exames de imagem não ser considerado uma doença, faz-se complexa a conduta do cirurgião ao se deparar com um caso, no nosso caso clínico foi optado pela laparotomia devido ao risco de instabilidade e dos fatores de risco presentes no paciente, como uso de corticoides, DPOC, traqueostomia sob ventilação mecânica e ileostomia. A terapêutica complementar foi concordante de acordo com os autores, que providenciou uma boa evolução clínica do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Pneumatose Intestinal; Abdome Agudo; Imunossuprimido

INTESTINAL PNEUMATOSIS IN IMMUNOSUPPRESSED: CASE REPORT

ABSTRACT: Patient M.P.F, 80 years old, was admitted to the emergency room with a complaint of constipation for 05 days, managing to evacuate after using glycerin, evolving 04 days with abdominal distention without stopping the elimination of flatus, has multiple comorbidities, abdominal tomography being requested, presenting cecal pneumatosis, free fluid in the pelvis and pneumoperitoneum in flank and right

iliac fossa. Due to the result of CT, and leukocytosis, we opted by emergency laparotomy to avoid clinical worsening of the patient, and initiated meropenem. Intestinal Pneumatosis can be idiopathic (15%) or secondary to lung disease chronic obstructive, amyloidosis, infectious colitis, intestinal occlusion, ischemia, Crohn's disease and surgical or endoscopic iatrogenesis. It can occur in any age group, with no gender predilection, but it tends to affect more elderly patients. Intestinal Pneumatosis therapy is directed for the underlying pathology, other therapeutic options are indicated besides the surgery, such as antibiotics, in particular metronidazole, elemental diet, and normal or hyperbaric oxygen therapy. Because the finding of intestinal Pneumatosis in imaging studies is not considered a disease, the surgeon's conduct is complex when faced with with a case, in our clinical case, laparotomy was chosen due to the risk instability and risk factors present in the patient, such as the use of corticosteroids, COPD, tracheostomy under mechanical ventilation and ileostomy. THE complementary therapy was in agreement with the authors, who provided a good clinical evolution of the patient.

KEYWORDS: Intestinal Pneumatosis; Acute Abdomen; Immunosuppressed.

CASO CLINICO

Paciente M.P.F, 80 anos, deu entrada em pronto atendimento do nosso serviço, com uma queixa de constipação há 05 dias, conseguindo evacuar após uso de glicerina, evoluindo há 04 dia com distensão abdominal sem parada na eliminação de flatos, apresenta múltiplas comorbidades, usuária de corticoide em alta dose cronicamente, portadora de artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial crônica, hipocalemia crônica, osteoporose, além de possuir traqueostomia em uso de ventilação mecânica portátil, ileostomia, prótese de fêmur esquerdo e em uso de cadeira de rodas. Apesar de tudo encontrava-se estável, sem sinais de irritação peritonial no momento, sendo solicitado tomografia abdominal, apresentando pneumatose cecal, líquido livre em pelve e pneumoperitônio em flanco e fossa ilíaca direita. Devido ao resultado da TC, e leucocitose, optou-se pela laparotomia de urgência para evitar piora clínica do paciente, e iniciado meropenem.

No procedimento cirúrgico de urgência foi realizada incisão mediana infra-umbilical, encontrando distensão de alças, com achado de volumosa infiltração gasosa em parede de colon ascendente, até terço médio do transverso, ausência de líquido livre em cavidade, ausência de sinais de sofrimento em todo intestino delgado, desde angulo de treitz até válvula ileo-cecal, sendo realizada enterectomia segmentar com ressecção de colon direito e terço médio de transverso, seguido de realização de fístula mucosa com ielo terminal e transverso e maturada ostomia em flanco direito.

No primeiro dia pós operatório paciente manteve-se em CTI em uso de drogas vasoativas, sedação, terapia de anti coagulação, sonda vesical de demora e dieta zero.

No segundo dia foi desligado sedação e iniciado desmame das drogas vasoativas.

No terceiro dia na uti paciente encontra-se responsiva, abdome flácido, sem distensão ou sinal de dor ao exame, sendo iniciado dieta elementar pela ileostomia 21ml/h,

fisioterapia motora, retirado as drogas vasoativas e sonda vesical, exames apresentando melhora da leucocitose, contudo descompensação hidroelétrica, queda nos níveis de hematócrito e hemoglobina, edema em membros, sem sinais clínicos de piora, reduzindo então a hidratação endovenosa para evitar hemodiluição.

No sexto dia evolui bem, com presença de fezes formadas pela colostomia, sendo aumentado a nutrição elementar pela ileostomia para 42ml/h, evidenciado anasarca associada a nível baixo de albumina, iniciado albumina endovenosa por 3 dias.

No sétimo dia foi colocado o respirador portátil pessoal da paciente, após apresentar melhora parcial do quadro geral, se mantendo estável durante o dia.

No oitavo dia apresentou uma descompensação respiratória, sendo resolvida no nono dia, recebendo alta da equipe cirúrgica com manutenção da dieta elementar em casa, a regime de Home Care, e antibioticoterapia com metronidazol, sem nenhuma complicação cirúrgica, mantendo abdome flácido, colostomia funcionante e diurese presente.

DISCUSSÃO

A Pneumatose Intestinal é uma entidade rara e ainda pouco compreendida. Não se trata de uma verdadeira doença, mas de um sinal clínico que está associado a uma patologia subjacente em 85% dos casos.⁴

A fisiopatologia é baseada em teorias e não se sabe bem sua causa, contudo são propostas 3 ou 4 hipóteses validas por alguns autores, tais como mecânica, bacteriana, bioquímica ou lesão de mucosa, e pulmonar.^{2,3}

Pode ocorrer em qualquer faixa etária, sem predileção entre os sexos, porém tende a acometer mais pacientes idosos. A incidência na população geral é estimada em 3:10.000 indivíduos.⁵

A maioria dos doentes é assintomática. Todavia, diarreia, hematoquezia, desconforto abdominal, distensão abdominal, obstipação, perda ponderal e tenesmo podem estar presentes.⁴

A Pneumatose intestinal pode ser idiopática (15%) ou secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica, amiloidose, colites infecciosas, oclusão intestinal, isquemia, doença de Crohn e iatrogenia cirúrgica ou endoscópica.³

O diagnóstico de pneumatose intestinal é geralmente realizado por tomografia computadorizada ou radiografia simples do abdome, embora a tomografia computadorizada seja a modalidade de imagem mais sensível.¹

O processo para tomada de decisão é o culminar dos achados obtidos durante a investigação e levará a três opções possíveis de tratamento, cada qual com indicações baseadas em exame de imagem e clínica, que são realizar cirurgia de emergência, ou observação, seguida de reavaliação posterior, ou tratamento médico do paciente. doença subjacente.¹

O pneumoperitônio está presente em aproximadamente 30% dos pacientes, mas apenas um quarto deles necessitará ser operados.⁶

A terapêutica da Pneumatose intestinal é direcionada para a patologia subjacente, estão indicadas outras opções terapêuticas além da cirurgia, como antibióticos, em particular o metronidazol, dieta elementar, e oxigenoterapia normo ou hiperbárica.³

Independentemente da faixa etária, a laparotomia será, provavelmente, benéfica quando a Pneumatose intestinal estiver presente nos seguintes casos: sangramento retal, febre, obstrução intestinal, irritação peritoneal, leucocitose, acidose metabólica ou láctica, sinal radiológico de gás na veia porta ou em vasos mesentéricos.⁶ (6)

COMENTÁRIOS FINAIS

Devido ao achado de Pneumatose intestinal em exames de imagem não ser considerado uma doença, faz-se complexa a conduta do cirurgião ao se deparar com um caso, sendo necessário avaliação mais profunda do histórico de fatores de risco e avaliação clínica do paciente em busca de sinais de irritação peritoneal ou instabilidade hemodinâmica para definir se tratamento imediato cirúrgico ou clínico.

No nosso caso clínico foi optado pela laparotomia devido ao risco de instabilidade e dos fatores de risco presentes no paciente, como uso de corticoides, DPOC, traqueostomia sob ventilação mecânica e ileostomia.

A terapêutica complementar foi concordante de acordo com os autores, que providenciou uma boa evolução clínica do paciente, devido ao uso de antibioticoterapia que cobre anaeróbio, suporte com alimentação elementar, apenas não foi realizada terapia hiperbárica devido ao quadro de comorbidades prévias do paciente e dificuldade na condução do quadro pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Natural history, clinical pattern, and surgical considerations of pneumatosis intestinalis; P. N. Khalil et al; European journal of medical research; 2009 July
2. Pneumatose cística intestinal: relato de caso; Salles VJA et al; Rev bras. colo-proctol. vol.28 no.2 Rio de Janeiro Apr./June 2008
3. Pneumatose cólica associada a volvo da sigmóide; s. Rito nobre et al; J Port Gastroenterol 2007 July
4. Pneumatose Cólica Tratada com Metronidazol e Oxigenoterapia Hiperbárica: Um Caso de Sucesso; Mariana COST et al, Acta Med Port 2015 Jul-Aug;
5. Pneumatose Intestinal: relato de caso; Delgado AA et al; GED gastroenterol. endosc. dig. 2017 July
6. Pneumatose Intestinal: relato de caso; Veloso LF et Rodrigues MAG; Rev. Col. Bras. Cir. vol.28 no.5 Rio de Janeiro 2001 Sept./Oct

CAPÍTULO 22

PREVALÊNCIA DE LER/DORT EM PROFISSIONAIS BRASILEIROS

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 31/01/2021

Andressa Ribeiro da Costa

Universidade de Rio Verde
Rio Verde- Goiás- Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3659931975234248>

Gabriel Antunes Sousa Silva

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2717029088583783>

Nicole Nogueira Cardoso

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5763446485324571>

Raquel Braga Rossi

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3308322983728468>

Vinícius Rodrigues França

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3056425472429218>

Wesley Pereira Duarte

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2922728970540582>

Virgínia Braz da Silva Vaz

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio
Carlos
Araguari – Minas Gerais – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6274317751224773>

Daniel Martins Borges

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9053333501898926>

Bárbara Matos de Moraes

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1331985077728139>

Wartley Almeida Quixabeira

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5575650369912021>

Kariny Guimaraes Couto

Universidade de Rio Verde
Aparecida de Goiânia – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1915345822246596>

Viviana Cristina de Souza Carvalho

Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7936120441711701>

RESUMO: As Lesões por Esforços Repetitivos (LER) e/ou Distúrbio Osteomuscular Relacionada ao Trabalho (DORT) são afecções músculo-esqueléticas relacionadas com o trabalho, as quais se tornaram, no Brasil, o principal grupo de agravos à saúde entre as doenças ocupacionais.

Objetivo: Relacionar a prevalência de LER/DORT em profissionais brasileiros. **Método:** Revisão integrativa, realizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) e

MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line), no período de 1995 a 2020. **Resultados e Discussão:** O estudo presente verificou a produção científica referente aos anos de 1997 a 2020 quanto a prevalência de LER/DORT nas seguintes profissões: professores do ensino fundamental, costureiras, digitadores, motoristas de carretas, policiais militares, serviço de nutrição, indústria metalúrgica, enfermeiros, cabeleireiros, fisioterapeutas, bancários, cirurgiões dentistas, operadores de máquina de colheita florestal e trabalhadores em redes de supermercados. Nesses dados foram analisados 2.686 indivíduos e de acordo com os resultados obtidos foi observado uma média de prevalência de LER/DORT de 69,11%. **Conclusão:** No estudo realizado, foram observadas quais profissões tem maiores e menores prevalências de LER/DORT. Assim, trabalhadores de redes de supermercados, professores do ensino fundamental e fisioterapeutas se mostraram no topo da lista. Em contrapartida, policiais militares e cirurgiões dentista se apresentaram com menores prevalências. **PALAVRAS-CHAVE:** Transtornos Traumáticos Cumulativos; Ocupações; Prevalência.

PREVALENCE OF RSI/WRMD IN BRAZILIAN'S PROFESSIONALS

ABSTRACT: Repetitive Strain Injuries (RSI) and / or Work-Related Musculoskeletal Disorder (WMSD) are work-related musculoskeletal disorders, which in Brazil have become the main group of health problems among occupational diseases. **Objective:** To relate the prevalence of RSI / WRMSD in Brazilian professionals. **Method:** Integrative review, carried out in the databases LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) and MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line) , from 1995 to 2020. **Results and Discussion:** The present study verified the scientific production for the years 1997 to 2020 regarding the prevalence of RSI / WRMSD in the following professions: elementary school teachers, dressmakers, typists, cart drivers, military policemen, nutrition service, metallurgical industry, nurses, hairdressers, physiotherapists, bank workers, dental surgeons, forest harvesting machine operators and supermarket chain workers. In these data, 2,686 individuals were analyzed and, according to the results obtained, an average prevalence of RSI / WRMS of 69.11% was observed. **Conclusion:** In the study, it was observed which professions have higher and lower prevalence of RSI / WRMSD. Thus, supermarket chain workers, elementary school teachers and physical therapists showed themselves at the top of the list. In contrast, military police and dentist surgeons were found to have lower prevalence. **KEYWORDS:** Cumulative Trauma Disorders; Occupations; Prevalence.

1 | INTRODUÇÃO

As Lesões por Esforços Repetitivos (LER) e/ou Distúrbio Osteomuscular Relacionada ao Trabalho (DORT) são afecções músculo-esqueléticas relacionadas com o trabalho, as quais se tornaram, no Brasil, o principal grupo de agravos à saúde entre as doenças ocupacionais. Estas são definidas como um conjunto de enfermidades que podem acometer tendões, sinóvias, músculos, nervos, fâscias, ligamentos, isolada ou associadamente, com ou sem degeneração de tecidos, atingindo principalmente os membros superiores, região escapular e pescoço (BRASIL, 2001; TRELHA et al., 2002).

Durante a década de 1990, houve um crescimento acelerado dos casos no Brasil, em especial, devido ao processo de reestruturação produtiva, que trouxe a precarização do trabalho, e ao reconhecimento social da LER, que se deu pela criação da Norma Técnica em 1991 (BRASIL, 1991). Ademais, a instrução normativa do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) usa a expressão LER/DORT para estabelecer o conceito da síndrome e declara que esta deriva tanto de movimentos repetitivos, quanto da permanência de segmentos do corpo em determinadas posições por tempo prolongado. Logo, o que antes parecia uma síndrome isolada, causada pela susceptibilidade do trabalhador exposto a riscos, tornou-se numa epidemia (BRASIL, 2003).

As LER/DORT apresentam certa complexidade por serem um fenômeno multifatorial (fatores biomecânicos, organizacionais e psicossociais) e multidimensional (dimensão individual, grupal e social) (MORAES & BASTOS, 2013). Nesse sentido, o Brasil enfrenta grandes dificuldades em solucionar esta patologia, pois além das dificuldades conceituais e etiológicas, ainda é uma das principais causas de afastamento por doença do trabalho no país, certamente porque o sintoma principal é a dor incapacitante (SATO; LACAZ; BERNARDO, 2006).

2 | MÉTODO

Para a elaboração desta revisão integrativa, foram seguidas estas etapas: identificação da questão da pesquisa, busca na literatura, categorização e avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento. A questão norteadora consistiu em “Qual a prevalência de LER/DORT nos profissionais brasileiros?” A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: LILACS e MEDLINE.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados no período de 1995 a 2020. A busca foi realizada no período de 10 de novembro de 2020 a 5 de dezembro de 2020.

Para a busca, foram utilizados os descritores controlados da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e da National Library of Medicine (NLM), Medical Subjects Headings (MeSH), combinados por meio do operador booleano AND: “Transtornos Traumáticos Cumulativos” e “Ocupações e ‘Prevalência’”. Foram considerados 15 trabalhos realizados no território brasileiro, mesmo que publicados em revistas internacionais.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo presente verificou a produção científica referente aos anos de 1997 a 2020 quanto a prevalência de LER/DORT nas seguintes profissões: professores, costureiras, digitadores, motoristas de carretas, bombeiros militares, serviço de nutrição, indústria metalúrgica, profissionais de enfermagem, cabelereiros, fisioterapeutas, bancários,

cirurgiões dentistas, operadores de máquina de colheita florestal e trabalhadores em redes de supermercados, profissionais da indústria metalúrgica, motoristas de carretas e operadores de checkout. Nesses dados foram analisados 2.846 indivíduos e de acordo com os resultados obtidos foi observado uma média de prevalência de LER/DORT de 71,5%.

A tabela 1 apresenta os resultados entrados no estudo, divididos pelas profissões analisadas em cada pesquisa e sua prevalência de LER/DORT.

AUTORES	POPULAÇÃO	AMOSTRA	PREVALÊNCIA DE LER/DORT	ANO
ISOSAKI et al.;	Serviço de nutrição	115	89%	2007
PICOLOTO & DA SILVEIRA	Indústria metalúrgica	301	75,2%	2008
RIBEIRO et al.	Profissionais de enfermagem	308	83,4%	2012
MUSSI	Cabelereiras	220	70,5%	2004
COSTA & SILVA	Fisioterapeutas	21	90,5%	2020
SCOPEL; OLIVEIRA; WEHRMEISTER	Bancários	355	27,6%	2012
PEREIRA et al.	Cirurgiões Dentistas	95	18,95%	2011
SILVA et al.	Operadores de máquina de colheita florestal	105	62,9%	2014
SILVA; PICASSO; ROSITO¹⁴	Trabalhadores em rede de supermercados	360	95,8%	2015
MANGO et al.¹⁵	Professores	126	91%	2017
OLIVEIRA et al.	Bombeiros Militares (operacional geral)	110	61,80%	2020
LIMA et al.	Costureiras	334	83,5%	2018
Barbosa et al.	Digitadores	40	87,5%	1997
SAPORITI et al.	Motoristas de Carretas	300	61,7%	2010
TRELHA et al.	Operadores de checkout	56	73,2%	2002

Tabela 1 – Artigos analisados pelo presente estudo e a prevalência de LER/DORT

Fonte: Próprio autor

Segundo dados apresentados pelo Ministério da Saúde no ano de 2018, observou-se que as dez ocupações que mais tiveram notificações foram: faxineiro (4,7%), operador de máquinas fixas (4,6%), alimentador de linha de produção (4,5%), cozinheiro geral (3,1%), montador de veículos (linha de montagem) (2,9%), empregado doméstico (2,9%), pedreiro (2,5%), operador de caixa (1,6%), soldador (1,2%) e motorista de caminhão (1,1%), mostrando dessa forma que a prevalência da doença é relativamente maior nos grupos que estão mais sujeitos ao trabalho manual diariamente (BRASIL, 2018).

Entre os anos analisados, foi observado uma quantidade maior de estudos entre os anos de 2012 a 2020, compondo 53,3% dos dados apresentados, tal fato pode ser explicado pelo grande avanço da tecnologia, principalmente no século XXI, que possibilitou maiores estudos e pesquisas relacionadas as doenças adquiridas no ambiente de trabalho. Nesse sentido foi observado uma maior prevalência de LER/DORT nas seguintes profissões: Trabalhadores em redes de supermercados (95,8%), professores (91%), fisioterapeutas (90,5%). Em relação aos trabalhadores em redes de supermercados, tal prevalência pode ser explicada com base na função exercida no local de serviço, já que a maior parte trabalha no setor frente de caixa, exercendo grande pressão na região lombar devido ao longo tempo em que o profissional passa sentado, dessa forma as principais queixas desse grupo são: lombalgia e cervicalgia.

Tal fato é encontrado em um estudo feito por Souza e Mazini Filho (2017) que mostram dados obtidos em um supermercado onde 73,33% dos operadores relataram que sentem dores durante a jornada de trabalho e, destes, 87,50% acreditam que as dores sejam causadas pelo trabalho. Já no caso dos professores, tal prevalência poderia ser explicada pela extensa carga horária da profissão, além de movimentos repetitivos como corrigir trabalhos e provas, escrever em quadro por longas horas por dia, dessa forma é exercida uma grande pressão nos punhos e nas mãos, o que explicaria a grande prevalência de LER/DORT nessa população. Um estudo realizado por Mango et al. Mostra as lesões e/ou alterações osteomusculares mais comuns no grupo dos professores, que são: a protrusão da cabeça e dos ombros, a hiperlordose cervical e lombar, a cervicobraquialgia, a lombociatalgia, as algias vertebrais, a bursite do ombro, a escoliose, as tendinopatias do punho e as síndromes compressivas do complexo punho-antebraço.

Foi observado que o ano de 2012 apresentou mais trabalhos a serem analisados do que os outros anos citados. Os dados referentes ao ano de 2012 mostram a prevalência nos profissionais de enfermagem (83,4%) e nos bancários (27,6%). Um fato interessante é que a prevalência nos bancários representa uma das menores dos dados apresentados.

Nesse sentido, outra profissão que apresentou uma das menores prevalências da doença foi a de cirurgião dentista (18,95%) de dados obtidos no ano de 2011, tal profissão apresenta a menor prevalência de LER/DORT quando comparada aos outros dados apresentados. Vale ressaltar que quando se comparada a prevalência da doença em cirurgiões dentistas (18,95%) com a prevalência nos trabalhadores em redes de supermercado (95,8%), observa-se uma diferença de aproximadamente 5 vezes mais. Um estudo realizado por Viegas e Almeida (2016), relatam que a maior parte do casos de LER/Dort (82%) ocorreu entre trabalhadores com carteira de trabalho registrada. Tal fato pode explicar a diferença de prevalência entre trabalhadores em redes de supermercado e cirurgiões dentistas, sendo que estes últimos atuam na em sua maioria como autônomos.

É interessante observar a diferença entre os dados obtidos em 1997, onde foi analisado a prevalência na profissão de digitadores (87,5%) e no ano de 2020, analisando

fisioterapeutas (90,5%), tal fato interessa, pois apesar de se tratar de anos distintos e profissões distintas, a prevalência ainda assim é alta nos dois anos, caracterizando as LER/DORT como uma síndrome prevalente e muito comum na área médica, mesmo não sendo uma síndrome relativamente recente. Essa alta prevalência da doença é um sinal preocupante já que segundo o Ministério da Saúde em 2018, cerca de 54% dos casos evoluíram para incapacidade temporária e 5,4% para incapacidade permanente parcial e apenas 1,7% evoluiu para cura.

4 | CONCLUSÃO

LER/DORT é uma síndrome prevalente e muito comum, mesmo não sendo uma síndrome recente. No estudo realizado, foram observadas quais profissões tem maiores e menores prevalências de LER/DORT. Assim, trabalhadores de redes de supermercados, professores do ensino fundamental e fisioterapeutas se mostraram no topo da lista. Em contrapartida, policiais militares e cirurgiões dentista se apresentaram com menores prevalências de LER/DORT. É importante ressaltar que essa síndrome pode estar presente em qualquer profissão, se intensificando de acordo com o modo de trabalho exercido e com a carga horária.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, E. B. et al. Lesões por esforços repetitivos em digitadores do Centro de Processamento de Dados do Banestado, Londrina, Paraná, Brasil. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 4, n. 2, p. 83-91, 1997.

BRASIL. Instrução Normativa INSS/DC nº 98 de 05 de dezembro de 2003. Atualização clínica das lesões por esforços repetitivos (LER) distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT). **Diário Oficial da União** 2003; 10 dez.

BRASIL. Ministério da Previdência Social. **L. E. R.: Lesões por Esforços Repetitivos. Normas técnicas para avaliação da incapacidade**. Brasília: INSS/CGSP; 1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico, tratamento, reabilitação, prevenção e fisiopatologia das LER/DORT**. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. Acessado em 19 de janeiro de 2020. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diag_tratamento_ler_dort.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas**. 2018. Acessado em 23 de janeiro de 2020. Disponível em : <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf>

COSTA, N. C. S.; SILVA, M.B. Prevalência de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho no profissional fisioterapeuta. **J Ciências Biomédicas e Saúde**, v. 5, n. p. 52–57. 2020.

DE OLIVEIRA, Eva Pereira et al. Sintomas osteomioarticulares em bombeiros militares do Distrito Federal. **Acta Fisiátrica**, v. 26, n. 4, 2019.

ISOSAKI, M. et al. Prevalência de sintomas osteomusculares entre trabalhadores de um Serviço de Nutrição Hospitalar em São Paulo, SP. **Rev Bras Saúde Ocup**, v. 36, n. 124, p. 238–246, 2011.

LIMA, R. P. Ocorrência de sintomas osteomusculares e fatores associados à profissão de costureira no município de Caruaru–PE, **Fisioterapia Brasil**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 309 - 315, jul. 2018.

MANGO, M. S. M. et al. Análise dos sintomas osteomusculares de professores do ensino fundamental em Matinhos (PR). **Fisioterapia em movimento**, v. 25, n. 4, 2017.

SILVA, E. P. et al. Prevalência de sintomas osteomusculares em operadores de máquina de colheita florestal. **Revista Árvore**, v. 38, n. 4, p. 739-745, 2014.

MORAES, P. W. T.; BASTOS, A. V. B. As LER/DORT e os fatores psicossociais. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 65, n. 1, p. 1-19, 2013.

MUSSI, G. Prevalência de Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (LER / DORT) em profissionais Cabeleireiras de Institutos de Beleza de dois distritos da cidade de São Paulo. **Saúde, Ética e Justiça**, v. 10, p. 54–55, 2005.

PEREIRA, A. S. et al. Estudo da prevalência de doenças ocupacionais em Cirurgiões-Dentistas de São José dos Campos. **Portal Metodista Odonto**, v. 19, n. 37, p. 7-14, 2011.

PICOLOTO, D.; DA SILVEIRA, E. Prevalência de sintomas osteomusculares e fatores associados em trabalhadores de uma indústria metalúrgica de Canoas - RS. **Cienc e Saude Coletiva**, v. 13, n. 2, p. 507–516, 2008.

RIBEIRO, N. F. et al. Prevalence of musculoskeletal disorders in nursing professionals. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 429–438, 2012.

SCOPEL, J.; OLIVEIRA, P. A. B; WEHRMEISTER, F. C.. LER/DORT na terceira década da reestruturação bancária: novos fatores associados?. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 875-885, 2012.

SAPORITI, A. F. et al. Dores osteomusculares e fatores associados em motoristas de carretas nas rodovias do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, 2010.

SATO, L., LACAZ, F. A. C., & BERNARDO, M. H. Psicologia e saúde do trabalhador: práticas e investigações na Saúde Pública de São Paulo. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 11, n. 3, p. 281-288, 2006

SILVA, M. B. PICASSO, C. L. M.; ROSITO, Mi. P.. Perfil epidemiológico de trabalhadores com transtornos musculoesqueléticos de uma empresa de supermercado. **Fisioterapia em movimento**, Curitiba, v. 28, n. 3, p. 573-581, setembro de 2015.

SOUZA, J. A. C; MAZINI FILHO, M. L.. Análise ergonômica dos movimentos e posturas dos operadores de checkout em um supermercado localizado na cidade de Cataguases, Minas Gerais. **Gest. Prod.**, São Carlos , v. 24, n. 1, p. 123-135, Apr. 2017.

TRELHA, C. S. et al. LER/DORT em operadores de checkout: um estudo de prevalência. **Salusvita, Bauru**, v. 21, n. 3, p. 87-95, 2002.

VIEGAS, L. R. R.; ALMEIDA, M. M. C. Perfil epidemiológico dos casos de LER/DORT entre trabalhadores da indústria no Brasil no período de 2007 a 2013. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 41, p. e22, dez. 2016.

Pseudomonas aeruginosa: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA, FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Stephanie de Almeida Alves

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/9028449051407731>

Francisco Cesar Barroso Barbosa

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/3251670003132829>

Ludimila Gomes Pinheiro

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/8737416947152482>

Guilherme Mendes Prado

Universidade Federal do Ceará-UFC/Campus
Sobral, Laboratório de Microbiologia (FAMED)
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/3060598615596696>

Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA),
Laboratório de Microbiologia, Campus da
Betânia
Sobral – CE
<http://lattes.cnpq.br/6218393513653184>

RESUMO: *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo oportunista, multidroga resistente, comumente

envolvido em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Esse microrganismo tem sido associado a uma ampla variedade de infecções, como pneumonias, infecções do trato urinário, queimaduras, infecções do sítio cirúrgico, fibroses císticas, infecções ósseas e articulares e infecções sistêmicas em indivíduos imunossuprimidos, as quais podem se agravar pela resistência desse patógeno a diversos antimicrobianos, incluindo os carbapenêmicos. Carbapenemases são betalactamases capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Essas enzimas são codificadas por genes que podem ser transferidos horizontalmente e que estão associados a determinantes de resistência de outras classes de antimicrobianos. Atualmente, a propagação de microrganismos produtores de carbapenemases, especialmente em bactérias Gram-negativas, como é o caso de *P. aeruginosa*, é um problema de saúde pública de grande importância e que deve ser investigado, a fim de controlar sua disseminação. Além dos diversos mecanismos de resistência detectados entre isolados de *P. aeruginosa*, este microrganismo pode produzir fatores de virulência que atuam aumentando o dano tecidual, causando morte celular, necrose e auxiliando as bactérias na evasão do sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para o estabelecimento e manutenção do processo infeccioso. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada da literatura sobre os principais mecanismos de resistência, fatores de virulência e o impacto clínico de *P. aeruginosa*, uma vez que a geração dessas informações poderá ser útil no

controle da disseminação desse patógeno multidroga resistente, implicando diretamente nos eixos de segurança do paciente e melhorando a qualidade da assistência.

PALAVRAS-CHAVE: Assistência à Saúde; Infecção Hospitalar; *Pseudomonas aeruginosa*; Resistência Bacteriana; Virulência.

Pseudomonas aeruginosa: ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS, VIRULENCE FACTORS AND ITS CLINICAL IMPACT

ABSTRACT: *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic, multidrug-resistant bacillus, commonly involved in Healthcare-Related Infections. This microorganism has been associated with a wide variety of infections, such as pneumonia, urinary tract infections, burns, surgical site infections, cystic fibrosis, bone and joint infections and systemic infections in immunosuppressed individuals, which can be aggravated by the resistance of this pathogen various antimicrobials, including carbapenems. Carbapenemases are beta-lactamases capable of hydrolyzing penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems. These enzymes are encoded by genes that can be transferred horizontally and that are associated with resistance determinants of other classes of antimicrobials. Currently, the spread of carbapenemase-producing microorganisms, especially in Gram-negative bacteria, such as *P. aeruginosa*, is a major public health problem that must be investigated in order to control its spread. In addition to the various resistance mechanisms detected among *P. aeruginosa* isolates, this microorganism can produce virulence factors that act by increasing tissue damage, causing cell death, necrosis and assisting bacteria in evading the host's immune system, contributing to the establishment and maintenance of the infectious process. Thus, the aim of this study was to carry out an updated review of the literature on the main resistance mechanisms, virulence factors and the clinical impact of *P. aeruginosa*, since the generation of this information may be useful in controlling the spread of this resistant multidrug pathogen, directly affecting the patient's safety axes and improving the quality of care.

KEYWORDS: Health Care; Cross Infection; *Pseudomonas aeruginosa*; Bacterial Resistance; Virulence.

1 | INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo, comumente envolvido em Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e que pode ser considerado um patógeno oportunista, uma vez que afeta pacientes imunocomprometidos (KIM *et al.*, 2016).

Esse microrganismo tem sido associado a uma ampla variedade de infecções, como, pneumonias, infecções do trato urinário, queimaduras, infecções do sítio cirúrgico, fibroses císticas, infecções ósseas e articulares e infecções sistêmicas em indivíduos imunossuprimidos, como pacientes portadores de HIV positivo, câncer e úlceras de leito (SADER *et al.*, 2017; RIQUENA *et al.*, 2020).

Uma capacidade notável de adquirir mais mecanismos de resistência a várias classes de agentes antimicrobianos é uma importante característica desse bacilo, sendo que as infecções causadas por espécimes multidroga resistentes (MDR) representam um

desafio para a terapêutica, estando associadas ao aumento das taxas de morbimortalidade, bem como aos custos de hospitalização (ARCA-SUARÉZ *et al.*, 2019).

Os carbapenêmicos são potentes betalactâmicos utilizados no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* MDR. No entanto, a produção de carbapenemases tem provocado o aumento das taxas de resistência a esses antimicrobianos, limitando o seu uso e reduzindo as opções de tratamento para essas enfermidades (BALEIRO-DE PAULA *et al.*, 2017).

Além dos diversos mecanismos de resistência detectados entre isolados de *P. aeruginosa*, este microrganismo pode produzir fatores de virulência, que atuam aumentando o dano tecidual, causando morte celular, necrose e auxiliando as bactérias a evadir ao reconhecimento do sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para o estabelecimento e manutenção do processo infeccioso (MORADALI *et al.*, 2017).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão atualizada da literatura sobre os principais mecanismos de resistência, fatores de virulência e o impacto clínico de *P. aeruginosa*, uma vez que a geração dessas informações poderá ser útil no controle da disseminação desse patógeno multidroga resistente, implicando diretamente nos eixos de segurança do paciente e melhorando a qualidade da assistência.

2 | REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria pertencente à família Pseudomonaceae, sendo considerada a espécie mais importante do gênero *Pseudomonas*. Caracteriza-se como um bacilo gram-negativo reto ou ligeiramente curvo, aeróbio estrito e não-fermentador de glicose, medindo em torno de 0,5-1,0 x 1,5 a 5 μm . Esse microrganismo é amplamente difundido no solo, na vegetação na matéria orgânica em decomposição, em animais e em ambientes aquáticos, podendo ocorrer como bactéria isolada ou em cadeias curtas, revelando mobilidade através de flagelo polar monotríqueo (HIRSH; TAM, 2010).

Esse patógeno é capaz de produzir quatro tipos de pigmentos: piocianina, pioverdina, piomelanina e piorrubina, sendo os dois primeiros os mais frequentes. Nenhum outro bacilo gram-negativo não fermentador produz piocianina, logo sua presença pode identificar a espécie. Somente cerca de 4% dos isolados de amostras clínicas não produzem piocianina, sendo chamadas de amostras apiocinogênicas (BROOKS *et al.*, 2014).

2.2 Relevância Clínica de *P. aeruginosa*

A infecção hospitalar é considerada um grave problema de Saúde Pública, gerando implicações sociais e econômicas. São consideradas o evento adverso mais comum das hospitalizações e têm ameaçado a segurança dos pacientes em todo o mundo (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014).

Dados do programa SENTRY de Vigilância de Resistência mostraram que no Brasil, *P. aeruginosa* foi o patógeno mais frequentemente isolado em pacientes com pneumonia hospitalar, a segunda causa mais frequente de infecção urinária e infecção de ferida cirúrgica e o sétimo patógeno mais comum em infecções da corrente sanguínea nos hospitais avaliados pelo programa. Foi, também, o segundo patógeno mais frequente em pacientes queimados. Em crianças e neonatos, essa bactéria tem sido relacionada como um importante causador de infecções graves, levando a diversas consequências como sepse, infecções do trato urinário, pneumonias associadas à ventilação, infecções de pele e mucosas e infecções respiratórias associadas à fibrose cística (RIQUENA *et al.*, 2020).

2.3 Resistência a antimicrobianos

A resistência das diversas espécies bacterianas aos antimicrobianos pode ser um problema hospitalar ou comunitário e pode ser um fenômeno genético ou não. Os fenômenos genéticos estão relacionados com a existência de genes ou elementos móveis (plasmídeos, transposons e integrons) presentes nos microrganismos, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos, impedindo a ação das drogas, sendo conhecidos como resistência adquirida (CHROMA; KOLAR, 2010).

Os carbapenêmicos são betalactâmicos de amplo espectro, com atividade bactericida no tratamento de infecções provocadas por isolados MDR de *P. aeruginosa*. Possuem considerável estabilidade diante da maioria das betalactamases, incluindo as β -lactamases de Espectro Ampliado (ESBL), por essa razão, são considerados fármacos de reserva, frequentemente empregados como último recurso no tratamento de infecções hospitalares causadas por bactérias Gram-negativas resistentes aos demais betalactâmicos ou a outros antibacterianos (CHUANG *et al.*, 2014).

A frequência de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos tem aumentado significativamente e como a indústria farmacêutica não tem lançado uma alternativa terapêutica com um espectro de atividade similar ou superior a esses fármacos, o atual prognóstico das infecções por bactérias MDR muitas vezes é desfavorável. Nesses casos, torna-se necessário lançar mão de medicamentos que possuem alta toxicidade como as polimixinas (polimixina B e colistina).

A disseminação de resistência aos carbapenêmicos ocorre devido à produção de enzimas carbapenemases. Essas diferentes enzimas estão muito relacionadas com organismos com perfil de resistência a múltiplas drogas, como é o caso de *P. aeruginosa*, que ao adquirirem uma carbapenemase, podem se tornar vetores de transmissão dessas enzimas a outros microrganismos, como algumas espécies da família *Enterobacteriaceae*.

Aproximadamente 27,0% de *P. aeruginosa* isoladas na América Latina são MDR (VEGA; DOWZIKHY, 2017). Notadamente, nesta região, foram observadas maiores taxas de resistência em relação aos demais continentes (GALES *et al.*, 2012). Além disso,

verificou-se que houve uma tendência global de aumento de resistência ao longo do tempo e que a distribuição se alterou entre as diversas regiões (LIU *et al.*, 2016). Ainda na América Latina, reportou-se, em média, 27,6% e 34,7% de isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao Imipenem e Meropenem, respectivamente. Mais recentemente, nesta mesma região, foram observadas elevadas taxas de resistência ao Meropenem (36,9%). No Brasil há relatos de taxas de resistência aos carbapenêmicos entre 22,9% e 45,8% (DE ALMEIDA SILVA *et al.*, 2017).

2.4 Mecanismos de Resistência

Dentre os mecanismos de resistência, o mais importante é a produção de enzimas betalactamases, no entanto, a resistência também pode ser ocasionada pela hiperexpressão de sistemas de efluxo, pela alteração da permeabilidade da membrana externa e pela síntese de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com baixa afinidade por β -lactâmicos. Em *P. aeruginosa*, todos esses mecanismos podem existir simultaneamente (STRATEVA; YORDANOV, 2009). Além disso, essa bactéria é intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos, como as cefalosporinas de primeira e segunda geração, macrolídeos, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetropim, clorafenicol, rifampicina e tigeciclina (XIA *et al.*, 2016). Os principais mecanismos de resistência de *P. aeruginosa* envolvem:

2.4.1 Perda de Porinas

Alguns antimicrobianos hidrofílicos, como beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas atravessam a membrana externa utilizando as porinas. Desta forma, modificações e/ou deficiência de porinas são associadas à diminuição da entrada destes agentes e, conseqüentemente, responsáveis pelo aumento da resistência antimicrobiana em *P. aeruginosa* (XIA *et al.*, 2016).

Em geral, os carbapenêmicos penetram na célula de *P. aeruginosa* através de porinas. A principal porina para entrada dos carbapenêmicos é a OprD, cuja inativação por mutações tem sido documentada como causadora de resistência ao Imipenem e, em menor escala, ao Meropenem. As mutações no gene oprD podem conduzir à inativação da OprD, com perda da porina na membrana externa, o que aumenta as concentrações inibitórias mínimas (CIMS) para os carbapenêmicos. Em *P. aeruginosa*, porém, a principal porina expressa é a OprF, que está associada à virulência deste patógeno, principalmente relacionada à adesão e reconhecimento de células do hospedeiro. Provavelmente, essa é a porina mais utilizada para penetração da maioria dos β -lactâmicos na célula bacteriana (NEVES *et al.*, 2011).

2.4.2 Sistemas de Efluxo

A habilidade de bombear antibióticos para fora das células é a forma mais comum de resistência à maioria das classes de antibióticos. Em *P. aeruginosa*, o efluxo ativo é

um importante mecanismo não enzimático de resistência aos β -lactâmicos (STRATEVA; YORDANOV, 2009). Além de antibióticos, biocidas e detergentes, essas bombas exportam diversas outras moléculas. Os genes que codificam bombas de efluxo localizados no cromossomo estão frequentemente relacionados à resistência intrínseca. A resistência adquirida pode ocorrer devido a mutação e amplificação dos genes que codificam transportadores multidrogas, alterando seu nível de expressão ou atividade; as mutações em genes específicos ou genes regulatórios globais, resultando em uma maior expressão desses transportadores; e transferência de genes entre bactérias, através de plasmídios ou transposons. Uma bomba de efluxo pode apresentar especificidade por um determinado substrato ou pode agir sobre uma ampla variedade de drogas, de forma que um único sistema de efluxo pode diminuir a suscetibilidade da célula a um amplo espectro de antimicrobianos, o que representa um dos principais problemas na Medicina (MOREIRA *et al.*, 2004).

Os sistemas de efluxo de maior relevância clínica em bactérias Gram-negativas são os da família RND, vários dos quais são expressos por *P. aeruginosa*. Dentre eles, MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexEMexF-OprN e MexX-MexY-OprM são determinantes significativos para a resistência a diversas drogas (MORITA *et al.*, 2006). Essas bombas são sistemas com três componentes. O primeiro componente é uma proteína localizada na membrana citoplasmática (MexB, MexD, MexF e MexY), que opera como uma bomba dependente de energia com ampla especificidade de substratos. O segundo componente é uma proteína de membrana externa, uma porina (OprM, OprJ e OprN). E a terceira proteína (MexA, MexC, MexE e MexX) se localiza no espaço periplasmático e liga as outras duas. A energia utilizada para o transporte pode ser proveniente da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) ou do gradiente eletroquímico de prótons (MOREIRA *et al.*, 2004).

2.4.3 *Betalactamases*

A produção de betalactamases é o mecanismo de resistência mais comum aos antibióticos betalactâmicos em bactérias Gram-negativas clinicamente importantes (BUSH; JACOBY, 2010).

A primeira betalactamase codificada por elemento genético móvel foi a enzima TEM-1. A sua localização em plasmídeos e transposons possibilitou a disseminação por transferência horizontal entre espécies de enterobactérias e *P. aeruginosa*. Da mesma forma, SHV-1 tornou-se mundialmente disseminada (SILVA; LICOPAN, 2012).

No entanto, com a introdução das cefalosporinas de espectro estendido na prática médica, em meados dos anos de 1980, tais como cefotaxima e ceftazidima, as ESBLs começaram a ser identificadas em amostras clínicas resistentes a esses antimicrobianos. Estas enzimas são capazes de hidrolisar antibióticos betalactâmicos de terceira e quarta geração, restando como opção terapêutica apenas os carbapenêmicos (DOI; PATERSON,

2007).

Atualmente, as ESBLs dos grupos CTX-M-2, CTX-M-15 são as mais prevalentes em território brasileiro, seguidas pelas variantes CTX-M-8, CTX-M-9 e CTX-M-59 (ROCHA *et al.*, 2016).

Já as carbapenemases são betalactamases com capacidades hidrolíticas versáteis. Apresentam a capacidade de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Essas enzimas são codificadas por genes que podem ser transferidos lateralmente e que estão associados a determinantes de resistência de outras classes de antimicrobianos (BIALVAEI *et al.*, 2015). Foram descritas pela primeira vez na década de 90 e passaram a ser notificadas todos os anos, com taxas crescentes. Essas diferentes enzimas estão muito relacionadas com organismos que possuem perfil de resistência a múltiplas drogas, como é o caso de *P. aeruginosa*.

Segundo a classificação proposta por Ambler, em 1980, as betalactamases foram agrupadas em quatro classes: A, B, C e D, de acordo com sua estrutura proteica primária. As betalactamases das classes A, C e D atuam por um mecanismo serino-dependente, ou seja, necessitam de um aminoácido serina em seu sítio ativo, enquanto que as betalactamases da classe B utilizam o íon zinco (Zn^{2+}) como cofator para sua atividade catalítica, sendo conhecidas por metalobetalactamases (BĂLĂȘOIU *et al.*, 2014).

A primeira metalobetalactamase (MbL) descrita em *P. aeruginosa* foi a IMP-1 (Imipenemase) em 1988 no Japão. As variantes de IMP parecem ser mais prevalentes na Ásia, sendo comumente encontradas em bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose. No entanto, já houve relatos da produção dessas enzimas por microrganismos pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (YAN *et al.*, 2001).

A MbL VIM-1 (Verona imipenemase) foi primeiramente descoberta em um isolado de *P. aeruginosa* em Verona, na Itália, em 1997, em seguida este gene foi detectado em um isolado de *Achromobacter xylosoxidans* recuperado no mesmo hospital. Desde então, foram descritas 51 variantes, das quais 27 foram reportadas em *P. aeruginosa*, geralmente associadas a infecções nosocomiais (BALERO DE PAULA *et al.*, 2017).

A segunda variante é a VIM-2, que foi isolada logo depois da VIM-1, de uma amostra de *P. aeruginosa*, na França. Atualmente, é considerada a variante mais predominante, já tendo sido relatada em várias regiões e em diferentes espécies bacterianas (CASTANHEIRA *et al.*, 2003).

O primeiro relato da MbL SPM-1 ocorreu no Brasil, em 1997, isolada do trato urinário de um paciente internado no Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Essa amostra bacteriana foi enviada ao programa SENTRY que, em parceria com o laboratório *Bristol Centre for Antimicrobial Research and Evaluation* (BCARE), da Universidade de Bristol, Inglaterra, caracterizou esse novo determinante de resistência (TOLEMAN *et al.*, 2002). O gene *bla*_{SPM-1}, que codifica a enzima SPM-1, parece estar especificamente relacionado à espécie *P. aeruginosa*, uma vez que, até então, não foi

detectado em outros microrganismos nosocomiais (GALES *et al.*, 2003).

A betalactamase GES (Guiana Extended-Spectrum β -lactamase) foi detectada pela primeira vez na França, em 1998, em um isolado de *K. pneumoniae*. Essa enzima, GES-1, conferia resistência às cefalosporinas de espectro estendido, além de Ácido Clavulânico, Tazobactam e Imipenem (POIREL *et al.*, 2000).

A enzima GES-1 já foi identificada na Argentina, Brasil, Portugal e Holanda em isolados clínicos de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Serratia marcescens* (PELLEGRINO *et al.*, 2006). Embora as enzimas da família GES inicialmente não fossem consideradas como carbapenemases, seus espectros hidrolíticos incluem carbapenêmicos e, por isso, são atualmente classificadas como carbapenemases (BEBRONE *et al.*, 2013).

2.5 Fatores de virulência

A capacidade de *P. aeruginosa* causar diversos tipos de infecções em diferentes grupos de indivíduos resulta da combinação da sua versatilidade metabólica com a resistência a antimicrobianos, seja ela intrínseca e/ou adquirida, com a capacidade de se adaptar à presença desses antibióticos, aliada ainda à possibilidade de produzir diferentes fatores de virulência, tais como a presença de endotoxinas, motilidade, pili, cápsulas e diversas exotoxinas (proteases, hemolisinas, lecitinases, elastases e DNAses) (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de infecções causadas por *P. aeruginosa* inicia-se com a alteração ou neutralização das defesas naturais do hospedeiro. Este processo é multifatorial e causado por uma variedade desses fatores que se desenvolvem ao longo das três fases da infecção: aderência e colonização, invasão local e disseminação sistêmica (STRATEVA; YORDANOV, 2009).

Há uma diversidade de fatores de virulência, podendo ser divididos em vários tipos, a depender da sua função no processo de infecção. As exotoxinas causam danos às células do hospedeiro; as modulinas desencadeiam respostas inflamatórias; algumas enzimas destroem os tecidos proporcionando nutrientes à bactéria ou atenuam as respostas imunológicas; as adesinas e estruturas de mobilidade, possuem importância na fixação às células do hospedeiro; as cápsulas, proporcionam proteção contra as defesas do hospedeiro e em alguns casos contribuem na aderência; produção de determinantes de evasão ao sistema do complemento; produção de pigmentos; a capacidade de formar biofilmes auxilia a bactéria a isolar-se dos mecanismos de defesa do hospedeiro e dos antibióticos (CASADEVALL; PIROFSKI, 2009).

Dentre os fatores de virulência de *P. aeruginosa* caracterizados como adesinas, estão as fímbrias, os flagelos e o alginato. Já os fatores que facilitam o rompimento da integridade epitelial incluem as elastases, protease alcalina, fosfolipase C, dentre outros. Estes também são responsáveis por degradar ou inativar importantes componentes do sistema imune. Os determinantes de virulência extracelular desta bactéria contribuem para

a citotoxicidade, necrose, invasão e disseminação (KHALIFA *et al.*, 2015).

Os operonfenazinas (*phzI* e *phzII*) e genes *phzH*, *phzM* e *phzS* codificam proteínas precursoras envolvidas na formação de três compostos fenazínicos secretados passivamente por *P. aeruginosa*: piocianina, 1-hidroxyfenazina, e fenazina-1-carboxamida, responsáveis pelo aumento do estresse oxidativo intracelular. Outros fatores de virulência são a exotoxina A (*exoA*), protease alcalina (*aprA*), exoenzima S, U e T (*exoS*, *exoU* e *exoT*), elastase e sialidase (FAZELI; MONTAZ, 2014).

Os lipopolissarídeos, por exemplo, são endotoxinas que compõem a membrana externa da parede celular de *P. aeruginosa*, podendo impedir a entrada de vários antibióticos na célula bacteriana. Outro exemplo são as culturas das amostras clínicas de pacientes com fibrose cística. Estas originam colônias mucóides de *P. aeruginosa* em consequência da superprodução de alginato, considerado um exopolissacarídeo (ZHANG *et al.*, 2018).

Uma metaloprotease de zinco chamada *lasB* tem uma atividade elastolítica no tecido humano e especialmente no tecido pulmonar. O gene chamado *nan1* codifica a sialidase, responsável pela adesão celular. Os fosfolipídios tensoativos contidos no pulmão podem ser hidrolisados por duas fosfolipases C, codificados por *plcH* e *plcN*. Acredita-se que uma neuraminidase extracelular desempenhe um papel importante na implantação dessa bactéria (ZHANG *et al.*, 2018).

A piocianina também é considerada um importante fator de virulência em *P. aeruginosa*. Esse pigmento desempenha efeitos tóxicos nos tecidos do hospedeiro, principalmente no epitélio respiratório. Estudos mostram que a biossíntese de piocianina é necessária para a virulência de *P. aeruginosa* em casos de sepse e pneumonia em modelos murinos. Além disso, foram detectadas elevadas concentrações deste pigmento em escarros de pacientes com fibrose cística (BROOKS *et al.*, 2014).

Contudo, a expressão de fatores de virulência pode variar de acordo com o sítio anatômico, progressão da doença, perfil de resistência dos isolados e tratamento das infecções. Além disso, a capacidade de formar biofilmes é um determinante crucial para a persistência e, portanto, propagação endêmica de *P. aeruginosa* no ambiente hospitalar. Formação de biofilme nativo, assim como a capacidade de formar biofilmes sob condições desfavoráveis, como a terapia antibiótica, parece ser vantajosa para sobrevivência e estabelecimento neste cenário (KAISER *et al.*, 2017).

3 | CONCLUSÃO

Portanto, os resultados desse estudo alertam para a notável capacidade da aquisição de mecanismos de resistência a várias classes de agentes antimicrobianos por *P. aeruginosa*, inclusive aos carbapenêmicos, tornando as infecções causadas por microrganismos multidroga resistentes um desafio para a terapêutica. Além disso, ressaltam a capacidade de expressar diversos fatores de virulência que contribuem para a

citotoxicidade, necrose, invasão e disseminação dessa bactéria, acarretando numa maior frequência de infecções relacionadas à assistência à saúde.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, S.E.; CAVALCANTE, R.D.E.S; PONCE, D.; FORTALEZA, C.M. Epidemiology of healthcare-associated infections among patients from a hemodialysis unit in southeastern Brazil. **Braz J Infect Dis.**, v. 18, p. 327-30, 2014.

ARCA-SUÁREZ, J.; FRAILE-RIBOT, P.; VÁZQUEZ-UCHA, J. C.; CABOT, G.; MARTÍNEZ-GUITIÁN, M.; LENCE, E.; BOU, G. Challenging antimicrobial susceptibility and evolution of resistance (OXA-681) during treatment of a long-term nosocomial infection caused by a *Pseudomonas aeruginosa* ST175 clone. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, n. 10, p. e01110-19, 2019.

BĂLĂȘOIU, M.; BĂLĂȘOIU, A.T.; MĂNESCU, R.; AVRAMESCU, C.; IONETE, O. *Pseudomonas aeruginosa* resistance phenotypes and phenotypic highlighting methods. **Curr Health Sci J.**, v. 40, p. 85-92, 2014.

BALASUBRAMANIAN, D.; SCHNEPER, L.; KUMARI, H.; MATHEE, K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. **Nucleic Acids Res.**, v. 41, p. 1-20, 2013.

BALERO DE PAULA, S.; CAYÔ, R.; STRELING, A.P.; SILVA NODARI, C.; PEREIRA MATOS, A.; ECHES PERUGINI, M.R.; GALES, A.C.; CARRARA-MARRONI, F.E.; YAMADA-OGATTA, S.F. Detection of blaVIM-7 in an extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate belonging to ST1284 in Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 89, p. 80-82, 2017.

BEBRONE, C.; BOGAERTS, P.; DELBRUCK, H.; BENNINK, S.; KUPPER, M.B.; DE CASTRO, R.R.; GLUPCZYNSKI, Y.; HOFFMANN, K.M. GES-18, a new carbapenemhydrolyzing GES-type β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* that contains Ile80 and Ser170 residues. **Antimicrob Agents Chemother.**, v.57, n.1, p.396-401, 2013.

BIALVAEI, A.; KAFIL, H. S.; LEYLABADLO, H. E.; ASGHARZADEH, M.; AGHAZADEH, M. Dissemination of carbapenemases producing Gram negative bacteria in the Middle East. **Irã J Microbiol.**, v. 7, n. 5, p. 226-246, 2015.

BROOKS, G.F.; CARROLL, K.C.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A.; MIETZNER, T.A. **Microbiologia Médica de Jawetz**, Melnick e Adelberg. 26 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2014, 872p.

BUSH, K.; JACOBY, G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 54, p. 969-76, 2010.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L-A. Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage–response framework. **J Water Health**, v. 7, n. S1, p. S2-S18, 2009.

CASTANHEIRA, M. *et al.* Characterisation of mobile elements carrying metallo- β -lactamase genes, blaIMP-1, blaIMP-16, blaSPM-1, blaVIM-2 from Latin American Medical Centres: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. C2-2023, p. 153, 2003.

CHROMA, M.; KOLAR, M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: Focus on extended spectrum β -lactamases. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky.**, v. 154, n. 4, p.289–296, 2010.

- CHUANG, Y. C.; SHENG, W. H.; LAUDERDALE, T. L.; LI, S. Y.; WANG, J. T.; CHEN, Y. C.; CHANG, S. C. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility and carbapenemase resistance determinants among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, v. 47, n. 4, p. 324- 332, 2014.
- DE ALMEIDA SILVA, K.C.F.; CALOMINO, M.A.; DEUTSCH, G.; DE CASTILHO, S.R.; DE PAULA, G.R.; ESPER, L.M.R.; TEIXEIRA, L.A. Molecular characterization of multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a burn center. *Burns*, v. 43, p. 137-43, 2017.
- DOI Y.; PATERSON D. L. Detection of plasmid-mediated class C beta-lactamases. *Int J Infect Dis.*, v. 11, n. 3, p. 191-7, 2007.
- FAZELI, N; MONTAZ, R. Virulence Gene Profiles of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Iranian Hospital Infections. *Iran Red Crescent Med J.*, v.16, n.10, p. 1-10, 2014.
- GALES, A.C.; MENEZES, L.C.; SILBERT, S.; SADER, H.S. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.*, v. 52; p. 699- 702, 2003.
- GALES, A.C.; CASTANHEIRA, M.; JONES, R.N.; SADER, H.S. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.*, v. 73, p. 354-60, 2012.
- HIRSCH, E.B.; TAM, V.H. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, v.10, n.4, p 441–515, 2010.
- KAISER, S.J.; MUTTERS, N.T.; DEROSA, A.; EWERS, C.; FRANK, U.; GÜNTHER, F. Determinants for persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals: interplay between resistance, virulence and biofilm formation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, v. 36, p. 243-35, 2017.
- KHALIFA, B.H.; MOISSENET, D.; THIEN, H; KHENDER, M. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. *Ann Biol Clin.*, v. 69, n.4, p 393-403, 2015.
- KIM, J.H; HYUNG, S.K.; JAE, M.L. Rapid Detection of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Harboring bla VIM-2, bla IMP-1 and bla OXA-23 Genes by Using Loop-Mediated Isothermal Amplification Methods. *Ann Lab Med.*, v.36, p.15-22, 2016.
- LIU, Y.Y.; WANG, Y., WALSH, T.R.; SPENCER, J.; DOI, Y.; TIAN, G., DONG, B; HUANG, X., YU L.F.; GU, D.; REN, H.; CHEN, X; LY, L.; HE, D.; ZHOU, H.; LIANG, Z.; LIU, J.H.; SHEN, J. Emergence of plasmid mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.*, v. 16, p. 161-168, 2016.
- MORADALI, M.F.; GHODS, S.; REHM, B.H. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol.*, v. 4, p. 39, 2017.
- MOREIRA, M.A.S; SOUZA, E.C., MORAES, C.A. Multidrug efflux systems in Gram-negative bacteria. *Braz J Microbiol.*, v. 35, p. 19-28, 2004.
- MORITA, Y.; CAO, L.; GOULD, VC; AVISON, M.B.; POOLE, K. D encodes a second repressor of the mexAB-oprM multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.*, v. 188, p.8649-8654, 2006.

NEVES, P.R.; MAMIZUKA, E.M.; LEVY, C.E.; LINCOPAN, N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 47, p. 409-420, 2011.

PELLEGRINO, F.L.; CASALI, N.; DOS SANTOS, K.R.; NOUÉR, S.A.; SCHEIDEGGER, E.M.; RILEY, L.W.; MOREIRA, B.M. *Pseudomonas aeruginosa* 106 epidemic strain carrying blaSPM metallo-beta-lactamase detected in Rio de Janeiro, Brazil. **J Chemother.**, v. 18, p. 151-6, 2006.

POIREL, L.; THOMAS, I.; NAAS, T.; KARIM, A.; NORDMANN, P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother.**, v.44, n.3, p.622-632, 2000.

RIQUENA, Barbara et al. Efetividade de um protocolo de tratamento de erradicação em fases de *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com fibrose cística no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 4, p. e20180294-e20180294, 2020.

ROCHA, F.R.; PINTO, V.P.T.; BARBOSA, F.C.B. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in Brazil: a systematic review. **Microbial Drug Resist.**, v. 22, n. 4, p. 301-311, 2016.

SADER, H.S.; HUBAND, M.D.; CASTANHEIRA, M.; FLAMM, R.K. *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 63, p. pii: e02252-16, 2017.

SILVA, K. C.; LINCOPAN, N. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Brazil: clinical impact and implications for agribusiness. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 91-99, 2012.

STRATEVA, T.; YORDANOV, D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. **J Med Microbiol.**, v. 58, p. 1133- 1148, 2009.

TOLEMAN, M.A.; SIMM, A.M.; MURPHY, T.A.; GALES, A.C.; BIEDENBACH, D.J.; JONES, R.N.; WALSH, T.R. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. **J Antimicrob Chemother.**, v. 50, p. 673-9, 2002.

VEGA, S.; DOWZICKY, M. J. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **Ann Clin Microbiol Antimicrob.**, v. 16, n. 1, p. 50, 2017.

YAN, J. J.; HSUEH, P. R.; KO, W. C.; LUH, K. T.; TSAI, S. H.; WU, H. M.; WU, J. J. Metallo- β -lactamases in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of VIM-2 enzyme. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 45, p. 2224-2228, 2001.

XIA, J.; GAO, J.; TANG, W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Biosci Trends.**, v. 10, p. 14-21, 2016.

ZHANG, A.; VEENSEMEYER, J.L.; HAUSER, A.R. Phosphatidylinositol 4,5- Bisphosphate-Dependent Oligomerization of the *Pseudomonas aeruginosa* Cytotoxin ExoU. **Infect Immun.**, v. 86, n. 1, p.1-19, 2018.

RELATO DE CASO: TUMOR DESMOIDE – PRINCIPAIS FATORES CONTRIBUINTES PARA SUA RECIDIVA

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 06/04/2021

Amanda Brentam Perencini

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 4792613365444956

Cristiane Mara Reis Rodrigues

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 9415119030933293

Tiago Abrão Querino dos Santos

Santa Casa de Misericórdia de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 0951394872791742

Ingrid de Salvi Coutinho

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 5322971038792073

Natália Tabah Tellini

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 4749029330114065

Marina Parzewski Moreti

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 5314315480722867

Denner Alves Cardoso

Universidade de Franca
Franca – São Paulo
ID Lattes: 9788510299094894

RESUMO: O tumor desmoide trata-se de uma neoplasia originada de células fibroblásticas teciduais e possui comportamento localmente agressivo, porém não se apresenta de caráter maligno, com baixa capacidade de gerar metástases e sua etiologia ainda não é tão bem compreendida. Portanto o objetivo deste relato é analisar os possíveis fatores que contribuíram para a recidiva do tumor desmoide, sendo este uma patologia rara. Relato de Caso: descrever um caso de tumor recidivado do tipo fibromatose localizado na parede torácica em um paciente de 59 anos. Realizou-se nova terapia cirúrgica, ressecando a área tumoral com margens de segurança e também um fragmento da região clavicular para biópsia, visto que a região era sugestiva de acometimento neoplásico. Após avaliação histopatológica em conjunto com a imuno-histoquímica foi possível afirmar tal acometimento na ressecção total da amostra, assim como nas margens da clavícula e vasos subclávios, sendo indicado assim outras terapias adjuvantes. Discussão: analisar todos os fatores etiológicos relacionados à suposta recidiva da neoplasia, tais como sexo, traumas prévios no local, idade de maior acometimento e fatores genéticos para identificar a real importância de cada um destes contribuintes. Conclusão: algumas particularidades foram levantadas referente à reincidência deste tumor, visto que não foi de encontro ao que já está comprovado cientificamente. Com isso, este caso apresenta uma raridade ainda maior e dificulta cada vez mais o diagnóstico da patologia. Portanto duas hipóteses foram sugeridas, sendo a não retirada total das células neoplásicas ou a não realização

da radioterapia adjuvante como parte do plano terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Fibromatose; Tratamento; Reincidência.

CASE REPORT: DESMOID TUMOR - MAIN FACTORS CONTRIBUTING TO ITS RELAPSE

ABSTRACT: The desmoid tumor is a neoplasm originating from tissue fibroblastic cells and has a locally aggressive behavior, but it is not malignant, with a low capacity to generate metastases and its etiology is not yet well understood. Therefore, the purpose of this report is to analyze the possible factors that contributed to the recurrence of the desmoid tumor, which is a rare pathology. Case Report: describe a case of a relapse tumor of the fibromatosis type located on the chest wall in a 59-year-old patient. New surgical therapy was performed resecting the tumor area, with safety margins, and a fragment of the clavicular region for biopsy, since the region was suggestive of neoplastic involvement. After histopathological evaluation together with immunohistochemistry, it was possible to affirm such involvement in the total resection of the sample, as well as in the margins of the clavicle and subclavian vessels, thus indicating other adjuvant therapies. Discussion: analyzing all the etiological factors related to the supposed recurrence of the neoplasm, such as sex, previous trauma at the local, age of greatest involvement and genetic factors, to identify the real importance of each of these contributors. Conclusion: some particularities were raised regarding the recurrence of this tumor, since it was not in line with what is already scientifically proven. As a result, this case is even rarer and makes it more difficult to diagnose the pathology. Therefore, two hypotheses have been suggested, namely the not total removal of neoplastic cells or not to perform adjuvant radiotherapy as part of the therapeutic plan.

KEYWORDS: Fibromatosis; Treatment; Recurrence.

1 | INTRODUÇÃO

A fibromatose ou o tumor desmoide é caracterizado por um tipo de proliferação fibroblástica, diferindo-se por seu crescimento infiltrativo tanto em tecidos superficiais quanto profundos. Apesar de seu caráter agressivo, não origina metástases regionais ou sistêmicas. (KUMAR, ABBAS e ASTER, 2013)

A fibromatose profunda predomina na parede abdominal, músculos do tronco/membros e interior do abdome. Expondo-se de maneira isolada ou múltipla pode haver associação com a síndrome de Gardner, Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e osteomas. Mutações nos genes APC ou da beta-catenina estão presentes na maioria desses tumores e tendem a crescer de maneira localmente agressiva, recidivando de forma frequente após excisão. (FILHO, ALVES, *et al.*, 2013)

Epidemiologicamente este tumor é considerado raro, ocorrendo em torno de 1,3 a 3,7 por milhão de casos por ano. A associação deste com o sexo feminino se faz presente em maior prevalência, podendo chegar a 3,5 vezes maior, sobretudo quando estas mulheres se apresentam em idade fértil e em uso de anticoncepcional. (NAGANO,

PASSOS e SANTANA, 2015)

Quanto à etiologia ainda não é possível esclarecê-la por completo, mas a célula considerada responsável por originar este tumor é o miofibroblasto. Para isso, consideram-se algumas teorias como fatores etiológicos principais, dentre elas: resposta inflamatória desproporcional a um traumatismo ou distensão muscular predispondo assim ao acúmulo de fibroblastos que leva à fibrose e posteriormente o surgimento do tumor e, além disso, um fator endócrino que se relaciona com a neoplasia representando outra hipótese. (VALEJO, TIEZZI e NAI, 2009)

Os pacientes portadores deste tipo de tumor geralmente apresentam um quadro clínico indolor associado a uma massa de crescimento variável, lento ou até mesmo acelerado. Além disso, em alguns casos, são comuns também períodos em que há parada do crescimento.

A histopatologia é a principal forma de diagnóstico deste tumor. A alteração presente é a infiltração da fibromatose no tecido muscular com muitos fascículos de tecido fibroso denso e também rico em colágeno. (Figura 1) Ademais, pode-se associar à imuno-histoquímica que contribui para a confirmação da enfermidade através de alguns marcadores positivos, como por exemplo, a beta-catenina. (FILHO, ALVES, *et al.*, 2013)

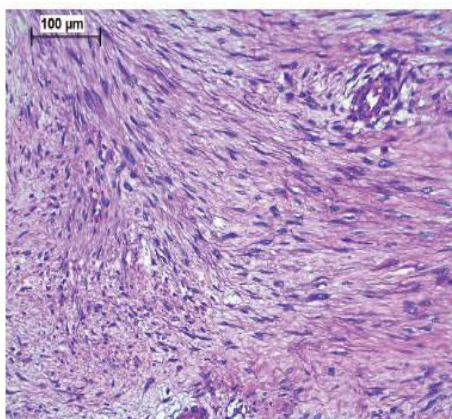


Figura 1. Tecido fibroso denso infiltrativo.

FONTE: (FILHO, ALVES, *et al.*, 2013)

Embora a histopatologia seja primordial, é preciso também outros exames para avaliar a relação entre o tumor e estruturas vizinhas, os mais utilizados são a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a fim de sugerir os limites de ressecção.

Para tratamento desta enfermidade existem algumas opções variadas, dentre as quais estão: ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, anti-inflamatórios e terapia

hormonal. Mas, apesar das diversas formas a cirurgia ainda continua sendo o padrão-ouro, devendo-se associar na maioria das vezes a outros tipos, pois quando realizada de forma isolada apresenta altas taxas de recidiva, as quais podem chegar até a 77%. (NAGANO, PASSOS e SANTANA, 2015)

A explicação para esses altos índices se deve ao caráter agressivo do tumor e invasão de tecidos subjacentes, o que dificulta a ressecção completa e com margem cirúrgica insatisfatória.

Tendo em vista a raridade da patologia em questão e suas altas chances de recorrência, o objetivo deste trabalho é analisar os possíveis fatores que contribuíram para a recidiva deste tumor no paciente relatado.

2 | RELATO DE CASO

Este trabalho foi submetido ao comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 40876420.3.0000.5495 e aprovado em 29 de Março de 2021.

N.J.S., 59 anos, masculino com histórico de cirurgia para remoção de tumor desmoide de tórax há seis anos, apresentou nova lesão de mesma localização. Apesar de tamanha extensão do tumor, o paciente não relatava dor em região topográfica e negava redução de expansibilidade torácica.

A tomografia computadorizada contrastada de tórax evidenciou nódulo sólido na parede anterior à direita, superiormente no subcutâneo, anterior ao peitoral, homogênea e parcialmente delimitada, medindo 5,1 cm por 3,6 cm em seus maiores eixos e com realce após contraste. Constatou-se costectomia do 2º e 3º arcos costais à direita, configurando parênquima pulmonar homogêneo além de mediastino centrado sem indícios da patologia, aorta torácica em topografia habitual, índice cardiotorácico nos limites padrões e seios costofrênicos livres.

Após recidiva da tumoração no mesmo local, o paciente foi submetido a uma nova toracotomia, sendo a peça operatória ressecada em monobloco (Figura 2) e também uma biópsia da clavícula a qual se aparentava suspeita. (Figura 3).

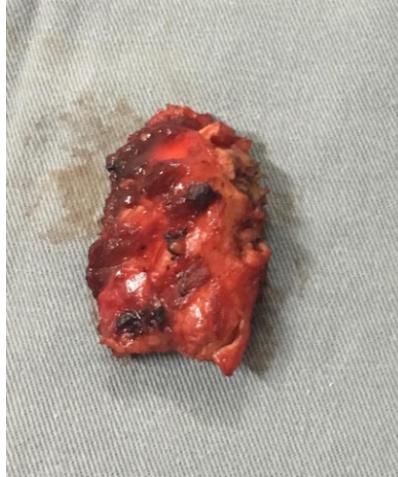


Figura 2: Peça tumoral ressecada
FONTE: Elaborado pelo Autor

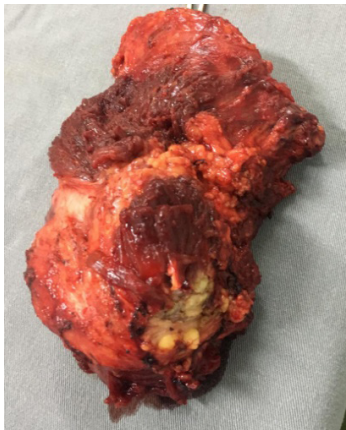


Figura 3: Área marginal suspeita claviclar.
FONTE: Elaborado pelo Autor

A histopatologia apresentou neoplasia do tecido muscular infiltrado por lesão mesenquimal formada por células alongadas com atipias leves a moderadas, dispostas em fascículos e bordas infiltrativas, porém não houve relatos de áreas necrosadas. Ademais o perfil imuno-histoquímico também foi avaliado e como resultado da amostra também favoreceu o diagnóstico de fibromatose.

Além disso, a ressecção da lesão junto à clavícula também demonstrou margens cirúrgicas focalmente acometidas, assim como os vasos subclávios, compatíveis ao tumor desmoide, por esta razão, estes não foram ressecados, sendo assim complementado por

radioterapia em sua conduta. Felizmente, as margens de veia cefálica e músculo peitoral menor também avaliadas não demonstraram comprometimento neoplásico.

3 | DISCUSSÃO

Ao correlacionar o caso exposto neste relato com a literatura já existente a etiopatogenia da lesão permanece complexa e as teorias existentes são motivos de grandes discussões. O fator traumático prévio ao surgimento do tumor é controverso e de difícil avaliação, porém muitos autores citam e sugerem-no como fator relacionado ao início do tumor, sendo inexistente qualquer forma de trauma prévio local no paciente em questão.

Com relação à faixa etária, estudos mostram maior predominância na segunda, terceira e quarta década de vida, se opondo a este caso, apresentando-se próximo à sexta década de vida. Quanto ao sexo, houve divergência da maioria dos trabalhos já expostos, em que o sexo feminino é o mais acometido. Sendo assim, não há um fator externo ou ambiental concreto que explique seu início ou recidiva.

Uma das hipóteses para o aparecimento deste tumor está ligada ao caráter genético já exposto, como por exemplo, mutações no gene APC ou também na beta-catenina, apesar do paciente negar antecedentes pessoais e familiares de outras doenças relacionadas (PAF e síndrome de Gardner). Além do mais, o local de aparecimento do tumor mostra-se equivalente aos casos já citados na literatura, sendo a musculatura do tórax uma das mais acometidas.

A clínica apresentada pelo paciente é totalmente inespecífica e assim deixa o diagnóstico cada vez mais difícil e tardio. A dor local associada ao crescimento da massa tumoral não é critério sensível e específico, pois 1/3 dos tumores benignos apresentam dor e 50% dos malignos são assintomáticos, sendo este ponto divergente, em que se tem um tumor benigno, mas não apresenta dor local, pois esta se relaciona com o grau de invasão tumoral aos tecidos adjacentes.

Foi realizada uma tomografia para identificar os limites a serem ressecados do tumor no primeiro episódio de aparecimento, porém não acompanhado de radioterapia pós-cirúrgica, fator este que contribui, fortemente, para a recidiva desta tumoração, ou até mesmo a retirada incompleta do tumor, deixando resquícios de células neoplásicas que continuaram sua proliferação estendendo-se até a formação de uma nova massa e assim invadindo também tecidos vizinhos.

A partir daí, além do tratamento cirúrgico deste tumor recidivado foi adicionado ao plano terapêutico algumas sessões de radioterapia como complemento, sendo já comprovada a associação de ambos os métodos concomitantemente para maior resolução do quadro e chance de cura. A escolha desta terapia deve ser individualizada, sendo neste caso optado por 30 aplicações de 56Gy, referência cientificamente indicada em casos grosseiros do tumor. (SALVAJOLI, SOUHAMI e FARIA, 2013)

Ademais, outro aspecto de relevância para a realização da radioterapia adjuvante foi o quadro morfológico compatível com fibromatose na lesão junto à clavícula que foi retirada e enviada à biópsia.

4 | CONCLUSÃO

Portanto, ao concluir este trabalho foi possível determinar algumas peculiaridades relevantes deste tumor, os quais foram encontrados em casos já estudados cientificamente que não estavam de acordo com os dados do relato aqui apresentado, mostrando assim uma raridade ainda maior e dificultando cada vez mais o diagnóstico da patologia.

Ademais, foram listados fatores contribuintes para a recidiva da neoplasia em questão, falando a favor principalmente do componente genético como mutações específicas já descritas e também associação com o tratamento anterior, possivelmente não eficaz, podendo apresentar duas vertentes, as células neoplásicas não foram totalmente retiradas ou a não realização da radioterapia adjuvante como parte do plano terapêutico possibilitou a reincidência de células tumorais proliferativas.

REFERÊNCIAS

FILHO, A. F. D. S. et al. **Fibromatose Agressiva (tumor desmóide) associada ao implante mamário: Uma revisão da literatura e apresentação de tres novos casos.** Revista Brasileira de cirurgia Plástica., Agosto 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia Básica - Robbins.** 9ª edição. ed. Rio de Janeiro : Elsevier , 2013.

LINO, A. D. R. **Uma revisão sobre Tumores Desmóides.** Manual de Oncologia Clínica do Brasil, Outubro 2013.

NAGANO, S. Y.; PASSOS, R. M. M.; SANTANA, M. C. **TUMOR DESMÓIDE – UMA REVISÃO DE LITERATURA.** Sociedade de Patologia do Tocantins, v. 2, 2015.

OLIVEIRA, A. F. et al. **Tumor Demóide de parede torácica recidivado.** HU revista, Out-Dez 2010.

SALVAJOLI, J. V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S. L. **RADIOTERAPIA EM ONCOLOGIA.** 2ª edição. ed. São Paulo : Atheneu, 2013.

SANDRI, R.; GROSSI, J. V. **Tumor Desmóide: Panorama Geral e tratamentos.** ACTA MÉDICA, v. 39, 2018.

VALEJO, F. A. M.; TIEZZI, D. G.; NAI, G. A. **Tumor desmoide abdômino-pélvico.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 31, n. 1, Janeiro 2009.

YAZAKI, C. M. et al. **Fibromatose Extra-abdominal.** Revista Brasileira de Ortopedia, Novembro 1997.

TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA BILABIADA COM CURATIVO A VÁCUO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA

Data de aceite: 03/05/2021

Hannah Rodrigues Fernandes

Marcell Araújo Franco

Mariana Gabriella Correia Viana

Alessandrino Terceiro de Oliveira

APRESENTAÇÃO DO CASO

L.C.L.S, 33 anos, previamente hígido, vítima de trauma por colisão carro x moto em abril de 2018, sofrendo fratura fechada de fêmur esquerdo e disjunção da sínfise púbica. Realizada laparotomia exploradora apresentando achados como lesão em bexiga e corpo cavernoso sendo realizada cistorrafia, cistostomia e aposição de dreno de sucção. Ademais, houve piora do quadro clínico, fazendo-se necessário a realização de uma nova laparotomia exploradora, na qual foi evidenciada deiscência de sutura de bexiga, avulsão íleo-cecal com conteúdo entérico na cavidade abdominal, sendo, então, realizado então uma nova cistorrafia, cistostomia e ileostomia com peritoneostomia. Foram realizadas outras reabordagens da peritoneostomia e decidido por não abordar a fratura de fêmur e bacia devido ao risco de infecção. Neste interim, paciente teve alta no intuito de descolonização em

outubro de 2018 e foi reinternado em fevereiro de 2019 para reconstrução do trânsito intestinal (anastomose íleo-transverso) com hernioplastia incisional. Em março deste mesmo ano, houve uma deiscência de incisão da laparotomia com evisceração de conteúdo abdominal, sendo necessária uma nova abordagem para revisão da peritoneostomia e drenagem de abscesso no espaço de Retzius, retirada de pontos e de coágulos com lavagem das alças. Foi encontrado nesta última reabordagem duas fístulas de delgado labiadas. Colocado então uma bolsa com sistema fechado para fístula que drenava 600ml de conteúdo entérico no início de junho e passou a drenar 200ml no início de julho. Com essa diminuição de drenagem da fístula, foi realizado a troca da bolsa de sistema fechado por um curativo a vácuo, no início de julho. Paciente evoluiu com melhora e diminuição da fístula após o curativo a vácuo. Ademais, paciente encontra-se em dieta líquida restrita, passou a evacuar via retal e houve diminuição importante da fístula com aumento importante de tecido de granulação na área ao redor da fistula.

DISCUSSÃO

Fístulas enterocutâneas são complicações temidas em cirurgias abdominais extensas devido a sua morbimortalidade e sua dificuldade de tratamento conservador.

A terapia a vácuo chega como uma possibilidade de tratamento conservador para este tipo de complicação pós-operatória, com o intuito de ter um tratamento rápido evitando a espoliação do paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por mais que o tratamento de fistulas labiadas seja ainda um campo duvidoso na medicina, o método de curativo a vácuo, seja este por via endoscopia ou com curativo externamente, vem se mostrando um tratamento promissor e eficaz, fazendo-se necessário acompanhamento e mais experiências com este tipo de tratamento.

PRESENTATION OF THE CASE

L.C.L.S, 33 years old, previously healthy, victim of trauma by car x motorcycle collision in April 2018, suffering a closed fracture of the left femur and disjunction of the pubic symphysis. An exploratory laparotomy was performed, presenting findings such as a bladder and cavernous body lesion, with cystography, cystostomy and suction drain apposition. In addition, the clinical condition worsened, making it necessary to perform a new exploratory laparotomy, in which bladder suture dehiscence, ileocecal avulsion with enteric content in the abdominal cavity was evidenced, and then a new cistorrhaphy was performed., cystostomy and ileostomy with peritoneostomy. Other peritoneostomy re-approaches were made and it was decided not to address the fracture of the femur and pelvis due to the risk of infection. In the meantime, the patient was discharged in order to decolonize in October 2018 and was readmitted in February 2019 for intestinal transit reconstruction (ileo-transverse anastomosis) with incisional hernioplasty. In March of that same year, there was a laparotomy incision dehiscence with evisceration of abdominal contents, requiring a new approach to review the peritoneostomy and abscess drainage in the Retzius space, removing stitches and clots with washing of the loops. In this last re-approach, two labial fistulas were found. Then, a closed system bag was placed for the fistula that drained 600ml of enteric content in the beginning of June and started to drain 200ml in the beginning of July. With this decrease in drainage of the fistula, the closed system bag was replaced by a vacuum dressing in early July. The patient evolved with improvement and reduction of the fistula after the vacuum dressing. In addition, the patient is on a restricted liquid diet, started to evacuate rectally and there was a significant decrease in the fistula with a significant increase in granulation tissue in the area around the fistula.

DISCUSSION

Enterocutaneous fistulas are complications feared in extensive abdominal surgeries due to their morbidity and mortality and their difficulty in conservative treatment. Vacuum

therapy arrives as a possibility of conservative treatment for this type of postoperative complication, in order to have a quick treatment avoiding spoliation of the patient.

FINAL CONSIDERATIONS

As much as the treatment of labial fistulas is still a questionable field in medicine, the vacuum dressing method, whether by endoscopy or with an external dressing, has shown to be a promising and effective treatment, making it necessary to follow up and more experiences. with this type of treatment.

CAPÍTULO 26

UTILIZAÇÃO DE GEL DE GLICOSE NO TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL

Data de aceite: 03/05/2021

Data de submissão: 01/02/2021

Lara Dias de Azevedo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto
<http://lattes.cnpq.br/8017817590589329>

Raphael Del Roio Liberatore Junior

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto
<http://lattes.cnpq.br/5671161301952669>

RESUMO: A hipoglicemia neonatal não é um acontecimento incomum e deve ser tratada com imediatismo, já que pode causar injúria cerebral e um prejuízo irreversível no desenvolvimento neurológico a longo prazo. Um dos tratamentos para essa complicação é o gel de glicose, administrado via oral ao recém-nascido. O presente estudo teve como objetivo testar a operacionalidade e a segurança da utilização do gel de glicose para a correção da hipoglicemia neonatal. Foram eleitos para participar do estudo recém-nascidos a termo, nascidos no Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, com fatores de risco para hipoglicemia: pequenos para a idade gestacional, grandes para a idade gestacional e filhos de mães diabéticas (diabetes gestacional, tipo 1 ou tipo 2). Nos casos em que os bebês apresentaram hipoglicemia assintomática durante as primeiras

24 horas de vida, foi administrado o gel de glicose em suas bocas na dose de 200mg por quilo de peso de glicose por um profissional da saúde previamente treinado. Novas medidas de glicemia foram realizadas de 15 em 15 minutos após a ingestão do gel, até completar 1 hora (4x). Os recém-nascidos que apresentaram hipoglicemia sintomática não puderam fazer parte do estudo e foi seguido o protocolo do hospital. A amostra total foi de quatro recém-nascidos. Logo após a ingestão do gel de glicose, as glicemias de todos os participantes aumentaram. Até então, o gel de glicose tem sido de fácil utilização pela equipe médica e de enfermagem e pode ser considerado como tratamento seguro da hipoglicemia neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: Hipoglicemia neonatal. Tratamento. Gel de glicose.

USE OF GLUCOSE GEL IN THE TREATMENT OF NEONATAL HYPOGLYCEMIA

ABSTRACT: Neonatal hypoglycemia is not an uncommon event and should be treated immediately, as it can cause brain damage and irreversible damage to neurological development in the long term. One of the treatments for this complication is the glucose gel, administered orally to the newborn. This study aimed to test the operability and safety of using glucose gel to correct neonatal hypoglycemia. Newborns born at term, at the Obstetric Center of Hospital das Clínicas in Ribeirão Preto, with risk factors for hypoglycemia: small for gestational age (SGA), large for gestational age (LGA) and children

of diabetic mothers (gestational diabetes , type 1 or type 2), were chosen to participate in the study. In cases where babies had asymptomatic hypoglycemia during the first 24 hours of life, glucose gel was administered to their mouths at a dose of 200mg per kilogram of weight by a previously trained health professional. New blood glucose measurements were taken every 15 minutes after ingesting the gel, until completing 1 hour (4x). Newborns who had symptomatic hypoglycemia could not be part of the study and the hospital protocol was followed. The total sample consisted of four newborns. Shortly after ingesting the glucose gel, the blood glucose levels of all participants increased. Until then, the glucose gel has been easy to use by the medical and nursing staff and can be considered as a safe treatment for neonatal hypoglycemia.

KEYWORDS: Neonatal hypoglycemia. Treatment. Glucose gel.

1 | INTRODUÇÃO

A hipoglicemia neonatal pode ser conceituada como a baixa concentração de glicose sanguínea em recém-nascidos, porém existe ainda muita controvérsia sobre o nível glicêmico limite considerado normal (WESTON et al., 2016; ROZANCE, 2014). A maioria dos autores sugere 47mg/dL (SBP, 2014).

É relatado que a hipoglicemia neonatal afeta de 5% a 15% de bebês recém-nascidos saudáveis e também é comum em países pobres (HARRIS et al. 2013; SBP, 2014; RAWAT et al., 2016).

Não é um acontecimento incomum (ROZANCE; HAY, 2010), já que o bebê, que antes recebia suprimento energético continuamente pelo cordão umbilical no útero, tem a necessidade de se adaptar fisiologicamente após o parto (SBP, 2014). Os níveis de glicose fetal dependem do suprimento materno de glicose e da transferência placentária, com um valor normal acima de 50 mg/dL (BENNET et al., 2016).

A glicogenólise e a gliconeogênese protegem a criança contra a hipoglicemia nas primeiras horas de vida, utilizando glicogênio e aminoácidos musculares, piruvato, lactato e glicerol para a produção hepática de glicose (ROZANCE; HAY, 2010). Além disso, alguns hormônios são fundamentais para o aumento da glicemia, pois são contrarreguladores da ação da insulina (SBP, 2014). São eles a adrenalina, o cortisol, o GH e o glucagon, que estimulam também a lipólise, podendo os ácidos graxos livres serem utilizados como substrato energético muscular ou oxidados em corpos cetônicos no fígado para servirem como substrato energético.

Os filhos de mães diabéticas e obesas, os grandes e pequenos para idade gestacional e os prematuros apresentam maior risco para hipoglicemia, por isso necessitam de acompanhamento e devem ser monitorados constantemente. Se a dosagem plasmática de glicemia do recém-nascido estiver abaixo do parâmetro citado, é importante que haja imediata intervenção terapêutica e investigação do motivo da hipoglicemia, pelo fato de a glicose ser a principal fonte de energia do sistema nervoso central, lembrando que nesta fase da vida, a demanda energética é muito alta. A glicemia baixa pode causar injúria

cerebral e um prejuízo irreversível no desenvolvimento neurológico a longo prazo (COORS et al., 2018; WESTON et al., 2016).

São sintomas de hipoglicemia irritabilidade, tremores, choro estridente, hipotermia, convulsões, letargia, sucção débil e recusa ao alimento, apneia e até coma (HARRIS et al., 2013; SBP, 2014). A investigação laboratorial deve ser iniciada durante o atendimento da crise hipoglicêmica neonatal, com obtenção de amostras de sangue e urina, a fim de diagnosticar e tratar o problema (ROZANCE; HAY, 2010). A hipoglicemia pode ser ocasionada tanto pelo processo adaptativo do recém-nascido ao estado de jejum temporário, quanto por hiperinsulinemia e deficiência de hormônios hiperglicemiantes (CPS, 2004; ROZANCE, 2014).

Tratando-se da hipoglicemia neonatal sintomática, enquanto não é descoberto o seu motivo, é importante que haja uma terapia imediata para minimizar seus possíveis danos e futuros novos episódios. Os tratamentos mais comumente utilizados são a suplementação alimentar com fórmula infantil (WISE, 2016) e o soro glicosado, em que é injetada no bebê uma quantidade de 200mg/dL de solução de dextrose a 10% em água, na velocidade de 6–8 mg/min/kg (ROZANCE; HAY, 2010; SBP, 2014). Caso os episódios de hipoglicemia ainda persistam com a infusão de glicose contínua, são utilizadas drogas coadjuvantes para o tratamento. Hormônios hiperglicemiantes, como os glicocorticóides e o glucagon podem ser administrados (SBP, 2014; CPS, 2004; WESTON et al., 2016), assim como o diazóxido e octreotide, os quais inibem a secreção de insulina. (estratégia terapêutica habitual) (ROZANCE; HAY, 2010; SBP, 2014; CPS, 2004).

Recém - nascidos hipoglicêmicos que são tratados do modo convencional geralmente necessitam de fórmulas infantis para se alimentar, pelo fato de permanecerem longe da mãe. Nessas condições, a amamentação é prejudicada (ROZANCE; HAY, 2010). Além disso, é um método invasivo e de custo elevado, pois requer a internação do paciente na UTIN por hipoglicemia (HARRIS et al., 2013).

Outra opção de tratamento da hipoglicemia neonatal pouco utilizada é o gel de glicose na concentração de 40% (HARRIS et al., 2013; COORS et al., 2018; WESTON et al., 2016; RAWAT et al., 2016; TER et al., 2018), oferecido por via oral ao recém-nascido. Estudo realizado na Nova Zelândia utilizando o gel de dextrose (HARRIS et al., 2013) mostrou que os bebês hipoglicêmicos tratados com o gel necessitaram menos do uso de fórmulas alimentares e receberam menos intervenção clínica adicional e, portanto, gastaram menos tempo separados de seus pais. Foi reduzida, também, a admissão de bebês na UTIN por hipoglicemia. Trata-se um método não invasivo, de fácil administração, de baixo custo e permite à criança permanecer junto à mãe, sem que haja necessidade do recebimento de glicose intravenosa (HARRIS et al., 2013; WESTON et al., 2016; RAWAT et al., 2016; BENNET et al., 2016). Dessa forma, a amamentação não é prejudicada. Além disso, o gel pode ser produzido na farmácia do hospital e é estável à temperatura ambiente (HARRIS et al., 2013). A dose ideal da glicose em gel a ser utilizada é 200mg/kg, a mesma

encontrada no soro glicosado (HARRIS et al., 2013; COORS et al., 2018; WESTON et al., 2016; RAWAT et al., 2016).

O tratamento com gel de glicose foi previamente associado a um efeito depressor na alimentação subsequente quando utilizada uma dose de 400mg/kg. Porém, Weston et al. (2017) comprovou que o tratamento de bebês hipoglicêmicos com 200mg/kg de gel de glicose não deprime a alimentação subsequente e pode, inclusive, melhorar a qualidade da amamentação.

O gel de glicose, além de ser utilizado para tratar a hipoglicemia neonatal, também pode prevenir este acontecimento. Segundo Hegarty et al. (2016) e Chandrasekharan e Lakshminrusimha (2017), uma única dose de 200mg/kg de gel de glicose bucal a 40% pode reduzir a incidência de hipoglicemia em recém-nascidos com risco para hipoglicemia.

Não há nenhum estudo recente que define uma estratégia ideal para diagnosticar e tratar adequadamente a hipoglicemia neonatal, por isso são necessárias mais pesquisas sobre o assunto (CHANDRASEKHARAN; LAKSHMINRUSIMHA, 2017; HEGARTY et al., 2016). Não há evidências suficientes também de que o gel de glicose via oral reduz as taxas de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e o comprometimento do neurodesenvolvimento (HEGARTY et al., 2016). No entanto, considerando informações publicadas recentemente, deve-se considerar o gel de glicose como parte de um protocolo de tratamento para hipoglicemia neonatal (ROZANCE; HAY, 2016).

Para o tratamento de hipoglicemia neonatal com gel de glicose, é importante que o gel utilizado seja específico para neonatos, dispensados em frascos de dose unitária, com concentração padronizada de glicose e sem substâncias químicas que não são recomendadas para uso de recém-nascidos (SOLIMANO et al., 2019).

Desta forma, propusemos testar a utilização de gel de glicose desenvolvido em nosso meio para tratamento de hipoglicemia em RNs de risco para hipoglicemia.

1.1 Justificativa

Recém-nascidos hipoglicêmicos que são tratados com gel de glicose via oral necessitam menos de fórmulas infantis para se alimentar, pelo fato de tal tratamento permitir que a mãe e o bebê permaneçam juntos. Nessas condições, além de a criança não se desvincular da mãe, a ansiedade materna é reduzida e, com isso, o estabelecimento da amamentação no período pós-natal inicial não é prejudicado (ROZANCE; HAY, 2010; HARRIS et al., 2013).

O aleitamento materno exclusivo durante primeiros 6 meses de vida é de extrema importância, pois protege o bebê de diarreia, infecções de ouvido, infecções do trato respiratório e gastrointestinal, asma, dermatite atópica, alergias alimentares, doença celíaca, diabetes tipos 1 e 2, leucemia, linfoma, síndrome da morte súbita do bebê e obesidade mais tarde na vida. Além disso, há diversos benefícios para a mãe, como involução uterina mais rápida, diminuição da perda sanguínea pós-parto, diminuição do risco de depressão pós-

parto, diabetes mellitus tipo 2, artrite reumatóide, doença cardiovascular e cânceres de mama e ovário (BENNET et al., 2016).

Foi demonstrado que bebês amamentados apresentam maiores concentrações sanguíneas de cetonas durante a primeira semana de vida quando comparados a bebês alimentados com fórmula e especula-se que as cetonas possam fornecer neuroproteção relativa aos bebês amamentados (HARDING et al., 2017).

A administração do gel de glicose é extremamente simples, por se tratar de uma intervenção via oral. Além disso, é um método não invasivo, que pode reduzir a necessidade de internação do paciente na UTIN por hipoglicemia, assim como as quantidades de intervenções clínicas adicionais (HARRIS et al., 2013; TER et al., 2017).

O gel de glicose apresenta baixo custo e, por serem menos frequentes as internações de bebês com o seu uso para tratamento de hipoglicemia neonatal, os hospitais têm menos gastos quando admitem o gel para aumentar a glicemia de seus pacientes recém nascidos. Glasgow et al. (2018) avaliou os custos do gel de glicose como tratamento para hipoglicemia neonatal e concluiu que seu uso reduz os custos hospitalares no manejo dessa intercorrência.

O gel de glicose do nosso estudo foi desenvolvido em parceria com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto, na concentração de 40%, e, posteriormente, utilizado pelos recém-nascidos hipoglicêmicos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

É um estudo pioneiro no Brasil e o gel de glicose pode, posteriormente, ser fabricado dentro da farmácia do hospital.

1.2 Objetivo primário

O estudo teve como objetivo testar a operacionalidade e segurança da utilização do gel de glicose para a correção da hipoglicemia neonatal.

1.3 Objetivo secundário

Os objetivos secundários do estudo foram: verificar se a utilização do gel de glicose foi corretamente compreendida pela equipe médica e de enfermagem, determinar o tempo de elevação da glicemia após a administração do gel de glicose, verificar o desencadeamento de alterações gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia) após a administração do gel de glicose e determinar a ocorrência de reações alérgicas ou intolerância após a administração do gel de glicose.

1.4 Metodologia

1.4.1 Participantes

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital

da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no parecer de número 3.219.807.

Foram eleitos para participar do estudo recém-nascidos com fatores de risco para hipoglicemia: pequenos para a idade gestacional, grandes para a idade gestacional e filhos de mães diabéticas (diabetes gestacional, tipo 1 ou tipo 2).

O diagnóstico de diabetes foi feito segundo consenso dos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2017).

Não puderam fazer parte do estudo recém nascidos prematuros, bebês com anomalias congênitas ou distúrbios hiperinsulinêmicos, os que foram transferidos para a UTIN ou UCIN antes da primeira alimentação e os que receberam soro glicosado sem alimentação.

Se os bebês escolhidos, após o nascimento, não apresentaram hipoglicemia sintomática, foi então administrado o gel de glicose na dose de 200 mg por quilo de peso, por um profissional da saúde previamente treinado.

Por ser um estudo piloto observacional, foi definida amostra de conveniência de 10 recém nascidos.

As gestantes identificadas como suscetíveis a darem origem a bebês elegíveis para o experimento foram abordadas por um pesquisador capacitado para a coleta de dados e aquelas que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram eleitos recém-nascidos a termo (≥ 37 semanas de gestação), com até 24 horas de vida.

O peso ao nascer foi avaliado segundo a idade gestacional para determinação de adequação, segundo a INTERGROWTH-21st. (INTERGROWTH-21st. Newborn Size - Tables & Graphs. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/newborn-size-birth/>>)

1.4.2 Preparação do gel

Para o nosso estudo, foi desenvolvido, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto, gel polimérico contendo 40% de glicose utilizando: carboximetilcelulose (CMC), hidroxietilcelulose (HEC) e hidroximetilpropilcelulose (HPMC).

1.4.3 Procedimentos

Os recém-nascidos de risco para desenvolver hipoglicemia neonatal, foram acompanhados segundo protocolo do serviço de neonatologia com medidas de glicemias capilares nos tempos de 60 minutos após o nascimento e depois a cada 3 horas, até completarem 24 horas de vida, totalizando 8 medidas.

Os bebês que apresentaram hipoglicemia sintomática foram imediatamente excluídos do protocolo de pesquisa e adequadamente tratados pela equipe da neonatologia.

Se não apresentaram hipoglicemia sintomática, foi então administrado o gel de

glicose na dose de 200 mg por quilo de peso, por um profissional da saúde previamente treinado. A mucosa da gengiva do bebê foi seca com gaze esterilizada e depois o gel foi esfregado na mucosa lateral da boca pelo profissional em uso de luva estéril.

Novas medidas da glicemia capilar foram realizadas a cada 15 minutos após a administração do gel, durante 1 hora, totalizando 4 medidas. Depois disso, foi seguido o protocolo da neonatologia do hospital, que consiste em fazer o dextro a cada 3 horas em bebês com risco para hipoglicemia durante as primeiras 24 horas de vida.

Caso o resultado da glicemia capilar de alguma criança apresentasse redução do valor inicial 30 minutos após a administração do gel de glicose ou não se elevasse acima de 45 mg/dl em até 1 hora após a administração do gel de glicose, os recém nascidos seriam excluídos do protocolo e seria seguida a rotina de tratamento do serviço.

Todo o restante dos cuidados na neonatologia não foi alterado. Foi desencorajada a oferta de fórmula infantil ou qualquer líquido açucarado aos participantes.

2 | RESULTADOS PARCIAIS

Foram identificadas e contatadas 136 mães que possivelmente dariam à luz filhos hipoglicêmicos. Apenas duas não aceitaram fazer parte do estudo, o restante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A grande maioria das crianças não apresentou glicemia abaixo do normal. Algumas apresentaram hipoglicemia sintomática ou outra complicação que as excluiu do estudo, outras nasceram e não tinham fatores de risco para hipoglicemia, como ser PIG ou GIG e não precisaram fazer controle de dextro. Sendo assim, a amostra total de recém-nascidos hipoglicêmicos que foi tratada com gel de glicose foi de 5, com média de peso ao nascer de 3268 gramas (2380-4010), média de comprimento de 48,1 centímetros (44-51) e média de 38 semanas gestacionais e 1 dia (37-39) quando nasceram. A maior parte da amostra, 60% , era do sexo feminino (3) e 40% sexo masculino (2), assim como 60% nasceu de parto normal (3) e 40% de parto cesárea (2). Todos tiveram aumento da glicemia após a utilização do gel de glicose. Além disso, o primeiro bebê foi considerado Pequeno para a Idade Gestacional (PIG), o segundo e o quinto eram filhos de mães diabéticas gestacionais insulino-dependentes, o terceiro era filho de mãe diabética gestacional tratada com dieta controlada e o quarto era filho de mãe diabética insulino-dependente e Grande para a Idade Gestacional (GIG). Todos os dados encontram-se na Tabela 1.

3 | DISCUSSÃO

Segundo o protocolo da pediatria do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, é considerada hipoglicêmica a criança que apresenta glicemia abaixo de 40mg/dL até 6 horas de vida. Passado esse tempo do nascimento, o valor limite considerado normal é de 45mg/dL.

A escolha da metodologia do presente estudo foi baseada na primeira pesquisa que mostrou que o gel de glicose bucal é um tratamento seguro e eficaz para o controle da hipoglicemia neonatal, o Sugar Babies Study, realizado entre 2008 e 2010 na Nova Zelândia (HARRIS et al., 2013). Assim como seus autores, utilizamos o gel de glicose na concentração de 40% de glicose, na dose de 200mg/kg de glicose para corrigir a hipoglicemia de bebês a termo e assintomáticos.

A coleta realizada, até então, trouxe o resultado já esperado: o aumento da glicemia dos recém-nascidos logo após a administração do gel de glicose. Não houve o desencadeamento de alterações gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia, e a ocorrência de reações alérgicas ou intolerância após a administração do gel de glicose em nenhum dos casos.

	1	2	3	4	5
Idade da mãe (anos)	22	36	37	27	33
Estado civil da mãe	Solteira	Casada	Divorciada	Solteira	Solteira
Número de gestações	5	1	2	1	3
Tipo de parto	Normal	Cesárea	Normal	Cesárea	Normal
Idade gestacional	38s + 5d	39s	37s	38s + 5d	37s + 3d
Peso (g)	2380	3320	3540	4010	3090
Comprimento (cm)	44	50	47,5	51	48
Idade quando hipoglicemia (horas)	1	1	10	23	1
Sexo	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino
Cor	Mulato	Branco	Mulato	Branco	Branco
Critério de inclusão utilizado	PIG	Mãe DMG (insulinodependente)	Mãe DMG	Mãe DMG + GIG	Mãe DMG (insulinodependente)
Hipoglicemia (mg/dL)	39	39	38	42	38
Glicemia 15 min pós gel	46	71	46	41	41
Glicemia 30 min pós gel	60	69	44	45	56
Glicemia 45 min pós gel	59	69	49	55	50
Glicemia 60 min pós gel	63	75	47	52	73

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; PIP: Pequeno para a Idade Gestacional; GIG: Grande para a Idade Gestacional; s: semanas; d: dias; g: gramas; cm: centímetros; mg: miligramas; dL: decilitros

TABELA 1 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Fonte: do autor.

No presente estudo, a maioria das crianças hipoglicêmicas que foi tratada com o gel de glicose era filha de mãe diabética gestacional (80%), com média de peso ao nascer de 3268 gramas e com idades maternas entre 27 e 37 anos, média de 31 anos. No Sugar

Babies Study (HARRIS et al., 2013), aproximadamente 40% das crianças do grupo que ingeriu o gel de glicose também eram filhas de mães diabéticas, com média de peso de 3091 gramas e com mães com média de idade de 29 anos. Além disso, no mesmo estudo, 62% das crianças nasceram de parto normal, enquanto no nosso, 60%.

Esta pesquisa é pioneira no Brasil e muito inovadora, já que nenhum hospital do país utiliza o gel de glicose como protocolo de tratamento da hipoglicemia neonatal. Além disso, o gel foi produzido em nosso meio, pelos nossos colaboradores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP e, se começar a ser utilizado como tratamento de hipoglicemia neonatal no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, poderá ser fabricado na própria farmácia do hospital. Pelos benefícios que esse tipo de tratamento proporciona, essa pesquisa apresenta extrema importância para a ciência no Brasil.

Alguns estudos sobre o gel de glicose (COORS et al., 2018; TER et al., 2017; STANZO; DESAI; CHIRUVOLU, 2020), fizeram o uso de produtos industrializados prontos saborizados e com diversos aditivos, o que não é ideal para o consumo de recém-nascidos (SOLIMANO et al., 2019). O Insta-Glucose (Valeant Pharmaceuticals North America LLC, Bridgewater, New Jersey), por exemplo, contém 77% de carboidratos e seus ingredientes são glicose líquida, água purificada, aroma de cereja artificial, bem como metilparabeno, sorbato de potássio, benzoato de sódio e propilparabeno, que são comumente usados como conservantes de alimentos. Já o Glutose 15 (Paddock Laboratories, Minneapolis, Minnesota), apesar de conter 40% de glicose, assim como o gel utilizado no presente estudo, contém aroma artificial de limão ou uva, ácido cítrico mono-hidratado, água, glicerina, metilparabeno, sorbato de potássio, propilparabeno, carboximetilcelulose e nitrato de sódio. Além disso, os fabricantes não especificam a quantidade exata de glicose no produto.

Coors et al. (2018) utilizou o gel de glicose na dose de 200mg/kg em estudo com recém-nascidos em risco de hipoglicemia e concluiu que o gel usado de maneira profilática não reduz a hipoglicemia neonatal transitória ou as admissões na UTIN por hipoglicemia. O gel de glicose utilizado foi Insta-Glucose, que possui 77% de carboidratos (glicose, dextrinas e maltose), o que foi um fator limitante do estudo. Já Chandrasekharan e Lakshminrusimha (2017), em estudo duplo-cego randomizado, mostraram que a incidência de hipoglicemia foi baixa em bebês que receberam profilaticamente diferentes doses de gel de glicose a 40%, inclusive uma dose única de 200 mg/kg, quando comparados com o grupo que recebeu placebo (redução de 18%). Não houve diferença na taxa de admissão em UTIN entre os grupos tratados com diferentes doses de gel de glicose e as taxas de amamentação não foram diferentes.

Segundo a Diretriz Nacional Sueca para Prevenção e Tratamento de Hipoglicemia Neonatal em Recém-nascidos com Idade Gestacional ≥ 35 Semanas, “devido às evidências atualmente conflitantes sobre o uso profilático de gel de dextrose, esta estratégia não pode ser geralmente recomendada”, porém ela recomenda o uso do gel de glicose a 40% na dose

de 200mg/kg para o tratamento dessa complicação, independente do nível de glicemia da criança. (WACKERNAGEL et al., 2020)

Gregory et al. (2020) estudou os impactos do tratamento de hipoglicemia neonatal com o gel de glicose. 649 bebês foram tratados com o gel de glicose e, quando comparados com o grupo controle, uma proporção menor de bebês necessitou de glicose intravenosa para o tratamento dessa complicação. Além disso, a alimentação com fórmula em conjunto com o uso do gel foi associada a uma probabilidade menor de hipoglicemia recorrente. Sendo assim, o estudo concluiu que o gel de glicose é uma ferramenta eficaz no tratamento de hipoglicemia neonatal.

Dois estudos avaliaram a eficácia e os efeitos do uso de gel de glicose na concentração de 40% e dose de 200mg/kg no tratamento da hipoglicemia neonatal. Ambos utilizaram o Glutose 15 (Paddock Laboratories, Inc., Minneapolis, MN) e tiveram grupo controle. Stanzo, Desai e Chiruvolu (2020) observaram que o tratamento da hipoglicemia neonatal com o gel de glicose não teve efeitos significativos na taxa de amamentação exclusiva após a alta dos bebês ou em internações em UTIN de recém-nascidos com risco de hipoglicemia neonatal entre os diferentes grupos. Em contrapartida, Ter et al. (2017) concluiu que o gel é eficaz no manejo da hipoglicemia neonatal e reduz a internação em UTIN e, conseqüentemente, a separação mãe-bebê.

Glasgow et al. (2018, 2020) analisou o custo da utilização do gel de glicose como prevenção e como tratamento da hipoglicemia e concluiu que o produto é vantajoso quando comparado ao tratamento convencional, pois diminui os gastos do sistema de saúde relacionados à hipoglicemia.

Burakevych et al. (2019) mostrou que o tratamento da hipoglicemia neonatal com gel de glicose ou fórmula isoladamente levou ao aumento das concentrações de glicose, enquanto apenas a amamentação não. No entanto, a amamentação foi associada à diminuição da necessidade de um segundo tratamento para hipoglicemia.

É possível perceber algumas limitações que ocorreram em estudos já existentes sobre a utilização do gel de glicose para o tratamento de hipoglicemia neonatal, como o recrutamento dos pacientes em um único centro (BOURQUE; ROZANCE, 2017). Suas populações incluíam taxas extremamente altas de amamentação, que podem não ser as mesmas para outras populações e não mencionavam a inclusão de bebês que receberam leite materno doador, o que está se tornando cada vez mais comum. Outros desfechos de interesse não são mencionados, como a duração da permanência dos bebês finalmente admitidos na UTIN e o grau de falha do tratamento. Além disso, os estudos de referência citados com frequência podem ter sido enviesados por práticas de manejo que não são mais consideradas padrão, como infusão materna de glicose durante o parto e atraso na introdução da alimentação (HARDING et al., 2017).

O presente estudo teve algumas limitações. Não foi possível cumprir o cronograma de execução de pesquisa pré-determinado devido à pandemia pelo novo coronavírus, a

qual nos fez adiar o início da coleta de dados. Como consequência, temos apenas 50% da amostra prevista pelo projeto de pesquisa. Além disso, menos crianças nasceram no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto nessa época, por motivo desconhecido, portanto houve também menos casos de hipoglicemia neonatal. Outra limitação é o fato de não termos um grupo controle para fazer comparações.

A pesquisa da revisão bibliográfica foi feita pelo Pubmed, utilizando as palavras-chave *hypoglycemia*, *hypoglycaemia*, *glucose*, *gel* e *treatment*.

4 | CONCLUSÃO

Até então, o gel de glicose tem sido de fácil utilização pela equipe médica e de enfermagem do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, foi bem tolerado e não está associado com efeitos adversos. Pode ser considerado como tratamento seguro da hipoglicemia neonatal nas primeiras 24 horas de vida. Futuros estudos devem incluir pré-termos tardios e um grupo controle.

A literatura nos mostra muitos benefícios quando se trata da utilização do gel de glicose no tratamento da hipoglicemia neonatal, porém ainda são necessários mais estudos acerca desse tema, já que ainda não há evidências suficientes de que esse tratamento diminui a admissão de bebês na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e o comprometimento do desenvolvimento neurológico. Os resultados de pesquisas sobre o gel de glicose ainda são bastante controversos.

REFERÊNCIAS

BEARDSALL, K. et al. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, [s.l.], v. 90, n. 4, p. F307-F310, jul. 2005.

BENNET, C. et al. Implementing a protocol using glucose gel to treat neonatal hypoglycemia. **Nursing for Women's Health**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 64-74, fev./mar. 2016.

BOURQUE, S. L.; ROZANCE, P. J. Does dextrose gel prevent treatment failure in infants with neonatal hypoglycaemia?. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 106, n. 7, p. 1201, jul. 2017.

BURAKEVYCH, N. et al. Factors influencing glycaemic stability after neonatal hypoglycaemia and relationship to neurodevelopmental outcome. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 9, n. 8132, mai. 2019.

CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. **Paediatrics & Child Health**, [s.l.], v. 9, n. 10, p. 723-740, dez. 2004.

CHANDRASEKHARAN, P.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Single dose of prophylactic oral dextrose gel reduces neonatal hypoglycaemia. **Evidence-Based Medicine**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 62, abr. 2017.

COORS, S. M. et al. Prophylactic Dextrose Gel Does Not Prevent Neonatal Hypoglycemia: A Quasi-Experimental Pilot Study. **The Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 198, p. 156-161, mar. 2018.

GLASGOW, M. J.; EDLIN, R.; HARDING, J. E. Cost-Utility Analysis of Prophylactic Dextrose Gel vs Standard Care for Neonatal Hypoglycemia in At-Risk Infants. **The Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 226, p. 80-86.e1, nov. 2020.

GLASGOW, M. J. et al. Cost analysis of treating neonatal hypoglycemia with dextrose gel. **The Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 198, p. 151-155.e1, jul. 2018.

GREGORY, K. et al. Incorporating dextrose gel and feeding in the treatment of neonatal hypoglycaemia. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, [s.l.], v. 105, n. 1, p. 45-49, 2020.

HARDING, J. E. et al. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. **Early Human Development**, [s.l.], v. 104, p. 51-56, jan. 2017.

HARRIS, D. L. et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 382, n. 9910, p. 2077-2083, dez. 2013.

HEGARTY, J. E. et al. Prophylactic oral dextrose gel for newborn babies at risk of neonatal hypoglycaemia: a randomised controlled dose-finding trial (the pre-hPOD study). **PLoS medicine**, [s.l.], v. 13, n. 10, e1002155, out. 2016.

INTERGROWTH-21st. **Newborn Size - Tables & Graphs**. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/newborn-size-birth/>>. Acesso em: 15 jun. 2019.

RAWAT, M. et al. Oral dextrose gel reduces the need for intravenous dextrose therapy in neonatal hypoglycemia. **Biomedicine Hub**, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 1-9, dez. 2016.

ROZANCE, P. J.; HAY, W. W., JR. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold?. **Early Human Development**, [s.l.], v. 86, n. 5, p. 275-280, mai. 2010.

_____. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. **Maternal Health, Neonatology and Perinatology**. [s.l.], v. 2, p. 3, mai. 2016.

ROZANCE, P. J. Update on neonatal hypoglycemia. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 45-50, fev. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Diretrizes SBP - Hipoglicemia no período neonatal**. 2014. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/diretrizessbp-hipoglicemia2014.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2018.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE NEONATOLOGIA (SPN). **Consenso Clínico - Hipoglicemia Neonatal**. 2013. Disponível em: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2013-Hipoglicemia_neonatal.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2018.

SOLIMANO, A. et al. Dextrose gels for neonatal transitional hypoglycemia: What are we giving our babies?. **Paediatrics & Child Health**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 115-118, mai. 2019.

STANZO, K.; DESAI, S.; CHIRUVOLU, A. Effects of dextrose gel in newborns at risk for neonatal hypoglycemia in a baby-friendly hospital. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, [s.l.], v. 49, n. 1, p. 55-64, jan. 2020.

TER, M. et al. Implementation of dextrose gel in the management of neonatal hypoglycaemia. **Journal of Paediatrics and Child Health**, [s.l.], v. 53, n. 4, p. 408-411, abr. 2017.

WACKERNAGEL, D. et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 1, p. 31-44, jul. 2020.

WESTON, P. J. et al. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 5, n. CD011027, mai. 2016.

WESTON, P. J.; HARRIS, D. L.; HARDING, J. E. Dextrose gel treatment does not impair subsequent feeding. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, [s.l.], v. 102, n. 6, p. F539-F541, nov. 2017.

WISE, J. Oral dextrose gel may cut incidence of neonatal hypoglycaemia. **BMJ**, [s.l.], v. 355, p. i5759, out. 2016.

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

Abuso sexual 40, 44, 47, 48, 49, 50

Amazonas 23, 81, 126, 127, 131, 208, 209, 210, 219, 221

Asma 23, 27, 29, 33, 34, 36, 91, 111, 258

Assistência de enfermagem 115, 137, 138, 139

Atendimento pré-hospitalar 137, 138, 139, 140

Atividade física 64, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 166, 168

B

Biópsia 11, 57, 58, 59, 60, 61, 69, 70, 74, 245, 248, 251

C

Câncer 10, 16, 18, 23, 27, 29, 31, 35, 36, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68, 83, 84, 85, 95, 99, 100, 111, 234

Células-tronco 1, 3, 5, 6

Complicações 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 58, 70, 76, 109, 157, 168, 181, 182, 184, 200, 203, 252

Corpo caloso 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170

D

Diagnóstico 11, 19, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 60, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 77, 79, 83, 119, 120, 124, 125, 131, 135, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 205, 206, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 223, 230, 245, 247, 249, 250, 251, 260

Dismenorreia 69, 70, 73

Dor pélvica 69, 70, 73, 74, 76, 79

E

Emergência 138, 139, 223

Epidemiologia 12, 51, 53, 71, 142, 150, 153, 154, 155, 184, 187, 205, 207, 210, 217, 219

Epilepsia 164, 165, 168, 169

Estupro 40, 42, 44, 48

F

Fatores de risco 10, 12, 13, 15, 16, 18, 64, 66, 68, 83, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 144, 193, 206, 218, 221, 224, 255, 260, 261

Fibromatose 245, 246, 247, 249, 251

Fluido amniótico 1, 6

G

Gel de glicose 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265

H

Hepatite B 53, 54, 55, 56, 127, 128, 131, 132, 134, 172

Hepatite D 126, 127, 131, 132, 133, 134

Hipoglicemia neonatal 255, 256, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266

I

Imunoglobulinas 23, 24, 26, 28

Incidência 42, 53, 54, 55, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 103, 104, 106, 107, 108, 112, 113, 114, 133, 153, 154, 165, 178, 179, 180, 183, 185, 212, 217, 223, 258, 263

Infertilidade 69, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 80

Irisina 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125

L

Leishmaniose visceral 153, 154, 155, 156, 158, 162, 163

Lesão por pressão 102, 103, 104, 105, 108, 112, 113

Lipoma 164, 165, 166, 167, 169, 170

M

Mal de Alzheimer 116, 117, 118, 119, 124

Membrana amniótica 1

Miogênese 1

P

Pacientes 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 32, 33, 34, 53, 54, 59, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 83, 85, 91, 95, 96, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 157, 160, 161, 168, 169, 172, 174, 175, 176, 194, 197, 198, 199, 202, 203, 206, 210, 211, 219, 221, 223, 224, 234, 235, 236, 241, 247, 259, 264

Prevenção 26, 53, 56, 68, 104, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 153, 154, 155, 162, 177, 179, 183, 185, 186, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 206, 214, 217, 230, 263, 264

Psiquiatria 164

Psoríase 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 32

R

Reincidência 217, 245, 246, 251

Resistência bacteriana 179, 234

S

SARS-CoV-2 23, 24, 35, 36, 39

Saúde 10, 12, 13, 21, 39, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 65, 66, 68, 69, 70, 77, 79, 81, 83, 84, 85, 88, 89, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 135, 138, 139, 140, 152, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 166, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 187, 191, 192, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 242, 255, 260, 261, 264, 268

Saúde pública 39, 53, 54, 66, 126, 127, 135, 163, 171, 177, 180, 186, 201, 206, 217, 218, 231, 233, 235, 268

T

Tecido adiposo 1, 3, 5, 117, 121, 122

Terapia-alvo 23

Tratamento 2, 10, 12, 16, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 57, 58, 59, 66, 69, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 89, 108, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 123, 124, 125, 133, 135, 153, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 199, 201, 205, 206, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 223, 224, 230, 235, 236, 241, 244, 246, 247, 250, 251, 252, 253, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265

Trato gastrointestinal 57, 58, 61

U

Unidade de terapia intensiva 102, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 114, 115, 258, 265

V

Violência sexual 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50

Virulência 233, 234, 235, 237, 240, 241

MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora

Ano 2021

MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021