

Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA

5


Atena
Editora
Ano 2021

Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA



5

Atena
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

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.

Open access publication by Atena Editora



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

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

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. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
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. Ferlando 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 Federac 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
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 Gonçalo 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 Miranilde 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

Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 5

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Luis Henrique Almeida Castro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 5 / Organizador Luis Henrique Almeida Castro. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-479-2

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.792211309>

1. Ciências da Saúde. I. Castro, Luis Henrique Almeida (Organizador). II. Título.

CDD 613

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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

Este e-book intitulado “Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana” leva ao leitor um retrato da diversidade conceitual e da multiplicidade clínica do binômio saúde-doença no contexto brasileiro indo ao encontro do versado por Moacyr Scliar em seu texto “História do Conceito de Saúde” (PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 17(1):29-41, 2007): “O conceito de saúde reflete a conjuntura social, econômica, política e cultural. Ou seja: saúde não representa a mesma coisa para todas as pessoas. Dependerá da época, do lugar, da classe social. Dependerá de valores individuais, dependerá de concepções científicas, religiosas, filosóficas”.

Neste sentido, de modo a dinamizar a leitura, a presente obra que é composta por 107 artigos técnicos e científicos originais elaborados por pesquisadores de Instituições de Ensino públicas e privadas de todo o país, foi organizada em cinco volumes: em seus dois primeiros, este e-book compila os textos referentes à promoção da saúde abordando temáticas como o Sistema Único de Saúde, acesso à saúde básica e análises sociais acerca da saúde pública no Brasil; já os últimos três volumes são dedicados aos temas de vigilância em saúde e às implicações clínicas e sociais das patologias de maior destaque no cenário epidemiológico nacional.

Além de tornar público o agradecimento aos autores por suas contribuições a este e-book, é desejo da organização desta obra que o conteúdo aqui disponibilizado possa subsidiar novos estudos e contribuir para o desenvolvimento das políticas públicas em saúde em nosso país. Boa leitura!

Luis Henrique Almeida Castro

SUMÁRIO

PATOLOGIAS E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, PARTE III

CAPÍTULO 1..... 1

O IMPACTO DO TREINAMENTO AQUÁTICO AERÓBICO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE MULHERES COM FIBROMIALGIA

Nathália Paula Franco Santos

Lilia Beatriz Oliveira

Gilson Caixeta Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113091>

CAPÍTULO 2..... 12

O PAPEL DO ATENDIMENTO PSQUIÁTRICO FRENTE AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Danilo Marques de Aquino

Alane Camila Sousa Medeiros

Marília Oliveira Aguiar

Marcelo Salomão Aros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113092>

CAPÍTULO 3..... 20

PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DAS GESTANTES TABAGISTAS EM UM AMBULATÓRIO DE ARAGUARI-MG

Ana Flávia Silva Borges

Ana Luísa Aguiar Amorim

Ana Luísa Araújo Costa Rios

Ana Marcella Cunha Paes

Karen Caroline de Carvalho

Lara Andrade Barcelos e Silva

Lohane Araújo Martins

Nathalia Laport Guimarães Borges

Vanessa Silva Lemos

Patrícia Dias Neto Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113093>

CAPÍTULO 4..... 29

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA EPILEPSIA NO MUNICÍPIO DE CHAPECÓ-SC

Luísa Scaravelli Mario

Isabella Schwingel

Carlos Alberto do Amaral Medeiros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113094>

CAPÍTULO 5..... 35

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS REALIZADOS NAS REGIÕES TORÁCICAS E

ABDOMINAIS ALTAS

Ilaise Brilhante Batista
Alessandra Cruz Silva
Debora Ellen Sousa Costa
Isadora Yashara Torres Rego
Liana Priscilla Lima de Melo
Simony Fabíola Lopes Nunes
Floriacy Stabnow Santos
Marcelino Santos Neto
Lívia Maia Pascoal

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113095>

CAPÍTULO 6..... 46

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOVOS DA HANSENÍASE EM MENORES DE QUINZE ANOS DE IDADE NA I REGIÃO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2007 A 2016

Ana Luisa Antunes Gonçalves Guerra
Celivane Cavalcanti Barbosa
Rosalva Raimundo da Silva
Joseilda Alves da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113096>

CAPÍTULO 7..... 57

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO SOBRE MORTALIDADE INFANTIL EM RIO VERDE-GOIÁS ENTRE 2007 A 2017

Ely Paula de Oliveira
Geovanna Borges do Nascimento
Amanda Ferreira França
Glêndha Santos Pereira
Amanda Maris Ferreira Silva
Lara Cândida de Sousa Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113097>

CAPÍTULO 8..... 62

POSSÍVEIS CAUSAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: COMPLEXIDADE GENÉTICA, FENOTÍPICA E CLÍNICA

Bárbara Queiroz de Figueiredo
Francyele dos Reis Amaral
José Lucas Lopes Gonçalves
Júlia Fernandes Nogueira
Laura Cecília Santana e Silva
Thainá Gabrielle Miquelanti
Francis Jardim Pfeilsticker
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113098>

CAPÍTULO 9..... 76

POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE MÉDIA LATÊNCIA EM POPULAÇÕES INFANTIS

Viviane Borim de Góes
Milena Sonsini Machado
Ana Claudia Figueiredo Frizzo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7922113099>

CAPÍTULO 10..... 85

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA MELATONINA SOBRE OS EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ALCOOLISMO

Anthony Marcos Gomes dos Santos
Maria Vanessa da Silva
Érique Ricardo Alves
Laís Caroline da Silva Santos
Ana Cláudia Carvalho de Sousa
Bruno José do Nascimento
Yasmim Barbosa dos Santos
Valéria Wanderley Teixeira
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130910>

CAPÍTULO 11 97

PROCESSO SAÚDE-DOENÇA: O ESTILO DE VIDA COMO UM DETERMINANTE SOCIAL A SER CONSIDERADO NA ANAMNESE

Luana Catramby
Gabriel Gonçalves
Leila Chevitaresh
Flavia Gomes Lopes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130911>

CAPÍTULO 12..... 106

PROLACTIN: A HORMONE OF SEVERAL PROTECTIVE EFFECTS

Lorena Araújo da Cunha
Carlos Alberto Machado da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130912>

CAPÍTULO 13..... 122

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DA PROTEÍNA PTEN E O CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

Valdenira de Jesus Oliveira Kato
Alberto Mitsuyuki de Brito Kato
Rommel Mário Rodriguez Burbano
Helder Antonio Rebelo Pontes
Edna Cristina Santos Franco

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130913>

CAPÍTULO 14..... 139

RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE AS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA PLACENTA

Maria Vanessa da Silva
Bruno José do Nascimento
Yasmim Barbosa dos Santos
Érique Ricardo Alves
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira
Valeria Wanderley Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130914>

CAPÍTULO 15..... 151

RELAÇÃO ENTRE GÊNERO E ESTRESSE EM HIPERTENSOS DE PAULO AFONSO, BA

Sabrina Canonici Macário de Carvalho
Adriana Gradela
Patrícia Avello Nicola

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130915>

CAPÍTULO 16..... 162

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM DIFERENTES MODALIDADES EM PREMATUROS: REVISÃO DA LITERATURA

Brena Mirelly da Silva Vidal
Andrezza Tayonara Lins Melo
Andrezza de Lemos Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130916>

CAPÍTULO 17..... 172

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA MEDICINA VETERINÁRIA E SEU IMPACTO NA SAÚDE ÚNICA

Júlia Regis Rodrigues Vaz Teixeira
Elysa Alencar Pinto
Luísa Regis Rodrigues Vaz Teixeira
Elizabeth Schwegler
Juliano Santos Gueretz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130917>

CAPÍTULO 18..... 183

SINTOMAS VOCAIS AUTORREFERIDOS POR PROFESSORES DA REDE MUNICIPAL DE SÃO PAULO

Léslie Piccolotto Ferreira
Marcela Pereira da Silva
Junia Rusig
Alfredo Tabith Junior
Thelma Mello Thomé de Souza
Thamiris Pereira Fonseca
Susana Pimentel Pinto Gianinni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130918>

CAPÍTULO 19..... 198

TÉCNICAS DE ANÁLISE ESPACIAL APLICADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE EM FORTALEZA NO CEARÁ: ESTUDO DE CASO DA DENGUE NO CONTEXTO SÓCIO SANITÁRIO DA PANDEMIA DA COVID-19 NA UAPS MAURÍCIO MATTOS DOURADO

Débora Gaspar Soares

Ivan Paulo Bianco da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130919>

CAPÍTULO 20..... 214

TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Beatriz Pereira Castro Camilo

Pedro Gabriel Yeis Petri

Ana Carolinne Figueirêdo Alencar

José Walter Lima Prado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.79221130920>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 219

ÍNDICE REMISSIVO..... 220

CAPÍTULO 1

O IMPACTO DO TREINAMENTO AQUÁTICO AERÓBICO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE MULHERES COM FIBROMIALGIA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 07/06/2021

Nathália Paula Franco Santos

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –UNIPAM MG –BR
<http://lattes.cnpq.br/5794218769121714>

Lília Beatriz Oliveira

Mestre em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca (UNIFRAN). Docente do curso de Medicina com ênfase em Reumatologia do Centro Universitário de Patos de Minas-UNIPAM -MG-BR
<http://lattes.cnpq.br/0069330964209908>

Gilson Caixeta Borges

Doutor em Promoção de Saúde pela UNIFRAN. Docente do curso de Educação Física do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG –BR
<http://lattes.cnpq.br/9917381765132446>

RESUMO: A fibromialgia é uma doença crônica, de etiologia pouco conhecida, sendo caracterizada por dores musculoesqueléticas, comorbidades psíquicas e distúrbios do sono. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e o tratamento consiste na associação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. O objetivo do presente estudo foi analisar o impacto do exercício aquático intervalado no tratamento medicamentoso dos pacientes com essa síndrome. Participaram do estudo 11 mulheres de

40 a 80 anos, diagnosticadas com fibromialgia, que passaram por 42 sessões de treinamento de *Deep Water Running* (DWR) com 50 minutos cada, 3 vezes na semana, durante 14 semanas. Os resultados demonstraram que o tratamento não farmacológico, por meio do DWR, pode levar o paciente a uma menor necessidade dos medicamentos, tais como antidepressivos e analgésicos, para o alívio dos sintomas. Conclui-se que o treinamento aquático pode reduzir a dependência farmacológica das pacientes com fibromialgia.

PALAVRAS-CHAVE: Fibromialgia. Treino Aeróbico. Tratamento Farmacológico.

THE IMPACT OF AEROBIC WATER TRAINING ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF WOMEN WITH FIBROMYALGIA

ABSTRACT: Fibromyalgia is a chronic disease, of little known etiology, characterized by musculoskeletal pain, psychic comorbidities and sleep disorders. Its diagnosis is essentially clinical and the treatment consists on association of pharmacological and non-pharmacological measures. The aim of the present study was to analyze the impact of interval aquatic exercise on drug treatment of patients with this syndrome. Eleven women aged 40 to 80 years, diagnosed with fibromyalgia, participated in 42 Deep Water Running (DWR) training sessions with 50 minutes each, 3 times a week, for 14 weeks. Results showed that non-pharmacological treatment, through DWR, can lead the patient to a lesser need for medications, such as antidepressants and analgesics, for relief of symptoms. It's

concluded that aquatic training can reduce pharmacological dependence of patients with fibromyalgia.

KEYWORDS: Fibromyalgia. Endurance Training. Drug Therapy.

1 | INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dores musculoesqueléticas generalizadas e sítios dolorosos específicos à palpação – *tender points*, associadas frequentemente a distúrbios do sono, rigidez muscular e fadiga (WOLFE e POTTER, 2010).

Outros diversos sintomas não relacionados ao aparelho locomotor também estão presentes. A depressão está entre as comorbidades psiquiátricas mais frequentes nos indivíduos com a síndrome. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam depressão no momento do diagnóstico da fibromialgia, sendo observada também uma probabilidade de 74% dos pacientes apresentarem-na durante a evolução clínica da doença (BUSKILA e Neumann, 2007).

Os estudos epidemiológicos relacionados à fibromialgia ainda são escassos, e até 1990 os dados eram conflitantes, principalmente, devido às diferenças entre os padrões de referência utilizados em cada serviço e aos diferentes critérios de diagnóstico. Porém, sabe-se que, atualmente, sua prevalência é alta no Brasil, estimada em 2,5% na população adulta (SENNA et al., 2004). Além de ser mais frequente no sexo feminino, entre a faixa etária de 35 aos 60 anos de idade (TORQUATO et al., 2019).

Com relação ao diagnóstico, ele é essencialmente baseado na condição clínica do paciente. Já o tratamento preconiza o controle do quadro algico, sendo a farmacoterapia ainda o elemento mais comum na maioria dos casos (KIA e CHOY, 2017). Entretanto, o tratamento médico convencional nem sempre apresenta resultados satisfatórios, além de desencadear diversos efeitos colaterais. Portanto, deve ser ressaltada a importância da intervenção não farmacológica, pois esta tem papel crucial no controle dos sintomas (TOFFERI et al., 2004).

Pesquisas têm sido realizadas para verificar a influência de modalidades não medicamentosas para o controle da sintomatologia da fibromialgia e, dentre elas, encontram-se terapias cognitivo-comportamentais, exercícios aeróbicos e de resistência, técnicas de alongamentos, entre outros (RICHARDS e SCOTT, 2002). Acredita-se que todos os tipos de exercícios físicos sejam proveitosos, porém existe uma maior evidência dos benefícios do treinamento aeróbico, ainda de mecanismo desconhecido (BUSCH et al., 2007).

Nesse sentido, este estudo torna-se relevante pois, quando não tratados de forma adequada, os sintomas da fibromialgia são agravados podendo interferir tanto nos aspectos pessoais, quanto profissionais, familiares e sociais do paciente. Ademais, existem poucos estudos a respeito do impacto dos exercícios físicos e outras terapêuticas não farmacológicas na sintomatologia dessa síndrome.

Dessa forma, este projeto apresentou como objetivo geral analisar como o treinamento aquático aeróbico pode interferir no tratamento medicamentoso dos pacientes com fibromialgia.

2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo experimental, exploratório do tipo longitudinal, realizado no complexo esportivo do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, na cidade de Patos de Minas/MG.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na data de 27 de fevereiro de 2019, sob o nº 3.172.124, sendo que todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias. A pesquisa seguiu as normas da Resolução CNS 466, de 12 de outubro de 2012.

Este estudo foi composto por 11 pacientes do sexo feminino sedentárias, na faixa etária de 40 a 80 anos de idade, com diagnóstico de fibromialgia. Foram incluídas mulheres com boa capacidade adaptativa no meio líquido e aquelas que estivessem aptas por meio do atestado médico para a prática do exercício físico em questão. Foram excluídas todas as mulheres que não se apresentaram para as avaliações e/ou não responderam aos questionários (total ou parcial), pessoas com diagnóstico médico de doenças cardiovasculares, todas aquelas que se ausentaram por três ou mais vezes consecutivas, bem como aquelas que, durante o projeto, faltaram mais de 20% nos dias dos exercícios físicos propostos no protocolo.

Inicialmente, para a avaliação foi aplicado um questionário composto por 10 itens, sendo cinco variáveis sociodemográficas: nome, sexo, idade, ocupação e telefone para contato; e cinco variáveis clínicas, relacionadas à medicação: classe de medicamentos utilizada para atenuação dos sintomas da fibromialgia, a frequência de utilização dos mesmos, a periodicidade, a dosagem e se foram prescritos por um profissional habilitado.

Após o preenchimento do questionário foi realizada uma avaliação antropométrica básica das participantes, incluindo peso, altura, relação cintura quadril e índice de massa corporal.

Ao final da execução do protocolo de exercícios físicos, todas as pacientes foram novamente submetidas aos mesmos procedimentos avaliativos. O intervalo entre as duas etapas foi de 14 semanas consecutivas.

O treinamento *Deep Water Running* (DWR) foi composto por 42 sessões, distribuídas em 14 semanas, com três sessões semanais de 50 minutos cada, em dias alternados. Todas as sessões foram divididas em três partes: aquecimento (10min.), treinamento (30min.), alongamento e relaxamento (10min.). Para a mensuração da intensidade de esforço físico foi utilizada a Escala adaptada de Borg ou Escala de Percepção do Esforço (EPE), uma ferramenta que permite classificar, de forma subjetiva, o esforço físico em: muito leve (1),

leve (2), moderado (3), moderado/forte (4), forte (5/6), muito forte (7,8,9) e extremamente forte (10).

Durante o aquecimento, as participantes fizeram atividades contínuas e a Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) deveria estar entre três e quatro. Durante o treinamento, foram realizados 12 estímulos organizados da seguinte forma: 45 segundos de estímulo, com esforço relacionado a PSE de 5 a 7, e intervalo ativo de 90 segundos. Ao final, alongamento para membros superiores e inferiores.

Por fim, foi realizada a análise estatística descritiva e expressa em médias e desvio padrão (+ DP).

3 | RESULTADOS

Perfil antropométrico

O presente estudo foi composto por 11 pacientes portadoras de fibromialgia, com média de idade de $61,0 \pm 11,0$ anos, estatura de $1,55 \pm 0,04$ metros e massa corporal de $75,80 \pm 17,40$ kg, todas com diagnóstico de fibromialgia.

Com relação a antropometria, a média da relação cintura/quadril foi de $0,85 \pm 0,07$ e a do índice de massa corporal foi de $31,36 \pm 6,85$ kg/m². Sendo que apenas uma das participantes estava com o índice adequado (9,1%), três apresentavam excesso de peso (27,3%) e sete mulheres tinham obesidade em algum grau, sendo que cinco possuíam grau I (45,5%), uma possuía grau II (9,1%) e uma também possuía obesidade grau III (9,1%) (tabela 1).

	Peso Normal	Excesso de Peso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
(%)	9,1 (n=1)	27,3 (n=3)	45,5 (n=5)	9,1 (n=1)	9,1 (n=1)

Legenda: índice de massa corporal (IMC).

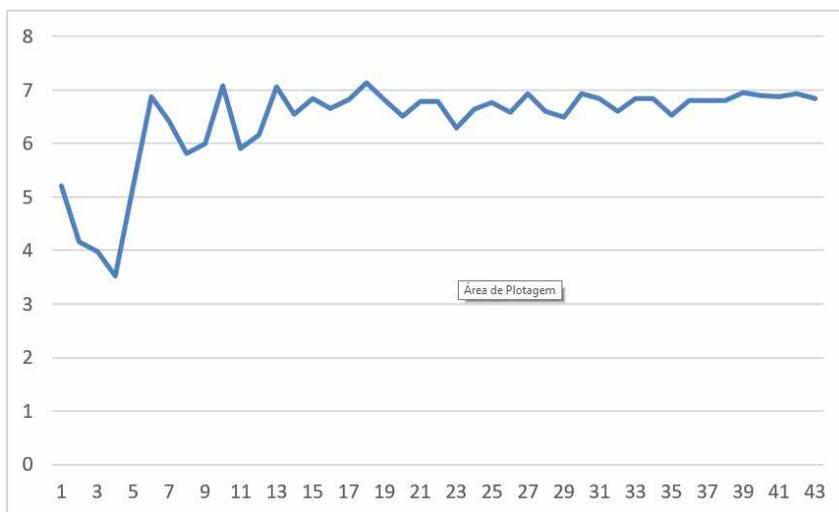
Tabela 1: Classificação do IMC das mulheres com fibromialgia da amostra coletada.

Fonte: Próprio autor.

Percepção subjetiva do esforço

No que diz respeito à percepção subjetiva de esforço (PSE), foram feitas as análises dos escores a partir da tabela adaptada de Borg, ao longo das 42 sessões de treinamento de DWR. Os resultados da regressão mostram que o valor da escala Borg aumentou ao longo das sessões de treinamento, com tendência a manter-se mais estável ao final das

sessões, e com maiores variações no início dos treinos (Figura 1).



Legenda: percepção subjetiva de esforço (PSE); Deep water running (DWR).

Figura 1: Gráfico da regressão linear simples do comportamento da PSE ao longo do tempo para as sessões de treinamento de DWR.

Fonte: Próprio autor.

O resultado da média geral de escala Borg foi igual a 6,4. Isso demonstra que a intensidade de esforço solicitada foi atingida, isto é, entre 5 e 7, ou seja, entre difícil e muito difícil.

É importante salientar, ainda, que até a nona sessão de treinamento (três semanas), a PSE apresentava-se com grande variação entre as sessões, e com média de 5,2. O que demonstra uma desigualdade de esforço físico até esse momento. No entanto, após a nona sessão de treinamento foram feitas orientações para as participantes no sentido de ajustar a intensidade de treinamento, uma vez que as primeiras nove sessões foram consideradas como adaptação. Sendo que da décima sessão a quadragésima sessão a média da PSE subiu para 6,7.

Tratamento farmacológico

No que tange ao tratamento medicamentoso das participantes do estudo, a tabela 2 mostra todos os fármacos utilizados, antes e após o treinamento aquático, além de suas respectivas doses e frequência de uso.

As duas principais classes medicamentosas empregadas foram os antidepressivos, como a Fluoxetina e Amitriptilina, e analgésicos, especialmente, o Paracetamol. Não houve registro do uso de benzodiazepínicos, nem de opioides. Quanto às doses medicamentosas, não houve nenhuma redução ou aumento considerável, apenas uma participante (4) teve

aumento na dose do antidepressivo Fluoxetina.

Participante	Pré-intervenção	Pós-intervenção
1	Nenhum	Nenhum
2	Paracetamol 500 mg (quando sente dor)	Paracetamol 500 mg (quando sente dor)
3	Paracetamol 500mg	Paracetamol 500mg
4	Fluoxetina 20 mg e Amitriptilina 25 mg (3x ao dia)	Fluoxetina 40 mg (2x ao dia)
5	Paracetamol 500 mg (2x ao dia)	Fluoxetina 20 mg
6	Pregabalina 50 mg e Paracetamol 500 mg (1x ao dia)	Pregabalina 50 mg + Paracetamol 500 mg + Fluoxetina 20 mg (1x ao dia)
7	Duloxetina 30 mg (2x ao dia)	Duloxetina 30 mg (2x ao dia)
8	Ecitalopram 10 mg (1x ao dia)	Ecitalopram 10 mg (1x ao dia)
9	Fluoxetina 25 mg + Amitriptilina 25 mg + Ciclobenzaprina 10 mg (2x ao dia)	Fluoxetina 25 mg + Amitriptilina 25 mg + Ciclobenzaprina 10 mg (1x ao dia)
10	Fluoxetina 20 mg e Amitriptilina 25 mg (2x ao dia)	Fluoxetina 20 mg e Amitriptilina 25 mg (1x ao dia)
11	Paracetamol 500 mg (2x ao dia)	Nenhum

Tabela 2: Distribuição de utilização de medicamentos e dosagens utilizadas antes e após o treinamento aquático por mulheres com fibromialgia.

Fonte: Próprio autor

Antes da intervenção, o fármaco mais citado pelas participantes foi o Paracetamol, em 45,4%. Apesar disso, Bennett, 2003, afirma que tal analgésico não reduz o número de tender points, sendo apenas um fármaco coadjuvante, devendo ser usado em associação a outro, como por exemplo o Tramadol, para o alívio da dor.

Da mesma forma, a Comissão de Dor, Fibromialgia e Outras Síndromes Dolorosas de Partes Moles, 2011, diz que os sintomas da fibromialgia, geralmente, não melhoram com analgésicos simples ou anti-inflamatórios, porém ainda existem muitos profissionais que os prescrevem por falta de conhecimento sobre a doença.

A categoria “outros medicamentos” foi a segunda mais citada pelas participantes, sendo consumidos por quatro pessoas (35,3%). Estão incluídos nesse grupo a Pregabalina, o Escitalopram e a Ciclobenzaprina.

Já a Pregabalina tem demonstrado eficácia em condições de dor neuropática e fibromialgia. Uma minoria dos pacientes quando tratado com essa droga, desfrutaram de benefícios substanciais e a maioria dos pacientes têm benefícios moderados. Alguns apresentam nenhum benefício ou param de usar devido a eventos adversos (MOORE et al., 2009).

Apesar da sua ampla utilização, não há nenhuma evidência mostrando que o Escitalopram seja superior ao placebo no tratamento da dor, fadiga e problemas de sono. No entanto, se mostra efetivo no tratamento da depressão em pessoas com fibromialgia (WALITT et al., 2015).

Em relação à Ciclobenzaprina, sua composição é semelhante à Amitriptilina, porém, ela foi considerada, inicialmente, como um fármaco de efeito antipsicótico; e, atualmente, sua recomendação é como relaxante muscular (OLIVEIRA JUNIOR e ALMEIDA, 2018). Uma meta-análise do uso desse fármaco em pacientes com FM relatou melhora dos sintomas em um a cada cinco pacientes (TOFFERI et al., 2004).

Quanto à Fluoxetina e à Amitriptilina, três pessoas referiram fazer uso das duas drogas (27,2%). Dessa maneira, para melhor eficácia na melhora dos sintomas, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2004, recomendam o uso, em associação, desses dois medicamentos, visto que o uso isolado da Fluoxetina apresenta efeitos menos pronunciados.

Por fim, apenas uma pessoa (9%) não fazia uso de qualquer medicamento para o tratamento da Fibromialgia (figura 2).

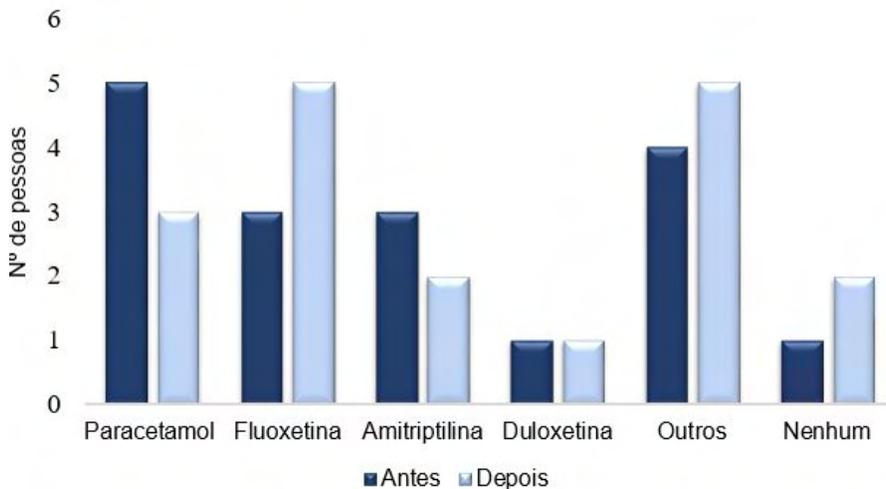


Figura 2: Fármacos utilizados para o tratamento das participantes com fibromialgia.

Fonte: Próprio autor.

Após o treinamento aquático, houve uma inversão dos valores, sendo que o número de participantes que utilizam o Paracetamol caiu para três pessoas (27,2%) e os usuários da Fluoxetina aumentaram para cinco pessoas (45,4%), assim como os usuários da categoria “outros” (45,4%). Ademais, a Amitriptilina sofreu redução, passando a ser empregada no tratamento de duas pessoas (18%). Como na figura 2, Oliveira e Rocha 2019, afirmam também que os medicamentos mais empregados na manutenção da Fibromialgia, bem como no tratamento, são os antidepressivos.

No que concerne ao grupo que não faz mais o uso de medicamento algum para o tratamento da fibromialgia, ocorreu um aumento de uma para duas pessoas (18%), demonstrando que pode haver uma menor dependência medicamentosa quando está associada ao exercício aeróbico aquático.

No que diz respeito à posologia dos medicamentos, a tabela 3 evidencia que antes de realizar o treinamento aquático, seis participantes (54,5%) faziam uso dos fármacos supracitados duas vezes ao dia, três participantes utilizavam uma vez ao dia (27,2%), uma pessoa apenas quando sentia dor (9%) e uma pessoa usava três vezes ao dia (9%).



Figura 3: Frequência do uso dos medicamentos pelas participantes para o tratamento da fibromialgia.

Fonte: Próprio autor.

Após o treinamento aquático, o número de pessoas que passaram a usar os medicamentos apenas uma vez ao dia aumentou em 24,7%, representando cinco pessoas (45,4%) da amostra. Em decorrência disso, a quantidade de participantes que fazem uso do tratamento farmacológico duas vezes ao dia caiu pela metade, para três (27,7%), e a porcentagem de pessoas que fazem uso da medicação três vezes ao dia foi zerada (figura 3).

Tais mudanças se devem ao fato de a terapia aquática favorecer a liberação de substâncias analgésicas, como a endorfina, proporcionando relaxamento muscular, aumento da disposição física e mental e alívio da dor (SILVA, 2014). Além disso, também é capaz de induzir a vasodilatação periférica, aliviando o estresse, a depressão e a fadiga, e, deste modo, promovendo uma menor necessidade do paciente de recorrer ao tratamento medicamentoso (STAUD, VIERCK, ROBINSON e PRICE, 2006).

4 | CONCLUSÃO

O *Deep Water Running* parece ter permitido aos portadores de Fibromialgia uma menor recorrência ao uso de medicamentos para alívio dos sintomas, isto é, reduziu-se não só a posologia diária, mas também a própria quantidade de fármacos utilizados. Contudo, também houve um aumento do uso de antidepressivos em detrimento da redução do uso de analgésicos. Dessa forma, é possível que haja uma atenuação do sofrimento dos portadores da fibromialgia quando há associação do tratamento farmacológico com treinamento aeróbico aquático, por no mínimo três vezes na semana.

Assim, recomenda-se uma abordagem holística destes pacientes, no sentido da melhor e mais adequada compreensão das suas queixas e, por conseguinte,

o desenvolvimento de estratégias adaptativas e terapêuticas para um tratamento particularizado e multiprofissional.

Apesar dos resultados benéficos, ocorreram algumas limitações que dificultaram o desenvolvimento da pesquisa. Dentre elas, a perda limítrofe da amostra inicial e as dificuldades em se reunir com as participantes em um horário acessível a todos, o que, por conseguinte, atrasou o início das atividades, levando a curta duração do período de realização do exercício aquático.

REFERÊNCIAS

BENNETT, RM et al. **Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.** American Journal of Medicine 114:537-45, 2003.

BUSCH AJ, et al. **Exercise for treating fibromyalgia syndrome.** Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3.

BUSKILA D, Neumann L. **Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM.** J Rheumatol. 2007; 24:941-4.

Comissão de Dor, Fibromialgia e Outras Síndromes Dolorosas de Partes Moles. **Tratamento da fibromialgia.** Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011.

KIA S, CHOY E. **Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology.** Biomedicines. 2017;5(2):20.

MOORE RA, et al. **Pregabalin for acute and chronic pain in adults.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.

OLIVEIRA JUNIOR, J.O.de; ALMEIDA, M.B. **O tratamento atual da fibromialgia.** BrJP, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 255-262, jul. 2018.

OLIVEIRA, Maria Rosa; ROCHA, Sinara da. **Fibromialgia: o que é, causas, sintomas, doenças relacionadas, tratamentos e atuação psicológica.** Nucleus, v.16, n.2, out.2019.

PROVENZA JR, et al. **Diretrizes da Fibromialgia - Sociedade Brasileira de Reumatologia,** 2004.

RICHARDS, S. C.; SCOTT, D. L. **Prescribed exercise in people with fibromyalgia; parallel group randomized controlled trial.** BMJ: British Medical Journal, London, v. 325, p. 185-187, 2002. PMid:12142304 PMCID:117444.

SENNA ER, et al. **Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach.** J Rheumatol. 2004; 31:594-7.

SILVA, M. R. **Hidroterapia no tratamento da fibromialgia.** Monografia apresentada ao curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. Ariquemes - RO, 2014.

STAUD R, VIERCK CJ, ROBINSON ME, PRICE DD. **Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain-related negative affect-possible role of peripheral tissues.** Rheumatology (Oxford) 2006; 45:1409-15.

TOFFERI JK, et al. **Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis.** Arthritis Rheum. 2004;51(1):9-13.

TORQUATO, Aline Cristina et al. **Comparação entre os resultados obtidos por diferentes métodos de avaliação da composição corporal em mulheres com síndrome de fibromialgia.** RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 13, n. 77, p. 103-110, 2019.

WALITT B et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome.** Cochrane Database Syst Rev. 2015.

WOLFE F, POTTER J. **Fibromyalgia and work disability: is fibromyalgia a disabling disorder.** Rheum Dis Clin North Am. 2010; 22:369-91.

CAPÍTULO 2

O PAPEL DO ATENDIMENTO PSQUIÁTRICO FRENTE AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Data de aceite: 01/09/2021

Danilo Marques de Aquino

Universidade de Franca
Faculdade de Medicina
Franca - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6385531194439975>

Alane Camila Sousa Medeiros

Universidade de Franca
Faculdade de Medicina
Franca - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/0652365563281899>

Marília Oliveira Aguiar

Universidade de Franca
Faculdade de Medicina
Franca - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5952892673599009>

Marcelo Salomão Aros

Universidade de Franca
Departamento de Saúde Mental
Franca - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1140668344094099>

RESUMO: Descrever a importância do atendimento psiquiátrico e da visão integral do paciente com distúrbios alimentares e avaliar os fatores envolvidos no desenvolvimento dos transtornos alimentares mais prevalentes. O trabalho foi desenvolvido durante o módulo de Programa de Integração do Ensino/Saúde da Família a respeito da prática médica sob um olhar que integrava fundamentos da área psiquiátrica, da nutrição e da nutrologia. Diante

dessa experiência houve a possibilidade de correlacionar o conhecimento teórico-prático sobre os transtornos alimentares, destacando-se a importância da relação médico-paciente e da integração de uma equipe multidisciplinar para um bom seguimento clínico. Conclui-se que os transtornos alimentares em associação com as distúrbios psiquiátricos são altamente prevalentes na sociedade, muitas vezes, subdiagnosticados, assim, o atendimento multiprofissional torna-se indispensável.

PALAVRAS - CHAVE: Transtorno alimentar, compulsão, avaliação psiquiátrica.

THE ROLE OF PSYCHIATRIC CARE IN FRONT OF FOOD DISORDERS - EXPERIENCE REPORT

ABSTRACT: To describe the importance of psychiatric care and the comprehensive view of patients with eating disorders and to assess the factors involved in the development of the most prevalent eating disorders. The work was developed during the module of the Integration Program of Teaching / Family Health regarding medical practice under a view that integrated fundamentals of the psychiatric area, nutrition and nutrology. In view of this experience, it was possible to correlate theoretical and practical knowledge about eating disorders, highlighting the importance of the doctor-patient relationship and the integration of a multidisciplinary team for good clinical follow-up. It is concluded that eating disorders in association with psychiatric disorders are highly prevalent in society, often underdiagnosed, thus, multiprofessional care becomes indispensable.

KEYWORDS: Eating disorder, compulsion, psychiatric evaluation.

1 | INTRODUÇÃO

O padrão alimentar adequado reflete-se na saúde física e mental do jovem, proporcionando subsídios para o total aproveitamento de sua produtividade (GONÇALVES JA, et al., 2013). Uma alimentação balanceada com quantidades adequadas de macro e micronutrientes nem sempre é do conhecimento dos adolescentes ou dos adultos com que eles convivem. O grau e os tipos de comprometimento do padrão alimentar normal variam e têm influência de condições socioeconômicas e culturais (SOUZA AC, et al., 2014).

Os transtornos alimentares (TA) apresentam-se com comportamentos inadequados como dietas extremamente restritivas, não balanceadas e sem o acompanhamento de profissional da área. Estes comportamentos podem aparecer isoladamente ou associados a alguns transtornos psiquiátricos (SOUZA AC, et al., 2014; PIVETTA, LA e GONÇALVES-SILVA RMV, 2010). Esses quadros são marcados por situações com medo de engordar, exagerada preocupação com o peso e a estética, redução intencional do consumo alimentar, ingestão maciça de alimentos pobres em calorias ou com alto valor calórico seguido de atitudes purgativas como vômitos e uso abusivo de laxantes e/ou diurético ou ações não purgativas que incluem a prática de atividades físicas vigorosas (OLIVEIRA LL e HUTZ CS, 2010).

Os TA, em geral, podem estar associados a quadros graves e de prognóstico incerto, apresentando elevados índices de morbimortalidade, limitações psicológicas e sociais, já que depende de adesão ao tratamento, apoio de uma equipe multidisciplinar e principalmente do suporte familiar (GONCALVES JA, et al., 2013; OLIVEIRA LL e HUTZ CS, 2010, VALE AMO, et al., 2011). Neste contexto, observa-se uma maior prevalência em mulheres com idade entre 12 e 21 anos. Estima-se que haja uma frequência entre 0,5% - 1% e 0,4% - 0,9% para anorexia nervosa e entre 1 - 3% e 1 - 2% para bulimia nervosa em adolescentes do sexo feminino e masculino, respectivamente. Estes números são questionáveis, pelo fato de que apenas os casos mais graves procuram atendimento médico. (MELIN P e ARAUJO AM, 2002).

A anorexia nervosa caracteriza-se por perda de peso intensa e intencional às custas de dietas pobres em nutrientes e rígidas com uma busca desenfreada pela magreza, uma distorção grosseira da imagem corporal e alterações fisiológicas do ciclo menstrual, visto que os hormônios são dependentes de substâncias lipídicas. Por outro lado, a bulimia nervosa manifesta-se clinicamente pela ingestão descontrolada de grande quantidade de alimentos, conhecidos como episódios bulímicos. A imagem corporal faz com que os pacientes desenvolvam métodos compensatórios de maneira inadequada na tentativa de controlar o peso como a auto indução de vômitos, uso de medicamentos como inibidores de apetite, laxativos e diuréticos, além de dietas restritivas e exercícios físicos intensos

(CORDAS TA, 2004).

O sexo feminino tende a estar mais vinculado às mídias sociais e digitais, que expõem um padrão corporal como o necessário para a aprovação da sociedade, o que influencia diretamente na saúde mental destas pessoas e pode ser encarada como um fator de risco para o desenvolvimento de compulsão alimentar e outros transtornos relacionados nesta população. As formas de TA que não preenchem os critérios necessários para o diagnóstico de anorexia ou bulimia nervosa são frequentes, ocorrendo com 5% a 10% dos pacientes (MELIN P e ARAUJO AM, 2002; KLOBUKOSKI C e HOFELMANN DA, 2017; VALE AMO, et al., 2011).

Os TA possuem etiologias multifatoriais, agrupam-se principalmente em fatores individuais, familiares e socio culturais. Dentre as condições individuais, destacam-se: a baixa autoestima, traços obsessivos e perfeccionistas, impulsividade e instabilidade afetiva, história de transtornos psiquiátricos como depressão, transtorno de ansiedade e dependência de substância, tendência a obesidade, alterações da neurotransmissão das vias noradrenérgicas e serotoninérgicas e eventos adversos, destacando principalmente o abuso sexual. Acrescenta-se a esse grupo de fatores a agregação familiar, hereditariedade, padrões de interação familiar incluindo a rigidez, esquivamento de conflitos, desorganização e falta de cuidados (KLOBUKOSKI C e HOFELMANN DA, 2017; BERNARDI F, et al., 2005).

Assim, diante do cenário mundial, com a alta prevalência dos diversos TA associados à exposição aos fatores desencadeantes, tendo como consequência um impacto significativo na saúde mental destes indivíduos, o presente trabalho teve como objetivo central: descrever a visão de três acadêmicos inseridos no 7º período do curso de medicina da Universidade de Franca - São Paulo, submetidos a atendimentos em uma clínica de nutrição que abrangiam morbidades referentes à psiquiatria. Entre os objetivos específicos, destacam-se: analisar a importância do olhar integral e multidisciplinar do paciente para o desenvolvimento de um raciocínio clínico abrangente, avaliar os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento dos TA mais prevalentes e refletir sobre o impacto das consequências destes na saúde mental dos pacientes.

2 | MÉTODOS

Os atendimentos em psiquiatria foram realizados no Núcleo de Estudos e Assistência em Transtornos Alimentares e Obesidade (NEOTA), da Clínica de Nutrição da Universidade de Franca - UNIFRAN, situada na Avenida Dr. Armando de Sáles Oliveira, 201 - Parque Universitário, Franca - SP. As atividades foram realizadas por acadêmicos do 7º período do curso de medicina durante a disciplina de Programa de Integração do Ensino/Saúde da Família, sob orientação de profissional médico e psiquiatra, docente da UNIFRAN.

Foram realizadas consultas individuais com os pacientes que se inscreveram para acompanhamento nutricional no NEOTA e com dificuldade para perder peso.

3 | RELATO DE EXPERIÊNCIA

No primeiro dia dos atendimentos, os alunos conheceram a estrutura do NEOTA e discutiram com a equipe sobre a demanda dos atendimentos. Os pacientes foram selecionados previamente pela equipe de nutrição que já acompanhava os casos e que apresentavam queixas que englobavam a nutrição e a psiquiatria. Na semana seguinte, os alunos retornaram à instituição, tiveram acesso aos prontuários e analisaram o caso dos pacientes com base nas informações colhidas e, em seguida, iniciaram os atendimentos.

A maior parte da demanda dos pacientes era relacionada à compulsão alimentar e a variados graus de obesidade. Assim, nós, tivemos a oportunidade de experienciar o cotidiano médico sob uma perspectiva nova, que integrava conhecimentos da área psiquiátrica, da nutrição e nutrologia. Durante a consulta, que era baseada em anamnese detalhada e exame físico geral, nós pudemos colocar em prática a boa relação médico-paciente, relacionar eventos remotos e presentes do paciente e, através da entrevista, tivemos uma percepção abrangente do processo saúde-doença.

As informações, que eram voltadas para a análise psiquiátrica do paciente, colhidas de forma manuscrita, foram anexadas ao final do prontuário do paciente. Ao longo dos três meses subsequentes os alunos tiveram contato com novos casos, retornos dos atendimentos e acompanhamento da evolução dos pacientes. Neste período, foi possível observar a influência que o apoio familiar pode ter em uma boa resposta clínica, principalmente quando se diz respeito ao transtorno de ansiedade ou depressão e episódios de compulsão alimentar.

Ao final de cada consulta, era possível sintetizar o aprendizado diante da discussão de casos e, por fim, cada aluno preparava uma aula expositiva acerca de assuntos prevalentes na prática clínica, como obesidade, transtorno depressivo e suas variantes, anorexia e bulimia. Nesta etapa, nós pudemos correlacionar conhecimento teórico com a vivência diária, sanando dúvidas e permitindo a nós adquirir uma visão do paciente inserido em seu contexto social, bem como das influências de fatores de risco no desenvolvimento de diversas patologias.

4 | DISCUSSÃO

As atividades foram ricas em informações acerca das diversas comorbidades psiquiátricas que estão relacionadas aos TA. Para nós, acadêmicos, foi uma experiência enriquecedora, observamos, diante da literatura e da experiência adquirida, que os TA são frequentes e, em sua maioria, estão associados a um fator estressor.

A maioria dos pacientes, do sexo feminino, como já demonstra a literatura, estavam insatisfeitos com a aparência física, principalmente por estarem acima do peso adequado para a idade e proporcional a estatura. Isso pode ser explicado devido a influência da sociedade atual no conceito ideal de beleza feminina regido pela magreza (GONÇALVES

JA, et al., 2013; BERNARDI F, et al., 2005; VALE AMO, et al., 2011). A principal queixa era que os indivíduos se sentiam pressionados a perder peso pela família e isso tinha como consequência o desenvolvimento de TA associados com quadros de depressão e ansiedade.

Um estudo realizado em 2010, discutiu a participação da família no tratamento adequado dos TA e demonstrou que a dinâmica familiar é vista como fator de risco para a anorexia e bulimia e contribuiu para a construção de um discurso social patologizante, que frequentemente é imputado às famílias e que, ao culpá-las, contribui para que pais e mães sintam-se ainda mais impotentes ante o caráter insólito dos sintomas de filhos. (SOUZA LV e SANTOS MA, 2010).

Os pacientes queixavam-se de uma dinâmica familiar totalmente afetada e relataram que os pais preferiam outros irmãos por não portarem transtornos, para eles, o conceito de normalidade é estar dentro do peso adequado. Afirmavam também se sentirem depressivos pelos padrões de magreza impostos pela sociedade e com isso acabavam deixando de fazer atividades que antes eram corriqueiras como sair com amigos para restaurante, bares e até mesmo encontro com a própria família e isso refletia diretamente no psicológico desencadeando prejuízos profissionais.

A depressão é tida como uma patologia importante associada aos TA, podendo acometer cerca de 25-52% dos indivíduos, principalmente quando se diz respeito a anorexia e bulimia. O funcionamento serotoninérgico das pessoas com depressão e com TA são similares, apresentam erro na condução da transmissão de serotonina, especialmente entre indivíduos com bulimia nervosa com compulsão elevada, ou seja, pacientes com distúrbios alimentares graves são mais deprimidos (FONTENELLE LF, et al.,)

Dentre os fatores que contribuem para o desenvolvimento do transtorno compulsivo, o estresse aparece de forma significativa, por provocar uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Esta ativação leva ao aumento de cortisol na corrente sanguínea, levando a um aumento do metabolismo energético, estimulando a ingestão de alimentos. A ansiedade causada pelo estresse tende a levar ao consumo alimentar como conforto, numa tentativa de suprir a carência energética da rede de resposta ao estresse crônico (LO SC, et al., 2008; FUSCO SFB, et al., 2020).

Em análise dos prontuários observou-se que a maioria dos pacientes que tinham ansiedade ou depressão associados a episódios de compulsão alimentar apresentava momentos de instabilidade em relação à perda de peso. Quando questionados sobre o motivo que os estimulava a perder peso, podemos elencar, o início de relacionamento afetivo ou momentos de tristeza e luto com o falecimento de alguém especial refletindo a relação com situações que podem ser positivas ou negativas.

Os obesos têm uma grande dificuldade para perder peso, o que se relaciona a uma maior tendência ao sedentarismo. Além disso, este grupo se associa comumente à depressão que surge como um fator adicional pelas substâncias psicotrópicas que normalmente estes

pacientes fazem uso, promovem aumento da fome, são mais sedentárias e tendem a comer mais para diminuir a ansiedade (SILVA TM, et al., 2015).

A perda de peso está diretamente relacionada com a melhora do quadro psiquiátrico dos pacientes, isto foi evidenciado durante a realização dos atendimentos, pois assim que os pacientes notavam uma perda ponderal, eles retornavam às consultas subsequentes mais motivados para seguir o acompanhamento clínico. Em contrapartida, nota-se ainda que as pessoas descontentes com a imagem corporal adotam comportamentos alimentares anormais e têm práticas inadequadas de controle de peso. Frequentemente fazem abuso de laxantes, diuréticos, auto-indução do vômito e a realização de atividade física extenuante.

Um estudo realizado em São Paulo discutiu sobre a imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos que se submeteram à cirurgia bariátrica e observou que, mesmo após a cirurgia, muitos pacientes não alcançaram o peso adequado, tendo em vista que esse processo é multifatorial. O estudo também acompanhou os pacientes em três momentos diferentes (pré-operatório, seis e doze meses pós-operatório) e estes mostraram que desejavam um corpo cujo índice de massa corporal (IMC) médio foi característico de sobrepeso. No entanto, mesmo após uma perda significativa de peso, muitos pacientes apresentavam-se insatisfeitos, querendo pesar, em média 6,6 kg a menos (NOZAKI VT e ROSSI NM, 2010; ALMEIDA SS, et al., 2012).

No contexto contemporâneo, diante de uma pressão estética por parte das mídias que constantemente exibem um corpo magro sendo visto como padrão de beleza socialmente aceito, os estudos mais recentes têm apontado para uma maior prevalência na busca, principalmente no sexo feminino, por gastroplastias com o objetivos estéticos (ALMEIDA SS, et al., 2012; MATOS MIR, et al., 2002).

No Reino Unido avaliou-se a relação entre as alterações do sono com o desenvolvimento de transtornos depressivos e ansiosos e revelou que estas condições têm taxas mais elevadas entre pacientes com obesidade grau III e aproximadamente 66% relataram sono não reparador. Além disso, referiram que o início de episódios de depressão e ansiedade estavam ligados a essas alterações de sono com diminuição do bem-estar global do indivíduo. Desta forma, sugere-se que há uma associação entre obesidade, alterações na qualidade do sono e ansiedade, principalmente quando se fala a respeito de adolescentes. (ARAGHI MH, et al., 2013).

Outro fator que chamou a nossa atenção, e que é comprovado na maioria das literaturas, é que o abuso sexual é um importante fator de risco para o desenvolvimento de TA (MORGAN CM, et al., 2002). Em nossa vivência, três das pacientes atendidas relataram ter sofrido abuso na infância, no entanto, não quiseram expor mais detalhes.

Um aspecto preocupante relacionado com a insatisfação corporal e aceitação familiar foi a ideação suicida relatada pela maioria dos pacientes. Isso está diretamente relacionado com a baixa autoestima, ansiedade e quadros depressivos, a não perda de peso e a falta de apoio familiar, geralmente aumenta o risco de comportamento suicida.

Estudos revelam que entre 7 e 40% dos adolescentes com TA já apresentam ideação suicida (VERAS JLA, et al., 2018; KAPLAN HI e SADOCK B, 2017).

A experiência veio de encontro com a teoria estudada e fortaleceu a nossa formação acadêmica através das vivências práticas junto da população. Portanto, faz-se necessário que haja incentivo e atenção voltados aos estudos e pesquisas relacionados aos TA. Atualmente, a manutenção de um cuidado integral a estes pacientes mostra-se um desafio, uma vez que para o bem-estar desses deve haver um equilíbrio entre o saber, o cuidado, o indivíduo, o contexto familiar e social que ele está inserido.

Ademais, com o cenário atual, tem aumentado significativamente a importância de discutirmos a prevenção de comorbidades associadas aos TA, ansiedade, bulimia e anorexia, já que essas podem ter um desfecho desfavorável. A experiência acarretou não só benefícios para a população como também para nós, pois além de ampliarmos o conhecimento, desenvolvemos habilidades médicas, comunicativas e capacidade da empatia, além de realçar a importância da relação médico e paciente e também a integração de uma equipe multidisciplinar.

5 | CONCLUSÃO

Os TA são condições altamente prevalentes na sociedade atual, principalmente no sexo feminino, devido à elevada pressão estética e a presença de fatores desencadeantes que interagem entre si, como consequência disso, observa-se nesta população um índice elevado de desordens psiquiátricas. Sendo assim, constata-se a necessidade de um acompanhamento longitudinal do paciente, por isso é imprescindível o apoio de uma equipe multiprofissional, a fim de garantir um atendimento amplo e de forma integral ao paciente com transtornos mentais.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA SS, et al. **Imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.** *Estud. psicol.* (Natal), 2012; 17(1): 153-160.
2. ARAGHI MH, et al. **The complex associations among sleep quality, anxiety-depression, and quality of life in patients with extreme obesity.** *Sleep*, 2013; 36(12): 1859-65.
3. BERNARDI F, et al. **Comportamento de restrição alimentar e obesidade.** *Rev. Nutr.*, Campinas, 2005; 18(1): 85-93.
4. CORDAS, TA. **Transtornos alimentares: classificação e diagnóstico.** *Rev. psiquiatr. clín.*, 2004; 31(4): 154-157.
5. FONTENELLE LF, et al. **Transtornos alimentares e os espectros do humor e obsessivo-compulsivo.** *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2002; 24(3): p. 24-28.

6. FUSCO SFB, et al. **Ansiedade, qualidade do sono e compulsão alimentar em adultos com sobrepeso ou obesidade.** Rev. esc. enferm, 2020; 54: e03656.
7. GONCALVES JA, et al. **Eating disorders in childhood and adolescence.** Rev. paul. pediatr., 2013; 31(1): 96-103.
8. KAPLAN HI, SADOCK B. **Compêndio de Psiquiatria.** 11ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 2017; 509p.
9. KLOBUKOSKI C, HOFELMANN DA. **Compulsão alimentar em indivíduos com excesso de peso na Atenção Primária à Saúde: prevalência e fatores associados.** Cad. saúde colet., 2017; 25(4): 443-452.
10. LO SC, et al. **Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders.** Neuropsychobiology, 2008; 57(3): 95-115.
11. MATOS MIR, et al. **Binge eating disorder, anxiety, depression and body image in grade III obesity patients.** Revista Brasileira de Psiquiatria, 2002; 24(4): 165-169.
12. MELIN P, ARAUJO AM. **Transtornos alimentares em homens: um desafio diagnóstico.** Rev. Bras. Psiquiatr., 2002; 24(3): 73-76.
13. MORGAN CM, et al. **Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e sócio-culturais.** Rev. Bras. Psiquiatr., 2002; 24(3): 18-23.
14. NOZAKI VT, ROSSI NM. **Imagem corporal: cirurgia bariátrica.** Revista Saúde e Pesquisa, 2010; 3(2): 185-191.
15. OLIVEIRA LL, HUTZ CS. **Transtornos alimentares: o papel dos aspectos culturais no mundo contemporâneo.** Psicol. estud., 2010; 15(3): 575-582.
16. PIVETTA LA, GONCALVES-SILVA RMV. **Compulsão alimentar e fatores associados em adolescentes de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.** Cad. Saúde Pública, 2010; 26(2): 337-346.
17. SILVA TM, et al. **Associação entre sobrepeso, obesidade e transtornos mentais comuns em nutricionistas.** J. bras. psiquiatr., 2015; 64(1): 24-31.
18. SOUZA AC, et al. **Atitudes em relação ao corpo e à alimentação de pacientes com anorexia e bulimia nervosa.** J. bras. psiquiatr., 2014; 63(1): 1-7.
19. SOUZA LV, SANTOS MA. **A participação da família no tratamento dos transtornos alimentares.** Psicol. estud., 2010; 15(2): 285-294.
20. VALE AMO, et al. **Comportamentos de risco para transtornos do comportamento alimentar entre adolescentes do sexo feminino de diferentes estratos sociais do Nordeste do Brasil.** Ciênc. saúde coletiva, 2011; 16(1): 121-132.
21. VERAS JLA, et al. **Relationship between suicidal behavior and eating disorders: a systematic review.** Rev. Fund Care Online, 2018; 10(1): 289-294.

CAPÍTULO 3

PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DAS GESTANTES TABAGISTAS EM UM AMBULATÓRIO DE ARAGUARI-MG

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 13/07/2021

Ana Flávia Silva Borges

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/4306188278148651>

Ana Luísa Aguiar Amorim

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/3505547216918053>

Ana Luísa Araújo Costa Rios

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/8374924045488310>

Ana Marcella Cunha Paes

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/3122687551844202>

Karen Caroline de Carvalho

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/5326842162447596>

Lara Andrade Barcelos e Silva

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/5824947949177905>

Lohane Araújo Martins

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/1744467230547370>

Nathalia Laport Guimarães Borges

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/3277639341159828>

Vanessa Silva Lemos

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/8788127940282871>

Patrícia Dias Neto Guimarães

Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) Centro Universitário Araguari-MG
<http://lattes.cnpq.br/8213053545176004>

RESUMO: Introdução: O tabagismo é um problema de saúde pública, especialmente, durante a gestação. Dentre os diversos prejuízos ao recém-nascido, evidencia-se o risco de baixo peso ao nascer. O objetivo do estudo foi avaliar o perfil sociodemográfico e clínico de gestantes tabagistas atendidas no ambulatório de pré-natal em Araguari-MG. **Metodologia:** Estudo descritivo, transversal, no qual a amostra incluiu 40 mulheres no período gestacional atendidas de agosto a dezembro de 2019. Os dados foram coletados por questionários aplicados por equipe devidamente treinada. **Conclusão:** Vários

fatores são influenciadores do tabagismo e da sua cessação, porém o período gestacional é propício para o abandono desse hábito, o que demanda intervenções efetivas durante o pré-natal.

PALAVRAS-CHAVE: Tabagismo. Gestante. Perfil. Cessação.

CLINICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE OF SMOKING PREGNANT IN A AMBULATORY IN ARAGUARI-MG

ABSTRACT: Background: Smoking is a public health problem, which especially during a pregnancy affects the newborn, reducing the chances of lower birth weight. The objective is to evaluate the sociodemographic and clinical profile of pregnant smokers seen in a Prenatal clinic in Araguari-MG. **Methods:** Descriptive and cross-sectional study, which sample included 40 women in the gestational period attended at a prenatal clinic from August to December 2019. Data was collected through questionnaires selected by properly trained teams. **Conclusion:** Several factors are influencing smoking and its cessation, but the gestational period is conducive to quitting this habit, or that demand is effectively affected during prenatal care.

KEYWORDS: Smoking. Pregnant. Profile. Cessation.

1 | INTRODUÇÃO

O tabagismo durante a gestação representa um assunto de grande relevância na saúde pública global, devido à elevada prevalência e ao impacto negativo sobre a saúde materna e fetal. Além disso, caracteriza uma das maiores causas de nascimentos prematuros no Brasil, sendo prematuridade o principal contribuinte para a mortalidade perinatal e infantil¹.

Apesar de desde 2006 o Brasil experimentar uma fase de redução no percentual de fumantes na população, de 35% em 1989 para 16% em 2006, pesquisas populacionais mostraram que a diminuição na prevalência e na intensidade do fumo foram maiores entre os homens, os mais jovens e indivíduos de classes socioeconômicas abastadas². Esses são fatores que, na maioria das vezes, não atingem a realidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e não abrangem as parcelas da população com maior risco, como é o caso das gestantes.

Essa associação entre o tabagismo e a gestação pode significar diversos riscos de complicações para o binômio mãe/bebê, como: placenta prévia, ruptura prematura das membranas, descolamento prematuro da placenta, hemorragia no pré-parto, parto prematuro, aborto espontâneo, gestação ectópica, crescimento intrauterino restrito, baixo peso ao nascer, morte súbita do recém-nascido e comprometimento do desenvolvimento físico da criança. Diante dos malefícios que pode acarretar, estudos têm demonstrado que a gestação pode representar um fator considerável de cessação do tabagismo, pela apreensão da gestante em conceber uma criança saudável. No entanto, depende de um contato frequente com profissionais de saúde e da disponibilidade de informações durante

o pré-natal³.

Por esse motivo, segundo Machado e Lopes (2009)⁴, a consulta pré-natal pode ser a forma mais eficiente de prestação de esclarecimentos sobre os riscos do fumo, somando-se ao fato de que as gestantes podem ainda aproveitá-la para expor dúvidas, medos e angústias decorrentes da gestação. O exposto é de extrema importância, uma vez que esses sentimentos podem levá-las a quadros de ansiedade, depressão e demais situações que podem ser precipitantes ao início ou à manutenção do tabagismo, já que o consumo do cigarro costuma estar associado à sensação relaxante. Nesse contexto, sabe-se que cerca de 25 a 40% das mulheres que engravidam tentam parar de fumar na gestação. Desse modo, tendo em vista os malefícios do uso do tabaco e a vulnerabilidade emocional da mulher em relação à garantia da saúde de seu filho nesse período, destaca-se o pré-natal como o momento ideal para a abordagem da interrupção do hábito.

Damé (2015)⁵ afirma que a prevalência de cessação do hábito de fumar no período gestacional, por sua vez, é maior entre mulheres primíparas, de maior renda e escolaridade, casadas, que planejaram a gravidez, que iniciaram o pré-natal precocemente e que consumiam menor quantidade de cigarros por dia.

Ademais, conhecer fatores que levaram essas mulheres a fumar e os que conduzem a cessação do tabagismo na gestação pode contribuir para que os profissionais da saúde consigam implementar intervenções para melhorar a qualidade da saúde da mãe e do bebê³.

Nesse sentido, visto que são inúmeros os fatores que contribuem para o tabagismo, o presente trabalho tem como objetivo traçar a prevalência e o perfil sociodemográfico e clínico das gestantes tabagistas atendidas no ambulatório; identificar os fatores associados à manutenção e à possível cessação do consumo do tabaco; e associar os perfis socioeconômicos ao tabagismo na gestação em um ambulatório de Pré-Natal de Araguari-MG.

2 | METODOLOGIA

Estudo descritivo e transversal, de abordagem quantitativa realizado no Ambulatório Romes Nader na cidade de Araguari – MG, com a aplicação de um questionário padrão de coleta de dados, bissemanalmente, em todas as gestantes nas consultas de pré-natal no período de Agosto a Dezembro de 2019 após treinamento dos envolvidos na aplicação do questionário. Para tanto, todas participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) após a aprovação do Comitê de Ética, com número de aprovação 1556781900000804.

As pacientes inclusas eram gestantes hípidas, em qualquer período gestacional, em consulta de pré-natal de baixo risco em ambulatório especializado. Foram excluídas gestantes com ausência de capacidade civil plena. Um total de 40 gestantes foram

entrevistadas, sendo todas compatíveis com os critérios de inclusão e escolhidas de forma não probabilística por conveniência na sala de espera do referido ambulatório. Quando uma mesma gestante compareceu nas consultas no ambulatório em mais de um dia de aplicação do questionário, foi abordada apenas uma vez na sala de espera para a participação do mesmo.

O questionário aplicado continha dados de identificação, antecedentes obstétricos e história tabágica. As variáveis independentes foram:

- a) Dados demográficos: idade, estado civil, cor, escolaridade, status de trabalho e renda.
- b) Antecedentes obstétricos: paridade e trimestre gestacional.
- c) História tabágica: uso de tabaco, carga tabágica, tentativa de cessação ao tabagismo e presença de parceiro tabagista.

Os dados coletados foram tabulados com o auxílio do software Excel e organizados em um banco de dados e analisados com auxílio do programa BioEstat versão 5.3. Inicialmente foi feita a análise descritiva; as variáveis categóricas foram representadas por frequência absoluta e relativa e os dados dos dois grupos foram confrontados usando Teste Exato de Fisher a fim de verificar associações. O nível de significância adotado para as análises foi de 0,05.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas, através de questionário aplicado no segundo semestre de 2019, 40 gestantes, das quais cinco eram fumantes em abstinência (12,5%) (gráfico 1). Dessas, 20% cessaram o tabagismo quando pretendiam engravidar e 80% durante a gestação, todas no 1º trimestre (gráfico 2). Estudos brasileiros demonstram queda na prevalência de tabagismo entre mulheres e gestantes desde a década de 80, corroborando com a prevalência baixa do nosso estudo (12,5%). Lopes e colaboradores⁶, em 2015, reportaram 11% de gestantes tabagistas sendo que em 2001, haviam 25,6% de tabagistas no mesmo serviço⁷. Outros estudos, demonstraram prevalência de 21,1% de tabagistas⁸ (estágio inicial da gestação) a 23,3% (toda gestação)⁹ e 19,1% (puérperas)¹⁰. Mesmo a prevalência sendo similar, um aspecto importante a ser discutido é que a amostra do presente estudo foi pequena em comparação aos demais estudos. Essa redução na prevalência infere que as ações do Ministério da Saúde e os programas de combate ao tabagismo geraram resultados positivos.



Gráfico 1 – Informações do uso do tabaco; 2019.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

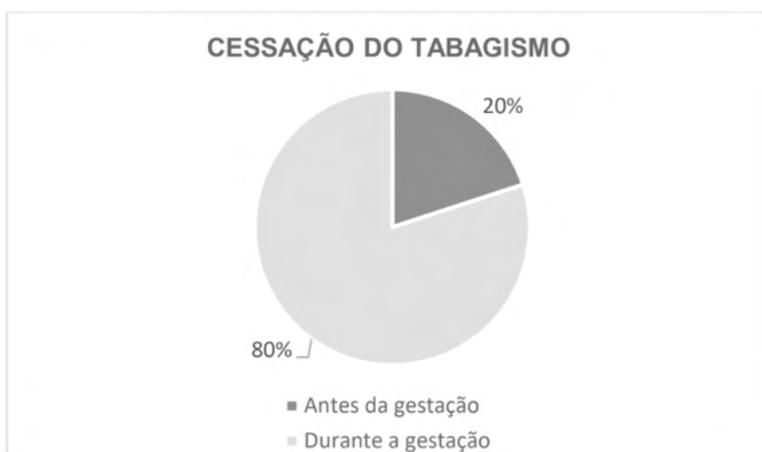


Gráfico 2 – Informações da cessação do tabagismo; 2019.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

No que tange ao período gestacional, 20% de todas as entrevistadas estavam no primeiro trimestre da gestação, 40% no segundo e 40% no terceiro. Das gestantes tabagistas, 40% se encontravam entre os dois primeiros trimestres e 60% no terceiro trimestre gestacional.

Em relação à idade materna, 60% das gestantes tabagistas tinham entre 19 e 29 anos e 40% entre 30 e 40 anos. Em contrapartida, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizaram pesquisa com o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em 2013 onde a prevalência mulheres maiores de 18 anos foi de 11%⁴.

Na tabela 1 estão apresentadas as características sociodemográficas, que

demonstram que a maioria das gestantes em abstinência tinham entre 19 e 29 anos, brancas (60%), multíparas (80%), casadas (60%), parceiro não tabagista (92,5%), ensino médio completo (40%), desempregadas (80%) e com renda familiar média de 2 a 4 salários mínimos (60%). Esse perfil corresponde ao perfil de tabagismo e ao perfil de cessação apresentado no estudo.

	Total (<i>N</i> = 40) <i>n</i> (%)	Não tabagistas (<i>n</i> = 35) <i>n</i> (%)	Tabagistas em abstinência (<i>n</i> = 5) <i>n</i> (%)
Idade			
Até 29 anos	27 (67,5)	24 (60,0)	3 (7,5)
Acima de 30 anos	13 (32,5)	11 (27,5)	2 (5,0)
Status de trabalho			
Empregada	26 (65,0)	25 (62,5)	1 (2,5)
Desempregada	14 (35,0)	10 (25,0)	4 (10,0)
Paridade			
Multípara	21 (52,5)	17 (42,5)	4 (10,0)
Primípara	19 (47,5)	18 (45,0)	1 (2,5)
Estado civil			
Casada	16 (40,0)	13 (32,5)	3 (7,5)
União Estável	5 (12,5)	3 (7,5)	2 (5,0)
Solteira	19 (47,5)	19 (47,5)	0 (0,0)
Escolaridade			
Acima de 8 anos	35 (87,5)	31 (77,5)	4 (10,0)
Abaixo de 8 anos	5 (12,5)	4 (10,0)	1 (2,5)
Renda Familiar			
Acima de 2 salários	26 (65,0)	23 (57,5)	3 (7,5)
Abaixo de 2 salários	14 (35,0)	12 (30,0)	2 (5,0)
Cor			
Branca	22 (55,0)	19 (47,5)	3 (7,5)
Preta	4 (10,0)	4 (10,0)	0 (0,0)
Parda	13 (32,5)	11 (27,5)	2 (5,0)
Amarela	1 (2,5)	1 (2,5)	0 (0,0)
Trimestre Gestacional			
1º trimestre	8 (20,0)	7 (17,5)	1 (2,5)
2º trimestre	16 (40,0)	15 (37,5)	1 (2,5)
3º trimestre	16 (40,0)	13 (32,5)	3 (7,5)
Parceiro tabagista			

Sim	3 (7,5)	2 (5,0)	1 (2,5)
Não	37 (92,5)	33 (82,5)	4 (10,0)

Tabela 1- Características sociodemográficas e clínicas das gestantes.

Fonte: Elaborada pelas autoras.

Em observação ao status tabágico, 80% cessaram o hábito no primeiro trimestre de gestação e 20% ainda no período pré-gestacional. Ainda, 40% das pacientes tabagistas entrevistadas passaram por tentativa de cessação anterior à gravidez, com obtenção de sucesso apenas após descoberta dessa. E, quanto ao acesso à informação, 80% das entrevistadas não recebeu instruções sobre mecanismos de apoio à fissura, assim como, os malefícios do cigarro durante o período gestacional. Vale salientar que o risco dessas gestantes apresentarem sintomas de abstinência e não receberem informação acerca do tabagismo, bem como sobre o mecanismo de apoio à fissura durante a gestação, pode comprometer a cessação e aumentar o risco de recaída. Estudos informam que 66% das gestantes apresentam recaída após o parto, corroborando com a importância da abordagem e acompanhamento no pré-natal e puerpério¹¹. Além disso, mostram que as entrevistadas não sabiam informar sobre os prejuízos do tabagismo para o recém-nascido, porém, a maioria foi capaz de citar problemas pulmonares para a sua saúde¹².

Diante disso, as informações e avisos contidos nos rótulos dos cigarros são essenciais para informar a população em geral¹³, além de uma abordagem empática e acolhedora para o estabelecimento de um vínculo profissional sólido. Ou seja, incentivar e abordar de forma multidisciplinar e continuada a gestante tabagista é imprescindível para a efetivação da cessação do fumo. Para tanto, programas eficientes e acessíveis que auxiliam nesse processo devem ser implementados e incentivados de forma mais consistente.

A partir das informações analisadas por esse estudo, não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis. Possivelmente isso se deve ao número reduzido da amostra e ao acompanhamento de gestantes em pré-natal como rotina de consultas periódicas (recomendadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS) que colaboram para o número de encontros repetidos com as pacientes. Apesar disso, o estudo teve a intenção de transparecer a importância da abordagem das gestantes nas consultas de pré-natal quanto ao uso do tabaco como forma de prevenção e tratamento.

Assim, durante o acompanhamento da gestante, é de suma importância informar sobre os riscos de fumar, os benefícios da cessação, esclarecer a respeito de recaídas e fissuras, avançando ainda mais na integralidade da saúde durante a consulta ^(14,15).

4 | CONCLUSÃO

Dessa forma, acredita-se que programas direcionados de forma específica às gestantes fumantes seria uma intervenção efetiva, visto que essa fase da vida demanda

uma abordagem ímpar. Espera-se que o estudo agregue e dê relevância à abordagem da gestante durante as consultas de pré-natal quanto ao uso do tabaco e para que os profissionais da saúde estejam sempre preparados e informados acerca dos fatores relacionados ao tabagismo, a fim de preveni-lo e tratá-lo de forma efetiva

REFERÊNCIAS

1. DA CRUZ, Joarez; CRUZ, Josceli Gonçalves; DE BORTOLI, Cleunir de Fatima Candido. Percepções de gestantes tabagistas sobre malefícios do tabaco durante a gestação. **Journal of Nursing and Health**, v. 7, n. 2, p. 178-87, 2017.
2. DAMÉ, Josiane Luzia Dias. **Tabagismo durante a gestação: definição, tendência temporal e cessação**.
3. DA MOTTA, Giordana de Cássia Pinheiro; ECHER, Isabel Cristina; DE FÁTIMA LUCENA, Amália. Fatores associados ao tabagismo na gestação. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 4, p. 1-8, 2010.
4. HAMMOND, David et al. Effectiveness of cigarette warning labels in informing smokers about the risks of smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. **Tobacco control**, v. 15, n. suppl 3, p. iii19-iii25, 2006.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Política Nacional de Controle do Tabaco**. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo#:~:text=Segundo%20dados%20do%20Vigitel%2F2019,7%2C7%20%25%20entre%20mulheres>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.
6. LOPES, Natália Machado Costa et al. Tabagismo entre gestantes atendidas em maternidade filantrópica do Município de São Paulo. **O Mundo da Saúde, São Paulo**, v. 39, n. 1, 2015.
7. MACHADO, Julia de Barros; LOPES, Maria Helena Itaquí. Abordagem do tabagismo na gestação. **Sci Med**, v. 19, n. 2, p. 75-80, 2009.
8. PALMEIRA, V. F. S.; MA, Tsunehiro. Grau de dependência à nicotina de mulheres no período gestacional [CDROM]. **Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo**, v. 9, 2001.
9. REIS, Liane G. et al. Women who smoke and stop during pregnancy: who are they?. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 8, n. 2, p. 217-221, 2008.
10. ROZOV, Tatiana et al. Hábito de fumar das gestantes e parturientes de um hospital universitário e seus conhecimentos sobre os efeitos do fumo em fetos e lactentes. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 29, n. 1, 2004.
11. SIQUEIRA, Lucíola D. Emery; MAEDA, Sayuri Tanaka. Tabagismo na gravidez: um estudo qualitativo da rotina de gestantes. **Rev. enferm. UFPE on line**, v. 11, n. supl. 6, p. 2612-2619, 2017.

12. SOUZA, Elisa Sebba Tosta de et al. Escala Razões para Fumar da Universidade de São Paulo: um novo instrumento para avaliar a motivação para fumar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 6, p. 768-778, 2010.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco**. Geneva: World Health Organization, 2011.
14. ZHANG, Linjie et al. Tabagismo materno durante a gestação e medidas antropométricas do recém-nascido: um estudo de base populacional no extremo sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 9, p. 1768-1776, 2011.

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA EPILEPSIA NO MUNICÍPIO DE CHAPECÓ-SC

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Luísa Scaravelli Mario

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó-SC
<http://lattes.cnpq.br/8702886425139931>

Isabella Schwingel

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó
Chapecó-SC
<http://lattes.cnpq.br/3924065130623668>

Carlos Alberto do Amaral Medeiros

Universidade Federal do Rio Grande do Sul –
Neurologia Infantil
Chapecó-SC
<http://lattes.cnpq.br/1989605593636992>

RESUMO: **Introdução:** A epilepsia é um distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas, em que se deve ter um histórico de pelo menos uma convulsão, uma alteração duradoura no cérebro que aumenta a probabilidade de crises futuras e estar associada a distúrbios neurobiológicos, cognitivos e sociais (FISHER *et al.*, 2005). **Objetivo:** Verificar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos com episódios de epilepsia no município de Chapecó-SC. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, transversal, quantitativo, realizado no período de um de

janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2015. Foram avaliados todos os pacientes pediátricos de um mês a dez anos de idade, atendidos no Ambulatório de Neurologia Infantil do município de Chapecó-SC, que apresentaram um episódio sugestivo de evento convulsivo. **Resultados:** Foram avaliados 163 pacientes pediátricos com episódios sugestivos de evento convulsivo, desses 111 pacientes apresentaram diagnóstico de epilepsia. A idade média no primeiro episódio dos pacientes com epilepsia foi 1,24 anos ($\pm 1,53$ anos). O histórico familiar de epilepsia estava presente em 31,5% dos pacientes. O antecedente ginecológico/obstétrico mais prevalente nas mães foi a infecção do trato urinário com 14,1% ($p < 0,01$). Nos antecedentes médicos progressos do paciente, asfixia foi observada em 15,3% ($p = 0,361$), 10,4% com prematuridade ($p = 0,026$), a doença pulmonar crônica e a meningite foram observadas em 1,2%; o trauma presente em 0,6% ($p = 0,790$). O exame que teve maior frequência de alteração foi o EEG em 89,2% dos pacientes. O tratamento profilático foi indicado em 92,8% dos pacientes. A sequela mais observada foi o atraso motor ($n = 34$). **Conclusão:** É importante identificar a epidemiologia da epilepsia na população pediátrica para detectar e tratar de forma correta, pois ela pode levar ao desenvolvimento de comorbidades como distúrbios de saúde mental e distúrbios da dor, tendo grande impacto na qualidade de vida global do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia, epidemiologia, crianças.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGY PROFILE OF EPILEPSY IN THE CITY OF CHAPECÓ-SC

ABSTRACT: Introduction: Epilepsy is a brain disorder caused by the persistent predisposition of the brain to generate epileptic seizures, in which one must have a history of at least one seizure, a lasting change in the brain that increases the probability of future crises and being associated with neurobiological, cognitive and social disorders (FISHER *et al.*, 2005).

Objective: To verify the clinical and epidemiological profile of pediatric patients with episodes of epilepsy in Chapecó-SC. **Methods:** Descriptive, cross-sectional, quantitative study, conducted between January 1st of 2015 to December 31th of 2015. Were evaluated one-month to ten-year-old pediatric patients who presented a suggestive episode of convulsive event and were attended at the Pediatric Neurology Clinic of Chapecó –SC. **Results:** 163 pediatric patients with a suggestive episode of a convulsive event were analyzed. Among these, 111 patients were diagnosed with epilepsy. The average age of the first episode of epilepsy was 1,24 ($\pm 1,53$ years old). The family history of epilepsy was present in 31,5% of the patients. The gynecological-obstetrical history more prevalent in mothers was urinary tract infections with 14,1% ($p < 0,01$). In previous medical history of the patient, asphyxia was observed in 15,3% ($p = 0,361$), 10,4% presented prematurity ($p = 0,026$), chronic lung disease and meningitis was observed in 1,2% and trauma in 0,6% ($p = 0,790$). The exam most frequent of alteration was the EEG in 89,2% of patients. The indication for prophylactic treatment was observed in 92,8%. The impairment most observed was motor delay ($n = 34$). Conclusion: It is important to identify the epidemiology of epilepsy in the pediatric population in order to correctly detect and treat it, as it can lead to the development of comorbidities such as mental health disorders and pain disorders, having a great impact on the patient's overall quality of life.

KEYWORDS: Epilepsy, epidemiology, child.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, em que se deve ter um histórico de pelo menos uma convulsão, uma alteração duradoura no cérebro que aumenta a probabilidade de crises futuras e estar associada a distúrbios neurobiológicos, cognitivos e sociais (FISHER *et al.*, 2005). As crises epiléticas ocorrem em maior frequência na faixa pediátrica, pois nesta faixa o limiar do cérebro imaturo é menor, sendo mais fácil desencadear as crises convulsivas. Ao menos uma crise epilética ocorre em 6% das crianças (CASELLA; MÂNGIA, 1999).

METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo, com delineamento transversal, realizado no período entre um de janeiro a 31 de dezembro de 2015. Foram avaliados todos os pacientes pediátricos de um mês a dez anos de idade com um episódio sugestivo de evento convulsivo atendidos no Ambulatório de Neurologia Infantil vinculado a Prefeitura

Municipal de Chapecó pela rede do Sistema Único de Saúde, através do preenchimento do protocolo de avaliação, o qual contém variáveis relativas à avaliação da crise convulsiva. O protocolo foi preenchido com a supervisão do especialista em neuropediatria utilizando as informações contidas nos prontuários de pacientes com episódio sugestivo de evento convulsivo e durante o acompanhamento desses pacientes no Ambulatório de Neurologia Infantil.

Foi realizada análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo e apresentação em tabelas e gráficos. Os dados foram tabulados no *software Microsoft Excel* e então transferidos e analisados estatisticamente utilizando o *IBM SPSS Statistics 21*.

O nível de significância estatístico considerado foi de $p \leq 0,05$ e o intervalo de confiança considerado de 95%. As variáveis qualitativas foram analisadas através de teste qui-quadrado (χ^2) ou pelo teste de Fisher. As variáveis quantitativas foram analisadas através do teste *t* de *Student* (*t*) e do teste *Mann-Whitney*.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Universidade Comunitária da Região de Chapecó, pelo Sistema CEP/CONEP conforme CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) com o número 48516515.4.0000.0116 e aprovado pela Secretaria de Saúde do Município de Chapecó-SC. A coleta foi realizada por meio de prontuários eletrônicos garantindo respeito à individualidade e à privacidade de todos os envolvidos por meio da aprovação da Declaração de ciência e concordância das instituições envolvidas, do Termo de compromisso para o uso de dados em arquivo e do Termo de confidencialidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A epilepsia pode ser causada por uma série de etiologias, incluindo a predisposição genética, determinados tipos de lesões cerebrais (tanto traumática e anóxia), anomalias estruturais do cérebro, e certas síndromes epilépticas. No entanto, o risco de recorrência de ataques epilépticos é comum a todos os pacientes diagnosticados com epilepsia, independentemente da sua etiologia (BATES, 2015).

No estudo foram avaliados 163 pacientes pediátricos com episódios sugestivos de evento convulsivo, desses 111 pacientes apresentaram diagnóstico de epilepsia. A idade média no primeiro episódio dos pacientes com epilepsia foi de 1,24 anos ($\pm 1,53$ anos), já no momento da avaliação, a média foi de 4,86 anos ($\pm 2,80$ anos). 51,4% dos pacientes eram do gênero masculino. As crises epilépticas ocorrem em maior frequência na faixa pediátrica, pois nessa faixa o limiar do cérebro imaturo é menor, sendo mais fácil desencadear as crises convulsivas. Ao menos uma crise epiléptica ocorre em seis por cento das crianças. Cerca de três a quatro por cento da população caucasiana apresenta crises desencadeadas por febre e um por cento com diagnóstico de epilepsia (CASELLA; MÂNGIA, 1999).

O histórico familiar de epilepsia estava presente em 31,5% dos pacientes, 3,6% apresentaram histórico familiar de convulsão febril e 7,2% com histórico familiar de outras alterações neurológicas.

Os antecedentes ginecológicos e obstétricos mais prevalentes em mães de pacientes com epilepsia foram: infecções do trato urinário com 14,1% ($p < 0,01$), tabagismo com 4,9% ($p = 0,652$), trauma e TORCH (toxoplasmose, rubéola, sífilis e herpes) tiveram 1,8% de prevalência ($p = 0,858$) e drogadição em 0,6% ($p = 0,790$). Não foram observados antecedentes de alcoolismo. 71,1% das mães dos pacientes não apresentaram intercorrências ginecológicas e obstétricas ($p = 0,093$).

Nos antecedentes médicos progressos do paciente, a asfixia foi observada em 15,3% ($p = 0,361$), 10,4% dos pacientes apresentaram prematuridade ($p = 0,026$), a doença pulmonar crônica e a meningite foram observadas em 1,2% e o trauma presente em 0,6% ($p = 0,790$), 38,7% dos pacientes tiveram outros antecedentes que não os mencionados anteriormente ($p < 0,01$).

Para que o diagnóstico de epilepsia seja correto, o indivíduo deve apresentar duas ou mais crises não causadas por fator imediato definido, ou seja, que não existam evidências de insultos agudos como febre, ingestão de álcool ou intoxicação por drogas ou abstinência (GUILHOTO; MUSZKAT; YACUBIAN, 2006). Além disso, a crise pode ser melhor avaliada levando em consideração outros fatores como idade, dados do exame físico, resultados de estudos de imagem e EEG. Essas informações devem ser reunidas para possibilitar o diagnóstico sindrômico, que é fundamental para saber qual será o tratamento e a determinação do prognóstico (YACUBIAN, 2002b).

O exame de eletroencefalograma (EEG) foi realizado em 99,1% dos pacientes, o exame de imagem do sistema nervoso central (SNC) em 73,9%; 40,5% dos pacientes realizaram exames de bioquímica e 10,8% fizeram eletrocardiograma (ECG). O exame que teve maior frequência de alteração foi o EEG em 89,2% dos pacientes. Apenas 23,4% dos pacientes apresentaram exame de imagem do SNC alterado; 11,7% dos pacientes estavam com resultado alterado na bioquímica e 4,5% no ECG.

A classificação das epilepsias é feita através de dois grupos de acordo com o seu início eletroclínico: as crises focais ou parciais e as crises generalizadas. As crises focais se iniciam numa região localizada do córtex e são uma consequência de uma descarga anômala e síncrona de um conjunto, ou foco, de células corticais que quando atingem um limiar mínimo dão lugar a um comportamento anômalo, originando a crise epiléptica (LIMA, 2005).

Nas crises generalizadas, os padrões eletroencefalográficos ictais são inicialmente bilaterais e refletem descargas neuronais, as quais são difundidas em ambos os hemisférios. Além disso, a consciência pode ser prejudicada e o seu rebaixamento pode ser a manifestação inicial (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981).

As crises focais são divididas em: crises neonatais, crises focais sensitivo-sensoriais, crises motoras focais, crises gelásticas, crises hemiclônicas, crises secundariamente generalizadas e crises reflexas em síndromes de epilepsias focais. No caso das crises generalizadas, elas são divididas em: crises tônico-clônicas, crises clônicas, crises de ausência típica, crises de ausência atípica, crises de ausência mioclônicas, espasmos, crises mioclônicas, mioclonias palpebrais, crises mioclono-atônicas, mioclonias negativas, crises atônicas e crises reflexas nas síndromes de epilepsias generalizadas (YACUBIAN, 2002a).

O tratamento profilático foi indicado em 92,8% dos pacientes e o tratamento emergencial foi realizado de forma correta em 80,2%. 60,3% dos pacientes não apresentaram sequelas neurológicas. A seqüela mais observada foi o atraso motor (n=34), seguido pelo atraso na linguagem (n=31). O atraso na socialização foi verificado em oito pacientes.

No caso do tratamento da epilepsia, a criança deve ser levada ao hospital, iniciar tratamento com diazepam 0,1 a 0,3 mg/kg ou midazolam 0,15 a 0,2 mg/kg (até 3 doses). Após, administrar fenitoína IV 18–20 mg/kg. Pode-se repetir fenitoína IV 10 mg/kg. Alternativa à fenitoína inclui valproato IV, 20–40 mg/kg (à taxa de 3–6 mg/kg/min). Se a crise persistir, administrar, em bolus, fenobarbital até parar a crise ou atingir a dose de 20 mg/kg. Se o controle da crise não for alcançado, outras opções incluem: midazolam IV inicial de 0,15 mg/kg. O tratamento é tipicamente mantido por 12–48 horas; outra opção é o tiopental IV ataque 2 a 5 mg/kg. Se mesmo assim a crise persistir, realizar anestesia geral com halotano e bloqueio neuromuscular (SILVA, 2013).

Apenas 20% das crianças terão suas crises imediatamente controladas após o início da droga antiepiléptica, e poderão ter a mesma retirada, permanecendo em remissão. Não há qualquer vantagem significativa de uma droga sobre a outra no tratamento das epilepsias da criança, com exceção do fenobarbital (PB), que foi menos “efetivo” que carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) e valproato (VPA) em um estudo aberto randomizado, que envolveu 167 crianças (YACUBIAN, 2002b).

CONCLUSÃO

A epilepsia apresentou maior frequência no gênero masculino e em idade precoce. O histórico familiar de epilepsia estava presente em grande parte dos pacientes. Os antecedentes ginecológicos e obstétricos da mãe mais prevalentes foram ITU e tabagismo. Dos antecedentes do paciente, os mais frequentes foram a asfixia e a prematuridade. O exame mais realizado foi o EEG, o qual foi o que mais apresentou alteração. A maioria dos pacientes não apresentou sequelas, mas dentre aqueles que tiveram, o mais observado foi atraso de desenvolvimento motor. É importante detectar e tratar de forma correta a epilepsia, pois ela pode levar ao desenvolvimento de comorbidades como distúrbios de saúde mental e distúrbios da dor, tendo grande impacto na qualidade de vida global do paciente.

REFERÊNCIAS

BATES, K. Epilepsy current evidence-based paradigms for diagnosis and treatment. **Prim Care Clin Office Pract**, v. 43, n. 2, p. 217-232, 2015.

CASELLA, E. B.; MÂNGIA, C. M. F. Abordagem da crise convulsiva aguda e estado de mal epiléptico em crianças. **J. pediatr**, v. 75, n. 2, p. 197-206, 1999.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. **Epilepsia**, v. 22, n. 4, p. 489-501, ago. 1981.

FISHER, R. S. *et al.* Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, 2005.

GUILHOTO, Laura M. F.; MUSZKAT, Regina S; YACUBIAN, Elza M. T. Consenso terminológico da associação brasileira de epilepsia. **J. epilepsy clin. Neurophysiol**, v. 12, n. 3, p. 175-177, set. 2006.

LIMA, José M. L. Epilepsia – a abordagem clínica. **R. Port Clin Geral**, v. 21, n. 3, p. 291-298, 2005.

SILVA, Cléber Ribeiro Álvares *et al.* Considerações sobre epilepsia. **Bol Cient Pediatr**. v. 2, n. 3, p. 71-76, 2013.

YACUBIAN, Elza M. T. Proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas - correlação videoeletrencefalográfica. **R. Neurociências**, v. 10, n. 2, p. 49-65, 2002a.

_____. Tratamento da epilepsia na infância. **J. pediatr**, v. 78, n. 1, p. 19-27, 2002b.

CAPÍTULO 5

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS REALIZADOS NAS REGIÕES TORÁCICAS E ABDOMINAIS ALTAS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 09/07/2021

Marcelino Santos Neto

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz – MA

<http://lattes.cnpq.br/2762193275718620>

Ilaise Brilhante Batista

Universidade Federal do Tocantins
Palmas-TO

<http://lattes.cnpq.br/8521438822256932>

Lívia Maia Pascoal

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz - MA

<http://lattes.cnpq.br/7758811580828545>

Alessandra Cruz Silva

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz - MA

<http://lattes.cnpq.br/7611012729390927>

Debora Ellen Sousa Costa

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz – MA

<http://lattes.cnpq.br/5149280176558168>

Isadora Yashara Torres Rego

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz - MA

<http://lattes.cnpq.br/5749049819416548>

Liana Priscilla Lima de Melo

Universidade Federal do Maranhão
São Luís - MA

<http://lattes.cnpq.br/6440188584611372>

Simony Fabíola Lopes Nunes

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz - MA

<http://lattes.cnpq.br/8731640863917764>

Floriacy Stabnow Santos

Universidade Federal do Maranhão
Imperatriz - MA

<http://lattes.cnpq.br/7357780334048827>

RESUMO: **Objetivo:** determinar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos realizados nas regiões torácicas e abdominais altas. **Método:** Estudo transversal, descritivo e quantitativo, realizado no período de agosto de 2016 a julho de 2017 com 312 pacientes internados na clínica cirúrgica de um hospital da região Nordeste do Brasil. **Resultados:** Observou-se a prevalência de pacientes do sexo masculino (67,9%), cor parda (58,1%) solteiros (46,8%) e com média de idade de 38,05 anos. O procedimento cirúrgico mais frequente foi a laparotomia exploratória (60,9%) e o principal motivo para a realização do procedimento foi a perfuração por arma branca (20,7%). As alterações clínicas mais comuns foram Frequência respiratória alterada (51,4%), Saturação de oxigênio diminuída (46,6%) e Uso da musculatura acessória (44,1%). Verificou-se, ainda, associação estatisticamente significativa entre o tipo de cirurgia e a ocorrência das alterações clínicas. **Conclusão:** As cirurgias torácicas e abdominais altas, podem causar alterações relacionadas a função pulmonar dos pacientes, ocorrendo a manifestação

de alterações clínicas respiratórias. Além disso, a localização do procedimento cirúrgico realizado pode atuar como fator protetor ou para o aumento de chances da exibição dessas modificações respiratórias.

PALAVRAS-CHAVE: Perfil de Saúde; Período Pós-Operatório; Sistema Respiratório; Enfermagem.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS UNDERGOING SURGICAL PROCEDURES IN THE CHEST AND UPPER ABDOMEN REGIONS

ABSTRACT: Objective: To determine the epidemiological and clinical profile of patients undergoing surgical procedures performed in the thoracic and upper abdominal regions.

Method: Cross-sectional, descriptive and quantitative study, carried out from August 2016 to July 2017 with 312 patients admitted to the surgical clinic of a hospital in the Northeast region of Brazil. **Results:** There was a prevalence of male patients (67.9%), brown (58.1%) single (46.8%) and with a mean age of 38.05 years. The most frequent surgical procedure was exploratory laparotomy (60.9%) and the main reason for performing the procedure was stab perforation (20.7%). The most common clinical alterations were Altered respiratory rate (51.4%), Decreased oxygen saturation (46.6%) and Use of accessory muscles (44.1%). There was also a statistically significant association between the type of surgery and the occurrence of clinical changes. **Conclusion:** Thoracic and upper abdominal surgeries can cause alterations related to the pulmonary function of patients, resulting in clinical respiratory alterations. In addition, the location of the surgical procedure performed can act as a protective factor or to increase the chances of exhibiting these respiratory changes.

KEYWORDS: Health Profile; Postoperative Period; Respiratory System; Nursing.

1 | INTRODUÇÃO

O trauma é um problema de saúde pública e pode estar relacionado a um aumento da violência urbana e outros fatores extrínsecos que contribuem para ser uma das principais causas de mortalidade atualmente (KALIL; AMARAL, 2016). De acordo com o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 2019, último ano cujos dados estão disponíveis para levantamento, a morbidade e mortalidade por causas externas, ocupa o quarto lugar no ranking das causas de óbitos gerais no Brasil, atrás apenas das neoplasias, doenças do aparelho circulatório e respiratório (BRASIL, 2020).

Em virtude da sua gravidade, o trauma, muitas vezes, necessita da realização de procedimentos cirúrgicos, onde as vítimas são admitidas com emergência na sala operatória (SILVA *et al.*, 2018). Assim, a realização de um procedimento cirúrgico provoca alterações profundas na vida do paciente, por ser um processo crítico e complexo (SAMPAIO *et al.*, 2013; GONÇALVES; MEDEIROS, 2016).

Os procedimentos cirúrgicos relacionados ao trauma costumam ser realizados nas regiões torácicas e abdominais superiores e interferem na função respiratória, contribuindo para uma alta incidência de complicações que provocam a diminuição do volume e da capacidade pulmonar e prejuízo nas trocas gasosas. Os principais tipos de complicações

são: atelectasia, infecção dos brônquios, pneumonia, insuficiência aguda, ventilação mecânica/ou intubação orotraqueal prolongada e bronco espasmo (ÁVILLA; FENILI, 2017).

Nesse contexto, a assistência de enfermagem torna-se necessária no período pós-operatório atuando principalmente no âmbito da prevenção de complicações que possam resultar do procedimento cirúrgico (SERRA et al., 2015). Ademais, também é importante conhecer o perfil dos pacientes submetidos a cirurgias toracoabdominais altas, pois segundo Olímpio et al. (2018), esse conhecimento serve de subsídio para implementar estratégias eficientes de promoção à saúde, prevenção das doenças e agravos, além de auxiliar no aperfeiçoamento dos cuidados de enfermagem.

Diante do exposto, esta pesquisa teve como objetivo determinar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes submetidos a cirurgias torácicas e abdominais altas, assim como, identificar as principais manifestações clínicas, relacionadas a função respiratória presentes nos mesmos.

2 | METODOLOGIA

Estudo transversal realizado com 312 pacientes em pós-operatório de cirurgias torácicas e abdominais altas, na clínica cirúrgica de um hospital público no nordeste do Brasil, no período de agosto de 2016 a julho de 2017.

Como critérios de inclusão estabeleceu-se: pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, nas 48 horas iniciais do pós-operatório de cirurgias torácicas e/ou abdominais altas, com incisão cirúrgica acima da cicatriz umbilical. Quanto aos critérios de exclusão, considerou-se: quadro clínico instável ou alteração no nível de consciência que impossibilitasse a realização da entrevista e exame físico; estar em uso de sonda nasoenteral, nasogástrica e/ou traqueostomia no momento da avaliação, porque poderia alterar o quadro clínico específico relacionado ao procedimento cirúrgico.

Para a coleta de dados foi utilizado um instrumento estruturado que teve como objetivo avaliar a presença de informações relacionadas a função respiratória e contemplava dados como: identificação, hábitos de vida, antecedentes pessoais de doenças crônicas, dados clínicos e dados cirúrgicos.

Os dados obtidos foram armazenados em planilha do software Microsoft Excel® e analisados no programa SPSS versão 24.0 para Mac OS®. Os resultados foram apresentados em tabelas com valores de frequência, percentuais, média e mediana. As associações entre as variáveis clínicas e o tipo de cirurgia foram analisadas por meio dos testes de Qui-quadrado e de Fisher. As Razões de prevalência (RP) foram obtidas para medir a magnitude do efeito e o nível de significância estabelecido foi de valor $p < 0,05$.

Os objetivos da pesquisa foram explicados aos pacientes e os mesmos deram anuência a sua participação pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres

Humanos, da Universidade Federal do Maranhão com parecer de aprovação número 1.318.579 e CAAE: 47487315.6.0000.5087.

3 | RESULTADOS

Foram avaliados 312 pacientes no período pós-operatório de cirurgias torácicas e abdominais altas. Verificou-se que a amostra era composta predominantemente por homens (67,9%), da cor parda (58,1%), solteiros (46,8%), e a média de idade foi de 38,05 anos (DP: 16,02). Além disso, observou-se que a doença crônica mais citada foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) acometendo 5,5% dos pesquisados, já para os fatores de risco, 49,7% eram etilistas e 77% dos pacientes referiu não praticar nenhuma atividade física. Estes dados podem ser observados na tabela 1.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	212	67,9
Feminino	100	32,1
Cor		
Parda	180	58,1
Negra	60	19,4
Branca	56	18,1
Outros	14	4,4
Estado civil		
Solteiro	145	46,8
Casado	119	38,4
Separado	17	5,5
Divorciado	11	3,5
Outros	18	5,8
Doenças crônicas		
HAS	17	5,5
Diabetes	3	1,0
Asma	3	1,0
Outros	2	0,6
Fatores de risco		
Etilismo	154	49,7
Tabagismo	75	24,2
Atividade física		
Não pratica atividade física	238	77,4
Pratica menos de três vezes por semana	35	11,3

Prática mais de três vezes por semana		35		11,3	
Idade	N	Média	Mínimo	Máximo	DP
	312	38,05	18,0	78,0	16,02

N= número; %= porcentagem; DP= desvio padrão.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes no pós-operatório de cirurgias torácicas e abdominais altas (n=312). Imperatriz, MA, Brasil, 2017.

Em relação aos dados cirúrgicos, o procedimento cirúrgico mais realizado foi a laparotomia exploratória (60,9%) seguido da drenagem de tórax (17,6%), colecistectomia (14,7%) e apendicectomia (10,3%). O motivo do procedimento mais frequente foi a perfuração por arma branca (PAB) responsável por 20,7% dos procedimentos. O tipo de anestesia mais utilizado foi a anestesia locorregional, presente em 70,6% das cirurgias.

Na tabela 2 estão dispostas a prevalência das manifestações clínicas relacionadas ao sistema respiratório, que foram apresentadas pelos pacientes no período de avaliação pós-cirúrgico. As manifestações clínicas mais frequentes foram: frequência respiratória alterada (51,4%), saturação de oxigênio diminuída (46,6%), uso da musculatura acessória durante a respiração (44,1%), presença de tosse ineficaz (33,7%) e alteração na profundidade da respiração (24,4%). As médias obtidas para a frequência respiratória e saturação de oxigênio estavam levemente alteradas, cujos valores encontrados foram de 21,29 incursões respiratórias por minuto (DP: 4,45) e 93,91% (DP:3,97), respectivamente.

Variável	N	%
Manifestações clínicas		
Frequência respiratória alterada	160	51,4
Saturação de oxigênio diminuída	144	46,6
Uso da musculatura acessória durante a respiração	137	44,1
Tosse ineficaz	95	33,7
Alteração na profundidade da respiração	91	24,4
Murmúrios vesiculares alterados	48	15,5
Ritmo respiratório irregular	41	13,3
Retração do tórax comprometida	38	12,2
Dificuldade para expelir secreções	31	34,4
Dispneia de esforço	35	11,2
Acúmulo de secreção pulmonar	28	9,0
Ortopneia	24	7,8
Expansão torácica alterada	16	5,2
Dispneia em repouso	14	4,5
Diaforese	13	4,2

Respiração com lábios franzidos				7	2,3
Cianose				6	1,9
Batimento de asas do nariz				3	1,0
Variáveis	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Frequência Respiratória	312	21,29	4,45	11	50
Frequência Cardíaca	312	80,40	16,32	42	132
Saturação de Oxigênio	309	93,91	3,97	61	99

N= número; % - porcentagem.

Tabela 2 - Prevalência das alterações respiratórias identificadas nos pacientes submetidos a cirurgias torácicas e abdominais altas (n=312). Imperatriz, MA, Brasil, 2017.

Os resultados da análise da associação entre as variáveis clínicas com o tipo de cirurgia realizada estão dispostos na tabela 3 em que foram destacados apenas aqueles com valor p estatisticamente significativo ($p > 0,05$) em pelo menos um tipo de cirurgia executada. Os dados obtidos indicaram que os pacientes que realizaram cirurgia torácica tiveram três vezes mais chances de apresentarem ortopneia (RP = 3,133; IC95% = 1,479-6,640) e ruídos adventícios (RP = 3,167; IC95% = 1,641-6,111) e duas vezes mais chances de exibirem murmúrios vesiculares alterados (RP = 2,878; IC95% = 1,506-5,499) em relação aos pacientes que não realizaram esse procedimento cirúrgico. No que diz respeito aos pacientes que foram submetidos às cirurgias abdominais, verificou-se que os mesmos tiveram 73% menos chances de apresentarem ruídos adventícios (RP = 0,27; IC95% = 0,095-0,792) e 55% menos chances de utilizarem musculatura acessória durante a respiração (RP = 0,558; IC95% = 0,307-1,013). Em relação à cirurgia toracoabdominal, os pacientes que realizaram esse tipo de intervenção tiveram 38% menos chances de exibirem murmúrios vesiculares alterados, quando comparado as cirurgias torácicas e abdominais (RP = 0,620; IC95% = 0,39-0,992).

Tipo de cirurgia	Variável clínica			Utilização de musculatura acessória durante a respiração
	Ortopneia	Ruídos adventícios	Murmúrios vesiculares alterados	
Torácica	p = 0,002 RP=3,133 IC95% (1,479-6,640)	p < 0,001 RP= 3,167 IC95% (1,641-6,111)	p < 0,001 RP= 2,878 IC95% (1,506-5,499)	

Abdominal

p = 0,011
RP=0,270
IC95%
(0,095-0,792)

p= 0,045
RP=0,558
IC95%
(0,307- 1,013)

Toracoabdominal

p=0,046
RC=0,620
IC95%
(0,39-0,992)

Tabela 3 - Análise da associação entre as variáveis clínicas com os tipos de cirurgias realizadas pelos pacientes (n=312). Imperatriz, MA, Brasil, 2017.

4 | DISCUSSÃO

O predomínio de pacientes do sexo masculino neste estudo corrobora com a pesquisa realizada por Fonseca et al. (2020) que analisou o perfil dos pacientes submetidos a laparotomia exploradora por trauma, cuja prevalência foi de 91,3%. Em relação à idade, identificou-se dados semelhantes ao de Santos et al. (2017), com média correspondente a 34,85 anos em pacientes no pós-operatório imediato de laparotomia exploratória e colecistectomia. De acordo com a estatística brasileira, os homens jovens estão mais susceptíveis a violência urbana, corroborando para o maior número de procedimentos cirúrgicos torácicos e abdominais altas nesse grupo (TRINDADE; CORREIA, 2015).

A variável estado civil apresentou predomínio de pacientes solteiros, o que contrapõe o estudo de Pascoal et al. (2016), em que a presença de companheiro foi identificada em 52,1% dos pacientes. Esta variável não é, tradicionalmente, correlacionada à ocorrência de fenômenos clínicos, no entanto, a presença de companheiro ou de laços familiares firmes, está relacionada a um maior acesso aos serviços de saúde e é considerada benéfica porque há uma relação de apoio no enfrentamento à doença (REBELO *et al.*, 2015).

Sobre as condições crônicas pré-operatórias, a mais prevalente foi a HAS com 5,5%, corroborando com o estudo de Giordani *et al.* (2015) no qual também identificou esta comorbidade como a mais frequente em pacientes cirúrgicos. Entretanto, estatisticamente a HAS correspondeu a uma pequena parcela de indivíduos no presente estudo, fato esse que pode se justificar pela menor prevalência da HAS em idades inferiores a 50 anos (SARNO; BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2020).

Em relação ao etilismo, o consumo de bebida alcoólica esteve presente em 49,7%, o que corrobora com o estudo de Lima *et al.* (2012), no qual constatou a marcante relação do trauma abdominal com homens sob efeito de álcool, evidenciando um contexto de violência interpessoal na sociedade atual. Assim, tem-se um incremento do comportamento de risco, principalmente no grupo de homens jovens, devido à exposição a álcool e drogas ilícitas

No que diz respeito ao tabagismo, embora esse hábito de vida não tenha sido exposto

por uma parcela relevante da amostra, Cavichio *et al.* (2014) relata que a exposição crônica à fumaça do cigarro pode interferir na resposta do paciente às intervenções implementadas pela equipe de saúde e contribuir para o aumento de complicações respiratórias e cardiovasculares no pós-operatório. (CABRAL; SILVA; BORGES, 2014).

A literatura aponta que a prática correta de atividade física proporciona ao paciente melhor condicionamento físico, contribuindo para proteção contra o surgimento de doenças respiratórias (PEIXOTO, 2019). Uma vez que, o procedimento cirúrgico reduz a capacidade cardiorrespiratória, o sedentarismo representado neste estudo como 77,28% dos pacientes, pode influenciar negativamente na recuperação pós-operatória.

Os resultados deste estudo também corroboram com os de Pascoal *et al.* (2016), que analisou a permeabilidade das vias aéreas de pacientes adultos submetidos a toracotomias e cirurgias abdominais superiores, visto que a Laparotomia exploratória também foi o procedimento mais prevalente (44,1%) e os motivos que levaram a realização da cirurgia foram perfuração por arma branca (14,6%), colelitíase (29,8%) e abdômen agudo (7%).

Outros estudos em consonância como os de Brunello *et al.* (2018) ao analisar pacientes submetidos a laparotomia de emergência também destacaram a perfuração por arma branca como causa externa mais prevalente, o que poderia ser justificado pelo fato das regiões mais desabastecidas, como o Nordeste, utilizarem-se, principalmente das facas, por terem menor custo em relação as armas de fogo. (MENEZES; VASCONCELOS; MATOS, 2021)

No que diz respeito ao tipo de anestesia utilizada, a mais frequente foi a locorregional, sendo esse tipo o mais escolhido pois age promovendo menos impacto no mecanismo respiratório e não requer abordagem da via aérea, contribuindo assim para redução do risco de complicação respiratória no período pós-operatório (LIMA *et al.*, 2020).

Em relação às variáveis frequência respiratória e saturação de oxigênio, os resultados identificados corroboram com estudos anteriores publicados. Sousa *et al.* (2016), por exemplo, avaliou pacientes no período pós-operatório de cirurgia cardíaca e identificou alterações na frequência respiratória em aproximadamente 37,7% da amostra. Enquanto que Santos *et al.* (2017) observou a média da saturação de oxigênio em torno de 95% em pacientes no pós operatório imediato de cirurgias abdominais, valor este que se encontra dentro dos padrões de normalidade. Assim esses achados podem ser explicados respectivamente, pelo fato de cirurgias na região torácica afetarem os mecanismos da ventilação, com interferência na mecânica respiratória, proporcionando desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio e o fato da taquipneia ter sido mínima ao ponto de não influenciar significativamente a saturação.

No que concerne à variável Uso da musculatura acessória, caracterizada pela utilização de músculos respiratórios adicionais durante as fases inspiratória e expiratória, houve divergência dos dados obtidos por Sousa *et al.* (2016), no qual apenas 1% dos pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentaram essa manifestação clínica

(VERON et al., 2016). Essa divergência pode estar relacionada ao fato dos pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca terem maior tendência para uma instabilidade hemodinâmica e estarem internados em uma unidade de terapia intensiva com monitoramento mais específico com fisioterapia respiratória contínua. De modo contrário, os pacientes da presente investigação encontravam-se em enfermarias com pouca supervisão e ausência de fisioterapia respiratória, o que poderia favorecer a ocorrência das manifestações clínicas em questão.

No que diz respeito à presença de tosse ineficaz, que segundo Hinkle e Cheever (2013) bloqueia as vias aéreas favorecendo a retenção líquido no pós-operatório, foi identificada como alteração em 16,3% da amostra do estudo de Sousa et al. (2013). O que pode ser justificado pela dor no período pós-operatório que limita o ato de tossir, comprometendo a ventilação pulmonar e causando complicações (SANTOS et al., 2017).

A ocorrência de complicações respiratórias é comum nas cirurgias toracoabdominais altas contribuindo para o surgimento de manifestações clínicas que podem ocorrer isoladamente ou em associação a outras. Contudo, é importante destacar que, além do procedimento cirúrgico ser invasivo e traumático, essas alterações clínicas também podem estar relacionadas a outros fatores tais como doenças crônicas, estilo de vida, etilismo e tabagismo.

Diante do exposto, destaca-se a importância de a equipe de enfermagem estar preparada para identificar precocemente a ocorrência de complicações respiratórias, por meio de uma assistência sistematizada na prevenção, diagnóstico e intervenção precoce, contribuindo para redução de agravos e reestabelecimento da saúde dos pacientes.

5 | CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes avaliados nesta pesquisa aponta a ligação dos mesmos com o elevado índice de violência que atualmente envolve o Brasil, tendo em vista que as perfurações por arma branca foram um dos principais motivos que levaram a realização do procedimento cirúrgico torácico e/ou abdominal, fato este que se apresenta como característica epidemiológica da região. Além disso, identificou-se que os pacientes no pós-operatório de cirurgias torácicas e abdominais altas podem exibir alterações clínicas respiratórias como frequência respiratória alterada, baixa saturação de oxigênio, uso de musculatura acessória na respiração e tosse ineficaz.

Os pacientes que realizaram cirurgias abdominais e toracoabdominais obtiveram fator de proteção em variáveis clínicas pontuais, em contrapartida, aqueles que realizaram cirurgias torácicas apresentaram mais chance de manifestar ortopneia e ruídos adventícios, bem como duas vezes mais chances de possuir murmúrios vesiculares alterados em relação aos pacientes que realizaram outros procedimentos, o que pode ser justificado pela maior proximidade com o aparelho respiratório em comparação as cirurgias abdominais.

REFERÊNCIAS

- ÁVILA, A. C.; FENILLI, R. **Incidência e fatores de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgias de tórax e abdome.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 44, n. 3, p. 284-292, 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus. Informações de Saúde. **Estatísticas vitais: óbitos por ocorrência segundo causas externas do Brasil.** Brasília (DF), 2020.
- BRUNELLO, L. F. S. *et al.* **Influência do local de origem do trauma nos índices de admissão de pacientes submetidos à laparotomia de emergência.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 45, n. 5, 2018.
- CABRAL, G. D. B.; SILVA, R. F.; BORGES, Z. D. O. **Complicações pulmonares no pós-operatório: preditores.** Revista Médica de Minas Gerais, Minas Gerais, v. 24, n. 8, p. 73-80, jan. 2014.
- CAVICHIO, B. V. *et al.* **Tempos de cessação do tabagismo a prevenção de complicações na cicatrização de feridas cirúrgicas.** Revista Esc. Enferm. USP, v. 48, n. 1, p. 174-180, 2014.
- FONSECA, MARIANA KUMAIRA *et al.* **Assessment of trauma scoring systems in patients subjected to exploratory laparotomy.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [online]. v. 47, e20202529, 2020.
- GIORDANI, A. T. *et al.* Perfil de pacientes cirúrgicos atendidos em um hospital público. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 54-61, 2015.
- GONÇALVES, T. F.; MEDEIROS, V. C. C. **A visita pré-operatória como fator atenuante da ansiedade em pacientes cirúrgicos.** Revista SOBECC, v. 21, n. 1, p. 22-27, 2016.
- HINKLE, J. L.; CHEEVER, K. H. **Clinical handbook for Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing.** 13^o ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- KALIL, M.; AMARAL, I. M. A. **Avaliação epidemiológica de vítimas de trauma hepático submetidas a tratamento cirúrgico.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 43, n. 1, p. 022-027, jan-fev. 2016.
- LIMA, R. M. *e et al.* **Recomendações para realização de anestesia loco-regional durante a pandemia de COVID-19.** Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 70, n. 2, p. 159-164, mar-abril. 2020.
- LIMA, S. O. *et al.* **Avaliação epidemiológica das vítimas de trauma abdominal submetidas ao tratamento cirúrgico.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 39, n. 4, p. 302-306, 2012.
- MENEZES, E.; VASCONCELOS, D.; MATOS, L. **Perfil dos pacientes vítimas de trauma torácico submetidos à drenagem de tórax de um hospital universitário.** Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde, v. 2, n. 1, p. 37-41, 2021.
- MISKOVIC, A.; LUMB, A. B. **Postoperative pulmonary complications.** British Journal of Anaesthesia, v. 118, n. 3, p. 317-334, mar. 2017.

MOREIRA, R. A. N. *et al.* **Diagnóstico de enfermagem, fatores relacionados e de risco no pós-operatório de cirurgia bariátrica.** Revista Esc. Enferm. USP, v. 47, n. 1, p. 168-175, 2012.

OLÍMPIO, A. C. S. *et al.* **Perfil clínico-epidemiológico de internamentos em unidade pediátrica de um hospital público cearense.** Revista Mineira de Enfermagem, v. 22, 2018.

PASCOAL, L. M. *et al.* **Ineffective airway clearance in adult patients after thoracic and upper abdominal surgery.** Applied nursing research, v. 31, n. 4, p. 24-28, 2016.

PEIXOTO, J. P. O. **Impacto do Exercício Físico na Recuperação Pós Cirurgia Coronária.** 2019. 34 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2018.

REBELO, R. E. C., *et al.* **Fatores que interferem na busca pelo atendimento de saúde do homem na Estratégia de Saúde da Família Eunice Barbosa no município de Simão Dias – SE.** Revista Saúde em Foco, n. 9, p. 177-184, 2017.

SAMPAIO, C. E. P. *et al.* **Determinant Factors of the Anxiety and Mechanisms of Coping on General Surgical Procedures.** Journal of Research: Fundamental Care Online, v. 5, n.4, p. 547-555, ago. 2013.

SANTOS, F. D. R. P. *et al.* **Laparotomia exploratória e colecistectomia: análise da frequência respiratória e saturação de oxigênio de pacientes no pós-operatório imediato.** Revista Eletrônica Trimestral De Enfermagem, v.16, n. 48, p. 266-274, out. 2017.

SARNO, F.; BITTENCOURT, C. A. G.; OLIVEIRA, S. A. de. **Perfil de pacientes com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus de unidades de Atenção Primária à Saúde.** Einstein (São Paulo), v. 18, p. 1-6, 2020.

SERRA, M. A. A. O. *et al.* **Assistência de enfermagem no pós-operatório imediato: estudo transversal.** Online Brazilian Journal of Nursing. v.14, n.2, p.161-167, 2015.

SILVA, B. B. da *et al.* **Caracterização do trauma em vítimas submetidas a procedimentos cirúrgicos em um hospital público da Bahia.** Revista Baiana de Saúde Pública, v. 42, n. 0, p. 2318-2660, 2018.

SOUSA, V. E. C. de *et al.* **Clinical indicators of ineffective airway clearance for patients in the cardiac postoperative period.** European journal of cardiovascular nursing, v. 12, n. 2, p. 193-200, 2013.

SOUSA, V. E. C. de *et al.* **Ineffective breathing pattern in cardiac postoperative patients: diagnostic accuracy study.** Applied Nursing Research, Philadelphia, v. 32, p. 132-138, nov. 2016.

TRINDADE, R. F. C. da; CORREIA, M. A. A. **Perfil epidemiológico das vítimas de arma branca e de fogo em um hospital de emergência.** Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde, v. 4, n. 1, p. 55-64, jan-jun. 2015.

VERON, H. L. *et al.* **Implicações da respiração oral na função pulmonar e músculos respiratórios.** Revista CEFAC, v. 18, n. 1, p. 242-251, 2016.

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS NOVOS DA HANSENÍASE EM MENORES DE QUINZE ANOS DE IDADE NA I REGIÃO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2007 A 2016

Data de aceite: 01/09/2021

Ana Luisa Antunes Gonçalves Guerra

Instituto de Medicina Integral Professor
Fernando Figueira
Recife, Pernambuco, Brasil
<http://orcid.org/0000-0002-6315-0730>

Celivane Cavalcanti Barbosa

Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães,
Fundação Oswaldo Cruz
Recife, Pernambuco, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-8405-0432>

Rosalva Raimundo da Silva

Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães,
Fundação Oswaldo Cruz
Recife, Pernambuco, Brasil
<http://orcid.org/0000-0003-2096-9815>

Joseilda Alves da Silva

Secretaria de Saúde do Recife. Programa de
Residência em Vigilância em Saúde
Recife, Pernambuco, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1339-3571>

RESUMO: A hanseníase é um problema de saúde pública devido a condição infectocontagiosa, o impacto socioeconômico e repercussão psicológica, advinda das deformidades e incapacidades físicas frequentes no processo do adoecimento, sendo as crianças o grupo mais vulnerável à infecção. Objetivo: descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos novos de hanseníase em menores de 15 anos na I Região de Saúde de Pernambuco, no período de 2007 a

2016. Metodologia: estudo transversal de caráter descritivo, com dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, extraído os casos novos de hanseníase com idade menor de 15 anos. As variáveis utilizadas foram: modo de detecção, sexo, faixa etária, classificação operacional, forma clínica, avaliação do grau de incapacidade e desfecho do tratamento. Foram elegíveis um total de 2.037 casos novos. Resultados: houve um decréscimo tanto no número de casos como na taxa de detecção, porém o parâmetro continuou hiperendêmico em todos os anos. Sobressaíram na forma de detecção encaminhamento de outros serviços (996; 48,9%), sexo masculino (1.038; 51,0%), faixa etária 10 a 14 anos (1.106; 54,3%); classificação operacional paucibacilar (1.473, 72,3%), forma clínica tuberculóide (734; 36,0%), avaliação do grau de incapacidade 0 no diagnóstico (1.670; 82,0%) e na alta (1.097; 53,9%), e desfecho cura (1.787; 97,7%). No entanto, constatou ainda em 42,7% a não realização da avaliação do grau de incapacidade na alta e 6,8% de abandono no tratamento. Conclusão: a I Região de Saúde é considerada hiperendêmica e mantém a cadeia de transmissão ativa para hanseníase. É necessário traçar medidas na Atenção Básica quanto ao acompanhamento e avaliação das incapacidades físicas, com a intenção de impedir as deformidades, visto que se trata de crianças as quais podem estar mais vulneráveis a repercussões psicológicas derivadas do estigma social.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Negligenciadas. Hanseníase. Epidemiologia. Sistema de Informação em Saúde.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF NEW LEPROSY CASES IN CHILDREN UNDER FIFTEEN YEARS OF AGE IN THE 1ST HEALTH REGION OF PERNAMBUCO, 2007 TO 2016

ABSTRACT: Leprosy is a public health problem due to its infectious and contagious condition, its socioeconomic impact and psychological repercussions, arising from the deformities and physical incapacities that are frequent in the disease process, with children being the group most vulnerable to infection. Objective: to describe the clinical-epidemiological profile of new cases of leprosy in children under 15 years of age in the I Health Region of Pernambuco, from 2007 to 2016. Methodology: descriptive cross-sectional study, with secondary data from the Disease Information System of Notification, extracted new cases of leprosy under the age of 15 years. The variables used were mode of detection, sex, age group, operational classification, clinical form, assessment of the degree of disability and treatment outcome. A total of 2,037 new cases were eligible. Results: there was a decrease in both the number of cases and the detection rate, but the parameter remained hyperendemic in all years. Outstanding in the form of detection of referral to other services (996; 48.9%), males (1038; 51.0%), age group 10 to 14 years (1,106; 54.3%); paucibacillary operational classification (1,473, 72.3%), tuberculoid clinical form (734; 36.0%), assessment of the degree of disability of 0 at diagnosis (1,670; 82.0%) and at discharge (1,097; 53.9%), and cure outcome (1,787; 97.7%). However, it also found that 42.7% had not performed the assessment of the degree of incapacity at discharge and 6.8% had abandoned the treatment. Conclusion: the I Health Region is considered hyperendemic and maintains an active transmission chain for leprosy. It is necessary to outline measures in Primary Care regarding the monitoring and assessment of physical disabilities, with the intention of preventing deformities, since these are children who may be more vulnerable to psychological repercussions derived from social stigma.

KEYWORDS: Neglected Diseases. Leprosy. Epidemiology. Health Information System.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é considerada um problema de saúde pública e uma doença negligenciada devido a sua condição infectocontagiosa, o impacto socioeconômico e repercussão psicológica, advinda das deformidades e incapacidades físicas frequentes no processo do adoecimento (ASSIS, 2018; VELÔSO et al., 2018.). Trata-se de uma doença crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, uma bactéria intracelular obrigatória com afinidade por células cutâneas e nervos periféricos (SILVA; ALMEIDA, 2018; BRASIL, 2017). A principal via de eliminação dos bacilos é a via aérea superior (MOREIRA; BATOS; TAWIL, 2014; MOURA et al., 2013). A contaminação é por meio do contato próximo e prolongado com multibacilares sem tratamento (LOBATO, 2016). Assim, os contatos domiciliares compõem o grupo com maior probabilidade de adoecer, sendo as crianças o grupo mais vulnerável à infecção (CHOPRA, 2014; LIRA; SILVA; GONÇALVES, 2017).

As manifestações clínicas são determinadas pela resposta imune celular (TALHARI et al., 2015). Desse modo, recebe divisões em relação à forma clínica categorizadas em indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana (SOUZA, 1997). Além da classificação

operacional baseada no número de lesões cutâneas, até cinco são os paucibacilares e mais de cinco os multibacilares (BRASIL, 2017). O diagnóstico é essencialmente clínico epidemiológico, realizado através da análise da história clínica e das condições de vida do indivíduo (BASSANEZE; GONÇALVES; PADOVANI, 2014). A detecção também ocorre através do exame dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos, com alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas (BASSANEZE; GONÇALVES; PADOVANI, 2014).

Possui um grande potencial para provocar incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades (UCHÔA et al., 2017). Sendo assim, os doentes devem realizar a avaliação do grau de incapacidade física, no mínimo, no diagnóstico e no momento da alta por cura (CRUZ et al., 2017). Para determinar o grau de incapacidade física deve-se executar o teste de força muscular e de sensibilidade dos olhos, mãos e pés (BRASIL, 2017; LANA et al., 2013).

Na infância a hanseníase torna-se ainda mais incapacitante já que teria influência no desenvolvimento da criança e a mesma estaria vulnerável ao baixo desempenho escolar por conta do estigma e consequente discriminação, acarretando baixa autoestima e limitação social (PIRES, et al. 2012; SILVA et al., 2014). O preconceito e o estigma podem causar sofrimento psicológico que pode repercutir na adesão ao tratamento (SOUZA; MARTINS, 2018).

Os casos de Hanseníase em menores de 15 anos estão distribuídos em 126 países que disponibilizaram os dados para Organização Mundial de Saúde, resultando um total 18.468 casos novos no mundo em 2016, destes 334 apresentaram grau 2 de incapacidade (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Neste mesmo ano a taxa de detecção em menores de 15 anos foi de 1,7 por 1.000.000 distribuídas na população infantil (BRASIL, 2020). No Brasil o número de casos novos em menores de 15 anos foram 1.695, destes 35 tinham grau 2 de incapacidade e uma taxa de detecção em menores de 15 anos de 3,63% (BRASIL, 2020; WORD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Em Pernambuco, em 2016, foram identificados 175 casos novos em menores de 15 anos, tendo uma taxa de detecção de 7,56% por 100.000 habitantes (BRASIL, 2020). Já na I Região de Saúde foram localizadas áreas hiperendêmico para taxa de detecção em menores de 15 anos (BARBOSA, et al., 2018). Vale ressaltar que esta taxa reflete a intensidade de propagação do agente infeccioso, indicando uma transmissão ativa e recente da infecção na comunidade (SANTOS, 2016).

Portanto, construções de perfis clínicos e epidemiológicos em menores de 15 anos é de suma importância para subsidiar processos de elaboração, execução e implementação de políticas públicas para enfrentamento da hanseníase. Deste modo, o estudo objetiva descrever o perfil clínico-epidemiológico da hanseníase em menores de 15 anos na I Região de Saúde do estado de Pernambuco, no período de 2007 a 2016, visando aprofundar o conhecimento sobre o comportamento da endemia na região, de forma a contribuir com

ações para o controle e eliminação da doença enquanto um problema de saúde pública.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal de caráter descritivo, realizado com os casos novos (o indivíduo que nunca recebeu qualquer tratamento específico para a doença), em menores de 15 anos, residentes da I Região de Saúde do estado de Pernambuco. Esta região é composta por 19 municípios, sendo a maioria compõem a Região Metropolitana do Recife além do distrito estadual Fernando de Noronha. Possui uma extensão territorial de 3.726.746 km² e uma população estimada em 2016 de 4.172.066 habitantes (IBGE, 2020).

Foram utilizados dados secundários provenientes do Sistema de Informação de Agravos e Notificação, no período 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016. Para caracterização dos casos novos de hanseníase em menores de 15 anos foram utilizadas as variáveis: modo de detecção, sexo, faixa etária, classificação operacional, forma clínica, avaliação do grau de incapacidade no diagnóstico e na alta e desfecho do tratamento.

Foi selecionado o indicador taxa de detecção em menores de 15 anos, calculado da seguinte forma: número de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos, residentes em um determinado local e diagnosticado no ano de avaliação, dividido pela população menor de 15 anos no mesmo local e período, sendo este quociente multiplicado por 100.000. Para a sua classificação considerou-se os parâmetros: hiperendêmico ($\geq 10,00$ por 100 mil habitantes); muito alto (5,00 a 9,99 por 100 mil habitantes); alto (2,50 a 4,99 por 100 mil habitantes); médio (0,50 a 2,49 por 100 mil habitantes); e baixo ($< 0,50$ por 100 mil habitantes (BRASIL, 2020).

Analisaram-se as frequências absolutas e relativas das variáveis do estudo e realizadas o cálculo do indicador por ano utilizando os programas Tabwin versão 3.2 e Microsoft Office Excel versão 2016, os dados foram apresentados em tabelas ou gráficos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – (IMIP) com número de parecer 3.075.675 (CAAE 99971018.8.0000.5201).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram elegíveis um total de 2.037 casos novos notificados de hanseníase em menores de 15 anos, no período de 2007 a 2016 na I Região de Saúde de Pernambuco, com média de 203,7 casos por ano. Verificou-se um decréscimo de número de casos ao longo dos 10 anos, assim como nas taxas de detecção (Figura 1). No entanto, em todos os anos as taxas encontraram-se com o parâmetro hiperendêmico. Segundo algumas pesquisas a elevação das taxas é associada fatores socioeconômicas e ambientais como as péssimas condições de moradia, baixa renda, a aglomeração nos domicílios, a pouca escolaridade bem como a nutrição precária (JOSHUA; MEHENDALE; GUPTA, 2016;

WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).



Figura 1 - Casos novos de hanseníase e taxa de detecção em menores de 15 anos na I Região de Saúde, Pernambuco, 2007-2016.

Fonte: Elaboração própria, com dados do Sinan/I Região de Saúde/PE.

A forma de como estes casos foram identificados sobressaiu os encaminhamentos de outros serviços com 996 (48,9%), em seguida das demandas espontâneas com 671 (32,9%) (Figura 2). Este último resultado corrobora com o estudo de Freitas et al. (2018) realizado na Bahia. Contudo, é preciso desenvolver ações públicas e educativas tanto para a comunidade quanto para agentes comunitários de saúde, a fim de divulgar informações sobre a doença e assim poder melhorar o vínculo com a comunidade e o serviço de Atenção Básica que os assistem (FREITAS, 2018).

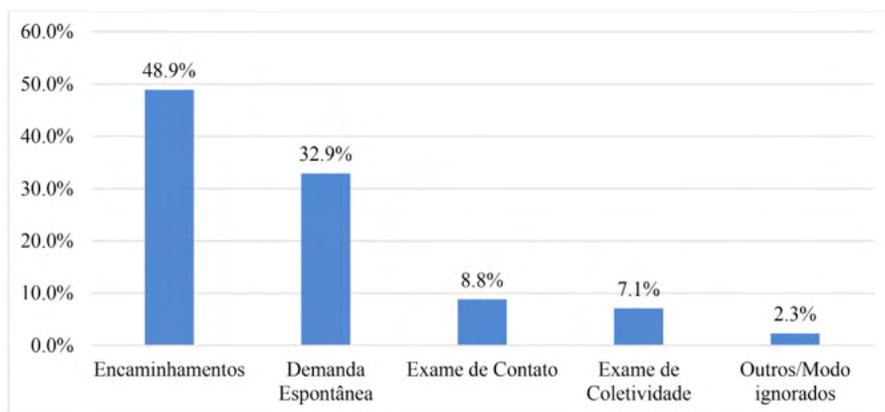


Figura 2- Forma de detecção dos casos novos de Hanseníase em menores de 15 anos na I Região de Saúde, Pernambuco, 2007 a 2016.

Fonte: Elaboração própria, com dados do Sinan/I Região de Saúde/PE.

Ao traçar o perfil demográfico verifica-se maior ocorrência no sexo masculino (1.038; 51,0%), no entanto apresentou uma porcentagem de 1% de diferença em relação ao feminino (999; 49,0%) (Tabela 1). Os dados foram semelhantes aos estudos realizados no Estado do Tocantins (MONTEIRO et al., 2019) e nas capitais Goiânia/GO (NUNES et al, 2019) e Belém/PA (FUJISHIMA, et al, 2020). Na faixa etária houve o predomínio entre 10 e 14 anos (1.106.; 54,3%), seguida de 5 a 9 anos (794; 39,0%) e por fim as 1 a 4 anos (137, 6,7%) (Tabela 1). Conforme Schneider e Freitas (2018) a detecção de hanseníase em menores de 15 anos indica uma transmissão ativa e recente da infecção na comunidade, o que gera preocupações, pois, é um período em que a criança está em fase ativa de autoconhecimento e desenvolvimento biopsicossocial, podendo ter conseqüências em suas relações sociais.

Em relação ao perfil clínico na classificação operacional destacou os paucibacilares (1.473; 72,3%) (Tabela 1). Tal casuística ocorre uma vez que o menor número de lesões deverá ser na forma inicial da doença, devido ao longo de período de incubação do agente etiológico (MOREIRA; BATOS; TAWIL, 2014). Em contrapartida, foram 564 (27,7%) casos multibacilares (Tabela 1). De acordo com Monteiro et al. (2019) reforça a existência no atraso do diagnóstico além de manter a cadeia de transmissão ativa. A forma clínica corresponde a classificação operacional encontrando as maiores frequências em tuberculóide (734; 36,0%), indeterminada (629; 30,9%), tendo concordância com as pesquisas na capital Salvador/BA (SANTOS, 2016), no estado da Bahia (SANTOS, 2020) e na Região Nordeste do Brasil (LIMA NETO et al., 2020).

A avaliação do grau de incapacidade física deve ser realizada em todos os doentes, no mínimo, no diagnóstico e no momento da alta por cura (BRASIL, 2017). O resultado desta pesquisa foi satisfatória no momento do diagnóstico, visto que Grau 0 apontou a maior porcentagem com 82,0% (1.670 casos) (Tabela 1). Então, percebe-se existência da busca ativa dos casos em menores de 15 anos. E conforme Gomes et al. (2017) reflete não somente na detecção precoce, mas também em êxito no tratamento e na prevenção das incapacidades para os casos curados. Entretanto, diverge do estudo realizado no município de Imperatriz/MA que encontrou 21,1% em menores de 15 anos com Grau II de incapacidade física (GORDON et al., 2017).

Quando observada avaliação do grau de incapacidade na alta constatou o Grau 0 com 1.097 (53,9%), porém não avaliados e em branco correspondem a 42,7% (Tabela 1). Outros estudos avaliaram o grau de incapacidade física de portadores de hanseníase pós alta e tiveram os seguintes resultados, em Presidente Prudente/SP com 325 (100%) (FARIA et al., 2015), em Sobral/CE com 16 (23,2%), em Fortaleza/CE com 57 (54,2%) (BARBOSA et al., 2014), e em Araguaína/TO 83 (29,1%) (MONTEIRO et al., 2013).

No desfecho do tratamento foi evidenciada a cura com 1.787 (87,7%) (Tabela 1). Isto representa que ofertaram o tratamento de forma adequada, disponibilizando as condições de acesso nas Unidades de Básicas de Saúde (GUSSO; LOPES, 2018). Todavia, ainda

tiveram 139 (6,8%) abandonos (Tabela 1), e para evitá-los é necessária uma ação integrada entre as Equipes de Saúde da Família (profissionais) e pacientes a fim de incentivar a adesão do tratamento além de tentar superar a barreira do estigma social da doença (GOMES et al., 2020).

Diante dos resultados explorados percebe-se a necessidade de sensibilizar profissionais de saúde quanto ao diagnóstico precoce a fim de evitar complicações e segregações sociais. Acredita-se que essas informações possam subsidiar a implementação de estratégias de controle e prevenção da hanseníase na I Região de Saúde. Pois, as incapacidades e deformidades físicas influenciam negativamente na qualidade de vida das crianças, causando mudanças em suas relações sociais e em seu comportamento, podendo prejudicar o seu rendimento e até mesmo levar ao abandono escolar (FREITAS et al., 2018).

VARIÁVEIS	N	%
Sexo		
Masculino	1.038	51,0
Feminino	999	49,0
Faixa Etária		
1 a 4 anos	137	6,7
5 a 9 anos	794	39,0
10 a 14 anos	1.106	54,3
Classificação Operacional		
Paucibacilar	1.473	72,3
Multibacilar	564	27,7
Forma Clínica		
Indeterminada	629	30,9
Tuberculóide	734	36,0
Diforma	381	18,7
Virchowiana	73	3,6
Não classificado	84	4,1
Ignorado/Em branco	136	6,7
Grau de Incapacidade no diagnóstico		
Grau 0	1.670	82,0
Grau I	156	7,7
Grau II	36	1,8
Não avaliado	101	5,0
Em Branco	74	3,5
Grau de Incapacidade na alta		
Grau 0	1.097	53,9

Grau I	46	2,3
Grau II	23	1,1
Não avaliado	206	10,1
Em branco	665	32,6
Motivo da Alta		
Cura	1.787	87,7
Transferência	96	4,7
Não informado	13	0,7
Abandono	139	6,8
Óbito	2	0,1
TOTAL	2.037	100

Tabela 01 – Variáveis demográficas e clínicas em menores de 15 anos distribuídos por faixa etária na I Região de Saúde, Pernambuco, 2007 a 2016.

Fonte: Elaboração própria, com dados do Sinan/I Região de Saúde/PE.

CONCLUSÕES

A I Região de Saúde é considerada hiperendêmica e mantém a cadeia de transmissão ativa para hanseníase. Em suas características clínicas ainda constaram a não realização da avaliação do grau de incapacidade no momento da alta e abandono do tratamento. Portanto, é necessário traçar medidas na Atenção Básica quanto ao acompanhamento e avaliação das incapacidades físicas, com a intenção de impedir as deformidades, visto que se trata de crianças as quais podem estar mais vulneráveis a repercussões psicológicas derivadas do estigma social.

REFERÊNCIAS

- ASSIS, S.S. de; ARAUJO, J.; CREMONINI, T. O que dizem as propostas curriculares do Brasil sobre o tema saúde e as doenças negligenciadas? aportes para a educação em saúde no ensino de ciências. **Ciênc. educ. (Bauru)**, Bauru, v. 24, n. 1, p. 125-140, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-73132018000100125&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 maio 2021.
- BASSANEZE, B.; GONÇALVES, A.; PADOVANI, C. R.; Características do processo de diagnóstico de hanseníase no atendimento primário e secundário. **Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo, v. 19, n. 19, p. 61–67, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/137155>>. Acesso em 13 maio 2021.
- BARBOSA, C. C. et al. Spatial analysis of reported new cases and local risk of leprosy in hyperendemic situation in Northeastern Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, Oxford, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29704447>>. Acesso em: 14 maio 2021.
- BARBOSA, J.C.; et al. Atenção pós-alta em hanseníase no Sistema Único de Saúde: aspectos relativos ao acesso na região Nordeste. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 351-358, Dec. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2014000400351&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília/DF. janeiro 2020.pag 37 e 48. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/22/boletim-hanseníase-2020-web.pdf>> Acesso em 13 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Prático Sobre A Hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>. acesso em 28 de abril de 2021.

CRUZ, R.C.S.; et al . Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. **An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro**, v. 92, n. 6, p. 761-773, Dec. 2017

CHOPRA, A.; Rheumatic and other musculoskeletal manifestations and autoantibodies in childhood and adolescent leprosy: significance and relevance. **Jornal de Pediatria**. 2014 sep-oct; 90(5): 431-436.

FARIA, C.R.S de et al.; Grau de incapacidade física de portadores de hanseníase: estudo de coorte retrospectivo. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 22, n. 4, p. 58-62, 2015. Disponível em: <<https://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/122>>. Acesso em: 15 maio 2021.

FREITAS, B.H et al.; Hanseníase em menores de quinze anos em municípios prioritários, Mato Grosso, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.** 21 27 Ago 2018. Disponível em <https://www.scielo.org/article/rbepid/2018.v21/e180016>> Acesso em: 26 abr 2021.

FUJISHIMA, M.A; LEMOS, L.X.O; MATOS, H.J. de.; Distribuição espacial da hanseníase em menores de 15 anos de idade, no município de Belém, estado do -62232020000100017&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 13 de maio 2021.

GOMES, F.B.F.F.; et al.; Indicators of leprosy in the state of minas gerais and its relationship with the municipal human development index and the coverage of the family health strategy. **Remex: Revista Mineira de Enfermagem, Belo Horizonte**, v. 21, p. 1-8, 2017. Disponível em: <<http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/1201>>. Acesso em: 22 de abril de 2021.

GORDON, A.S.A. et al.; Incidência de hanseníase em menores de 15 anos acompanhados no município de imperatriz, maranhão, entre 2004 E 2010. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.21, p. 19-24, 2017. Disponível em: < <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/6072/3391> > Acesso em 27 de abril de 2021.

GOMES, M.D.M.D.et al.; Hanseníase: perfil epidemiológico e possíveis causas de abandono do tratamento. **Braz. J. of Develop.,Curitiba**, v.6, n.9,p.73667-73683, 2020. Disponível em: < <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/17556/14247> > Acesso em 27 de abril de 2021.

GUSSO, Gustavo; LOPES, José Mauro Ceratti. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática**. Artes Medicas, 2018. p. 2222.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Estimativas da população 2016**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html?view=municipio>>. Acesso em: 15 maio 2021

JOSHUA, V., MEHENDALE, S., GUPTA, M.D. Bayesian model, ecological factors & transmission of leprosy in an endemic area of South India. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 143, n. 1, p. 104-106, 2016.

LANA, F.C.F., FABRI, A.C.O.C., LOPES, F.N.; Deformities due to Leprosy in Children under Fifteen Years Old as an Indicator of Quality of the Leprosy Control Programme in Brazilian Municipalities. **Journal of Tropical Medicine**, 2013.

LIRA, R.M.N.; SILVA, M.V.S. da; GONÇALVES, G.B.; Factors related to abandonment or interruption of leprosy treatment: an integrative literature review. **Revista de Enfermagem da UFPI**, Teresina, v. 6, n. 4, p.53-58, out. 2017. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/6167/pdf>>. Acesso em: 13 maio 2020.

LIMA NETO, P.M. et al.; Leprosy in children under 15 years of age in a municipality in northeastern Brazil: evolutionary aspects from 2003 to 2015. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 53, e20200515, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100385&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 maio 2021.

LOBATO, D.C.; NEVES, D.C.O.; XAVIER, M.B. Evaluation of surveillance actions of household contacts of patients with leprosy in the City of Igarapé-Açu, Pará State, Brazil. **Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua**, v. 7, p. 45-53, 2016.

MONTEIRO, L.D. et al.; Hanseníase em menores de 15 anos no estado do Tocantins, Brasil, 2001-2012: padrão epidemiológico e tendência temporal. **Rev. bras. Epidemiol.**, 2019. Acesso em 27 de abril de 202. Disponível em < <https://www.scielo.org/article/rbepid/2019.v22/e190047/>>Ac <https://doi.org/10.1590/1980-549720190047>

MONTEIRO, L.D. et al.; Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós-alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 909-920, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000500009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 de maio 2021.

MOREIRA, S. C.; BATOS, C. J. DE C.; TAWIL, L.; Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. **Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro**, v. 89, n. 1, p. 107–117, 2014.

MOURA, M. L. N. et al. Active Surveillance of Hansen's Disease (Leprosy): Importance for Case Finding among Extra-domiciliary Contacts. **PLoS Neglected Tropical Diseases, San Francisco**, v. 7, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002093>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

NUNES P. S.; Dornelas R. F.; Marinho T. A. Perfil clínico e epidemiológico dos casos de hanseníase em menores de 15 anos em um município da região metropolitana de Goiânia, Goiás. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 17, p. e319, 2019. Disponível em < <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/319>> Acesso em: 26 abril 2021.

PARÁ, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua**, v. 11, e202000229, 2020. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176>

PIRES, C.A. A. et al.; Hanseníase em menores de 15 anos: a importância do exame de contato. **Revista Paulista de pediatria.**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 292-295, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822012000200022&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 maio 2021

SANTOS, S.D. et al.; Leprosy in children and adolescents under 15 years old in an urban centre in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 6, p. 359-364, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000600359&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 maio 2021.

SANTOS, A.N. et al.; Perfil epidemiológico e tendência da hanseníase em menores de 15 anos. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 54, e03659, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342020000100494&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 maio 2021.

SCHNEIDER, P.B.; FREITAS, B.H.B.M. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.34, n. 3. p.1-11, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/pLSMSxmf3PvVgKGLdnQfDxg/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: Acesso em: 13 maio 2021.

SILVA, L.C; ALMEIDA, L.C. Os casos de hanseníase e a vulnerabilidade social no município de natal, rn, brasil: análise das ocorrências e das áreas de risco à saúde pública. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, Uberlândia, p.13-31, 6 jul. 2018.

SILVA, R. et al.; Stigmata and prejudice: reality of carriers of leprosy in prisional units. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online, Rio de Janeiro**, v. 6, n. 2, p.493-506, 2014. Disponível em :< <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/54505>> Acesso em 12 de maio de 2021.

SOUZA, A.O. de; MARTINS, M.G.T.; Aspectos afetivos e comportamentais do portador de hanseníase frente ao estigma e preconceito. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 8, n. 1, p.104-113, 2018. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/2984/3337>>. Acesso em: 28 ago. 2020.

SOUZA, C. S.; Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina, Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 3, p. 325-34, 1997.

TALHARI, S. et al.; Hanseníase. 5 ed. Manaus: Di Livros, 2015.

UCHÔA, R.E.M.N.; et al. Perfil clínico e incapacidades físicas em pacientes com hanseníase. **Revista de Enfermagem Ufpe Online**, Recife, v. 11, n. 3, p.1464-1472, mar. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/13990/16850>>. Acesso em: 22 ago. 2020.

VELÔSO, D.S. et al.; Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p.1429-1437, jan. 2018. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27219>>. Acesso em: 20 de janeiro 2020.

WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st century. *Clinical microbiology reviews*, Washington, v. 28, n. 1, p. 80-94, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Number of newleprosy cases: 2019**. Disponível em: <https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html> Acesso em: 20 maio 2021.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO SOBRE MORTALIDADE INFANTIL EM RIO VERDE-GOÍÁS ENTRE 2007 A 2017

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/08/2021

Ely Paula de Oliveira

Faculdade de medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Geovanna Borges do Nascimento

Faculdade de medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Amanda Ferreira França

Faculdade de medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Glêndha Santos Pereira

Faculdade de medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Amanda Maris Ferreira Silva

Faculdade de medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Lara Cândida de Sousa Machado

Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás

Mortalidade Infantil (CMI) é um dos indicadores mais sensíveis e, capaz de avaliar as condições de vida de uma comunidade, sendo calculada com base na relação entre o número total de óbitos antes do primeiro ano de vida e o número de nascimentos a cada mil crianças nascidas vivas, sendo o resultado expressado em porcentagem. No Brasil, nas últimas três décadas vem ocorrendo uma queda da mortalidade infantil, devido em grande parte pela expansão da atenção primária. Diante disso, objetivou-se analisar o perfil epidemiológico da mortalidade infantil no município de Rio Verde-Goiás no período de 2007 a 2017. Assim, o presente artigo, trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo, retrospectivo, transversal e quantitativo com fontes de dados secundários coletados do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), via Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Perante o resultado desse estudo, pode-se observar que entre 2007 e 2017 o CMI apresentou queda de 8,35%, sendo o ano de 2007 com o maior registrado e o ano de 2017 com o menor. Assim, percebe-se com a instauração de estratégias abrangentes ao estado de Goiás incluindo ampliação da Atenção Primária e ações específicas que visam cuidado especial durante o pré-natal, parto e pós-parto, foi resultante importante na queda do CMI.

PALAVRAS-CHAVE: Coeficiente de Mortalidade Infantil. Atenção primária. Perfil epidemiológico.

RESUMO: As medidas de mortalidade são ferramentas importantes como indicadoras da situação de saúde, sendo que o Coeficiente de

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE ON INFANT MORTALITY IN RIO VERDE-GOIÁS BETWEEN 2007 TO 2017

ABSTRACT: Mortality measures are important health indicators, and the Infant Mortality Coefficient (IMC) is one of the most sensitive indicators, capable of assessing the living conditions of a community, calculated based on the relationship between the total number of deaths before the first year of life and the number of live births (per thousand), with the result expressed as a percentage. In Brazil, in the last three decades there has been a decrease in infant mortality, largely due to the expansion of primary care. Therefore, the objective was to analyze the epidemiological profile of infant mortality in the city of Rio Verde-Goiás from 2007 to 2017. Thus, this article is a descriptive, retrospective, cross-sectional and quantitative epidemiological study with secondary data sources collected from the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS) database, via the Mortality Information System (SIM). Based on the results of this study, between 2007 and 2017 the IMC dropped by 8.35%, with 2007 and 2017 being the highest and lowest recorded years, respectively. Thus, the establishment of comprehensive strategies for the state of Goiás, including the expansion of Primary Care and specific measures aimed at providing additional prenatal, childbirth and postpartum care, can be seen as important tools contributing to the decrease in the IMC.

KEYWORDS: Infant Mortality Coefficient. Primary Care. Epidemiological profile.

1 | INTRODUÇÃO

As medidas de mortalidade são ferramentas importantes como indicadores da situação de saúde. Assim, o Coeficiente de Mortalidade Infantil (CMI) é um dos indicadores mais sensíveis e, capaz de avaliar as condições de vida de uma comunidade, sendo definida como a razão entre o número total de óbitos em menores de um ano de idade pelo número total de nascidos vivos, expressa por 1.000 nascidos vivos, no ano considerado expressado o resultado em porcentagem (RAMALHO *et al.*, 2018).

No Brasil registrou nas últimas três décadas consideráveis progressos na redução da mortalidade infantil, isso se deve a expansão da atenção primária, bem como planejamento de políticas e programas de saúde (SOUZA *et al.*, 2016).

Entretanto, mesmo diante desse cenário, o Brasil ainda apresenta uma elevada taxa de mortalidade (FRANÇA *et al.*, 2017).

Nesta perspectiva, o presente estudo tem como objetivo geral analisar o perfil epidemiológico da mortalidade infantil no município de Rio Verde-Goiás no período de 2007 a 2017.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo, retrospectivo, transversal e quantitativo com fontes de dados secundários coletados do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), via Sistema de

Informação de Mortalidade (SIM), referente ao município de Rio Verde-Goiás no período de 2007 a 2017, sendo que a avaliação por comitê de ética foi dispensada por utilizar dados secundários e de domínio público.

Para realizar o levantamento bibliográfico foram selecionadas as seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed, utilizando os descritores: “mortalidade infantil” e seus equivalentes. Assim, os critérios de inclusão foram: artigos com recorte temporal de 2016 a 2019, idioma português e inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos que não apresentavam metodologia e tema de interesse.

Assim, após o levantamento dos dados, foram encontrados 786 artigos e selecionaram 5 destes.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados coletados pelo DATASUS (2019), no período de 2007 a 2017 ocorreram 482 óbitos de crianças menores de um ano, de mães residentes no município de Rio Verde.

Assim, no ano de 2007, foram registrados 49 óbitos infantis por residência e 2535 nascidos vivos por residência/mãe (CMI de 19,32%), sendo que, em 2008, foram registrados 47 óbitos infantis por 2785 nascidos vivos (CMI de 16,87%), sendo uma queda 2,45% em relação ao ano anterior.

No ano de 2009, foram 40 óbitos infantis por 2825 nascidos vivos (CMI de 14,15%) e, em 2010, foram registrados 35 óbitos infantis por 2954 nascidos vivos (CMI de 11,84%), sendo uma queda 7,48% nos últimos 3 anos.

A partir do ano de 2011, observou-se um leve aumento do coeficiente de mortalidade infantil em relação ano de 2010, pois foram registrados 42 óbitos infantis por 3024 nascidos vivos (CMI de 13,88%).

Em 2012, foram registrados 44 óbitos infantis por 3093 nascidos vivos (CMI de 14,22%) e, em 2013, 46 óbitos infantis por 3293 nascidos vivos (CMI de 13,96%), mantendo um coeficiente estável.

No período de 2014, foram registrados 40 óbitos infantis por 3497 nascidos vivos (CMI de 11,43%), sendo a maior queda nos últimos 7 anos.

Em 2015, 50 óbitos infantis por 3561 nascidos vivos (CMI de 14,04%). Em 2016, foram registrados 52 óbitos infantis por 3386 nascidos vivos (CMI de 15,35%) e, por fim, em 2017, foram registrados 37 óbitos por 3371 nascidos vivos (CMI de 10,97%), como pode ser visto no gráfico 1 abaixo:

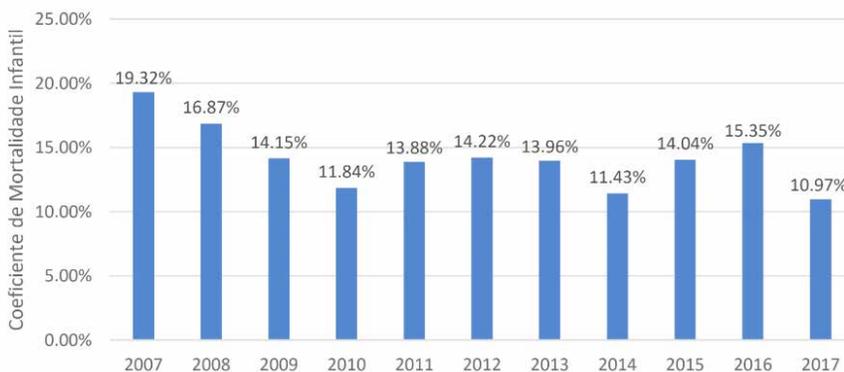


Gráfico 1: Perfil epidemiológico no município de Rio Verde-Goiás no período de 2007 a 2017.

Fonte: Próprios Autores (2021).

Perante o estudo desses resultados, pode-se observar que entre 2007 e 2017 o CMI apresentou queda de 8,35%, sendo o ano de 2007 com o maior registrado e o ano de 2017 com o menor. Este fato demonstra a eficácia de medidas de saúde adotadas na comunidade, como o pré-natal e a imunização da gestante, na redução da taxa de mortalidade infantil e melhora da qualidade de vida da população. Ademais, durante esse intervalo de 10 anos, o CMI oscilou em seus valores, sendo um período de ápice da queda o ano de 2010 e um período de ápice do aumento deste coeficiente em 2016, situação que remete a variáveis ambientais.

Nesse cenário, um estudo semelhante realizado por Castro e Veronezi (2018), no período de 2010 a 2015 em Rio Verde, verificou-se que os fatores associados à mortalidade infantil diferenciam-se de acordo com as características locais e que houve redução do CMI no período estudado.

Um outro estudo realizado por Ramalho *et al.* (2018), no período de 1999 a 2015 em Rio Branco acompanhou essa tendência do cenário mundial, com redução cumulativa na CMI de 46,3% de 1999 a 2015. Nesse estudo a taxa de mortalidade infantil comparando até com outras regiões a tendência foi uma redução significativa nos períodos estudados.

4 | CONCLUSÃO

Dentro do cenário delineado pela literatura analisada neste estudo, é possível traçar algumas considerações sobre a mortalidade infantil. O município apresentou, no geral, declínio do CMI, fato que associa-se à tomada de medidas interligadas às determinantes sociais, sobretudo as relacionadas à atenção e saúde. Antecedentemente ao período de enfoque do estudo, Rio Verde encontrava-se entre os municípios do estado de Goiás considerados como prioritários para o desenvolvimento de intervenções para reverter a taxa de mortalidade vigente.

Assim, com a instauração de estratégias abrangentes ao estado de Goiás incluindo ampliação da Atenção Primária e ações específicas que visam cuidado especial durante o pré-natal, parto e pós-parto, foi resultante a queda do CMI.

Sendo assim, a análise permite mensurar o quanto uma maior atenção ao atendimento da população materno-infantil tem relação direta com elevação da qualidade de vida e, conseqüentemente com a redução da mortalidade infantil.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/inf10GO.def..> Acesso em: 25 out. 2019.

CASTRO, L.A.; VERONEZI, R.J.B. Mortalidade infantil no município de Rio Verde entre os anos 2010-2015. **Rev Cien Escol Estad Saud Publ**, Cândido Santiago, v. 4, n.1, p.2-14, 2018. Disponível em: <http://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/issue/view/12>. Acesso em: 29 nov. 2019.

FRANÇA, E.B.; LANSKY, S.; REGO, M.A.S.; MALTA, D.C.; FRANÇA, J.S.; TEIXEIRA, R.; PORTO, D.; ALMEIDA, M.F.; SOUZA, M.F.M.; SZWARCOWALD, C.L.; MOONEY, M.; NAGHAVI, M.; VASCONCELOS, A.M.N. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Rev Bras Epidemiol**, Minas Gerais, v.20, suppl. 1, p.46-60, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v20s1/1980-5497-rbepid-20-s1-00046.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2019.

RAMALHO, A.A.; ANDRADE, A.M.; MARTINS, F.A.; KOIFMAN, R.J. Tendência da mortalidade infantil no município de Rio Branco, AC, 1999 a 2015. **Rev Saúde Publica**. Rio de Janeiro v. 52, n.33, p.1-11, 2018. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v52/pt_0034-8910-rsp-52-33.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019.

SOUZA, J.S.; CAMPOS, R.T.; SILVA, A.F.; BEZERRA, F.N.R.; LIRA, J.S. Estimação e análise dos fatores determinantes da redução da taxa de mortalidade infantil no Brasil. **Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos**, Ceará, v. 10, n. 2, p. 140-155, 2016. Disponível em: <https://www.revistaaber.org.br/rberu/article/view/126>. Acesso em: 25 nov. 2019.

CAPÍTULO 8

POSSÍVEIS CAUSAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: COMPLEXIDADE GENÉTICA, FENOTÍPICA E CLÍNICA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 27/07/2021

Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/3797112138697912>

Bárbara Queiroz de Figueiredo

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/3904646597724264>

Francyele dos Reis Amaral

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/5754825671098601>

José Lucas Lopes Gonçalves

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/2736698201644004>

Júlia Fernandes Nogueira

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/8921588262799240>

Laura Cecília Santana e Silva

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/0431615826552310>

Thainá Gabrielle Miquelanti

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/0304838194421041>

Francis Jardim Pfeilsticker

Centro Universitário de Patos de Minas

Patos de Minas – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/3119810792716601>

RESUMO: Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é definido como uma condição comportamental em que a criança apresenta prejuízos ou alterações básicas de comportamento e interação social, dificuldades na comunicação, aquisição verbal e não verbal, alterações cognitivas e presença de comportamentos repetitivos ou estereotipados.

Objetivo: Evidenciar os fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos.

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos, nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Scholar, e EBSCO *Information Services*. **Resultados e discussão:** Está cada vez mais claro que a genética é a principal responsável pela origem do autismo. Aliado a isso, fatores isolados também podem participar da origem do autismo, e componentes ambientais seriam insultos graves provocados ao cérebro fetal em desenvolvimento durante o período gestacional, bem como fatores gestacionais singulares à progenitora, como a idade avançada dos pais, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, infecção por rubéola e toxoplasmose.

O estudo também aborda fatores protetivos, intrínsecos à mãe, como o uso do ácido fólico, vitamina D, zinco, ômega 3 e amamentação materna. **Conclusão:** Diante do conhecimento dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEA, torna-se clara a existência de algumas condições potencialmente evitáveis ou modificáveis, sobre as quais é possível atuar oferecendo informações e recursos às populações mais vulneráveis.

PALAVRAS-CHAVE: Autismo; TEA; Causas, Genética; Fatores dispositivos. Teratógenos.

POSSIBLE CAUSES OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER: GENETIC, PHENOTYPIC AND CLINICAL COMPLEXITY

ABSTRACT: Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a behavioral condition in which the child presents impairments or basic changes in behavior and social interaction, difficulties in communication, verbal and non-verbal acquisition, cognitive changes and the presence of repetitive or stereotyped behaviors. **Objective:** To demonstrate the causal factors that may corroborate the genesis of ASD, as well as possible protective and prophylactic factors. **Methodology:** This is an integrative literature review, which sought to answer which possible causal factors may corroborate the genesis of ASD, as well as possible protective and prophylactic factors, in the following databases: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar, and EBSCO Information Services. **Results and Discussion:** It is increasingly clear that genetics is primarily responsible for the origin of autism. Allied to this, isolated factors can also participate in the origin of autism, and environmental components would be serious insults to the fetal brain in development during the gestational period, as well as gestational factors unique to the mother, such as the advanced age of the parents, gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, rubella infection and toxoplasmosis. The study also addresses protective factors, intrinsic to the mother, such as the use of folic acid, vitamin D, zinc, omega 3 and breastfeeding. **Conclusion:** Given the knowledge of possible risk factors associated with the development of ASD, it is clear that there are some potentially avoidable or modifiable conditions, on which it is possible to act by offering information and resources to the most vulnerable populations.

KEYWORDS: Autism; TEA; Causes, Genetics; Device Factors. Teratogens.

1 | INTRODUÇÃO

A condição conhecida como transtorno autista, autismo na infância ou autismo infantil, foi inicialmente descrita pelo Dr. Leo Kanner, em 1943, embora provavelmente já tivessem sido observados casos anteriores a esse período. O médico fez relatos de 11 crianças portadoras de “um distúrbio inato do contato afetivo”; ou seja, essas crianças vinham ao mundo sem o interesse habitual nas outras pessoas e no contato com o ambiente social. Mencionou, ainda, que elas exibiam “resistência à mudança” e as identificou como portadoras de uma “insistência nas mesmas coisas”. O termo também foi utilizado para se referir a alguns dos comportamentos típicos vistos com frequência em crianças com autismo, como comportamentos motores aparentemente sem propósito (estereotípias), tais

como balanço do corpo, andar na ponta dos pés e sacudir as mãos (VOLKMAR, 2011).

Em seu relato original, Kanner considerava que haviam duas coisas essenciais para um diagnóstico de autismo: primeiro, o isolamento social e, segundo os comportamentos anormais e a insistência nas mesmas coisas. Ademais, ele achava que as crianças com autismo provavelmente tinham inteligência normal, porque elas se saíam muito bem em algumas partes dos testes de inteligência (QI). No entanto, em outras partes, seu desempenho era muito fraco ou elas se recusavam a cooperar e, com o passar do tempo, ficou claro que, de modo geral, muitas crianças com autismo tinham deficiência intelectual (VOLKMAR, 2011; VOLKMAR, 2003).

Outrossim, ao descrever a raiz do novo quadro por ele apresentado, o psiquiatra defendeu que o problema central era afetivo, e não cognitivo, além de argumentar que o autismo era inato, o que chamou a atenção da comunidade acadêmica para a possível influência familiar no desencadeamento da síndrome (LIMA, 2014). Na apresentação do perfil dos membros das famílias das crianças por ele estudadas, Kanner descreveu-as como pessoas “inteligentes”, “obsessivas” e “pouco amorosas”, que se dedicavam mais a assuntos de cunho científico e filosófico e atribuíam pouco valor ao convívio com os outros (LOPES, 2017). Posteriormente, ao final da década de 1970, houve consenso de que o autismo era caracterizado por um déficit no desenvolvimento social; déficit na linguagem e em habilidades de comunicação; resistência à mudança ou insistência nas mesmas coisas (conforme refletido na adesão inflexível a rotinas, maneirismos motores, estereotípias e outras excentricidades comportamentais) e início nos primeiros anos de vida (ARAÚJO et al., 2014).

Hoje, o autismo faz parte dos transtornos globais do desenvolvimento, chamados de Transtornos do Espectro Autista (TEA), que incluem o autismo, transtorno desintegrativo da infância e síndromes de Asperger e Rett, sendo que o TEA pode ser identificado desde os primeiros anos de vida, e caracteriza-se por distúrbios na tríade: interação social, comunicação e reciprocidade social (NASCIMENTO et al., 2015). Além disso, conforme Figueiredo et al., (2021), a Síndrome de Savant, caracterizada por notável grau de genialidade e habilidades relacionadas à memória, principalmente, pode apresentar-se de maneira simultânea ao TEA. Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo rever a bibliografia atual acerca dos possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores (DeCS): em inglês: “*autism*”, “*causes*”,

“genetics”, “teratogens”, e em português: “autismo”, “causas”, “genética”, “teratógenos”, nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*, nos meses de abril a julho de 2021.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2002 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não haviam passado por processo de Peer-View e que não abordassem os possíveis fatores causais que podem corroborar a gênese do TEA, bem como os possíveis fatores protetores e profiláticos. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 6 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 43 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima. Após esta seleção, filtraram-se por artigos dos últimos dezanove anos e por artigos em línguas portuguesa e inglesa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fatores de risco para o autismo

3.1.1 Fatores ambientais e fármacos

3.1.1.1 Poluentes e pesticidas

Um estudo de caso-controle populacional com crianças da Califórnia, o qual avaliou a relação entre viver próximo de áreas agrícolas com uso de pesticidas durante a gravidez, autismo e atraso no desenvolvimento, observou-se que a proximidade residencial nessas áreas foi associada a um risco 60% maior de autismo, principalmente nas exposições do terceiro trimestre de gestação e inalação de clorpirifós no segundo trimestre (SHELTON et al., 2014). Aliado a isso, Fluegge (2016), sugeriu repetidamente que a exposição ao N2O ambiental pode aumentar a suscetibilidade a distúrbios do desenvolvimento neurológico, inclusive transtornos do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Uma análise epidemiológica inicial revelou uma associação entre o uso do pesticida glifosato e TDAH, porém, análises posteriores de sensibilidade constataram que a associação provavelmente dependia do nível de urbanização da região

e da forte associação específica do glifosato com fertilizantes nitrogenados e emissões presumíveis de N₂O.

3.1.1.2 Metais pesados

Segundo estudo de Saghazadeh et al., (2017), vários metais tóxicos representam um risco na etiologia do autismo, em particular o mercúrio e o chumbo, no qual analisaram, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a ligação entre metais tóxicos e autismo em 48 estudos de caso-controle relevantes, medindo os níveis de metais tóxicos (antimônio, arsênio, cádmio, chumbo, manganês, mercúrio, níquel, prata e tálio) no total sangue, plasma, soro, glóbulos vermelhos, cabelo e urina), com concentrações de antimônio no cabelo e chumbo em casos de TEA significativamente mais elevados do que aqueles de indivíduos controle. Os casos de autismo apresentaram níveis mais elevados de chumbo eritrocitário e mercúrio, bem como níveis mais elevados de chumbo no sangue. As análises de sensibilidade revelaram que os casos de TEA em países desenvolvidos, mas não em países em desenvolvimento, tinham menores concentrações de cádmio no cabelo.

3.1.1.3 Uso de ácido valpróico, talidomida e misoprostol

Compreende-se que um fator de risco para o desenvolvimento do TEA é a teratogenia causada por alguns fármacos durante o desenvolvimento fetal, dentre esses fármacos com capacidade de manifestar o espectro autista encontra-se os seguintes exemplos: a talidomida, o misoprostol e o ácido valpróico (SANTOS, 2015). Em 2005 Miller e colaboradores revisaram o estudo sueco referente às vítimas da talidomida, sendo que entre as 86 pessoas analisadas pelo estudo houve 4 diagnósticos de TEA, outrossim todos expressavam alteração mental de moderada a grave. Também, foi apontado indicações que declaram haver uma combinação entre o uso do fármaco talidomida e o diagnóstico de TEA. Por consequência da teratogenia o fármaco encontra-se em desuso, raramente prescrito, salvo em situações específicas, como hanseníase e mieloma múltiplo (SANCHES et al., 2010).

Já o misoprostol carece de mais estudos para averiguar sua relação com o TEA, uma vez que os principais achados de Santos et al., (2015), indicam a associação do fármaco com um aumento do risco de TEA. Além disso, estudos brasileiros na Universidade Federal de Pernambuco indicam que a análise de 17 pacientes relacionados ao misoprostol, quatro foram diagnosticados com TEA (SANCHES et al., 2010). Por fim, o ácido valpróico é associado tanto a má formação congênita, quanto ao atraso cognitivo. Além disso, foi relatado o achado que analisou uma amostra de 655615 crianças, sendo que 508 foram expostas ao fármaco citado, por conseguinte foi constatado uma razão de probabilidade de 2.9 ($p < 0.05$) referente ao risco de TEA (SANTOS, 2015).

3.1.2 Fatores pré-natais, perinatais e neonatais

3.1.2.1 Epilepsia

O autismo está associado a epilepsia em aproximadamente 30% dos casos com evidências sugerindo a mesma neurofisiopatologia. O mecanismo comum em ambas doenças ainda não está bem definido, mas vários defeitos metabólicos têm sido associados a sintomas autistas e epilepsia, com uma prevalência mais elevada do que a encontrada na população geral e incluem: fenilcetonúria, deficiência de adenilsuccinase, deficiência de creatina, deficiência de biotinidase e forma infantil de lipofucsinose ceróide (PEREIRA et al., 2012). Ademais, as anormalidades serotoninérgicas estão presentes tanto no autismo quanto na epilepsia, haja vista que a serotonina desempenha um importante papel neurotrófico durante o desenvolvimento cerebral precoce, e evidências sugerem que as alterações no metabolismo ou transporte de serotonina no período pré natal e durante o desenvolvimento possam levar a modificações na conectividade talamocortical e intracortical a qual resulta em uma predisposição à epilepsia e autismo (CASANOVA et al., 2002).

3.1.2.2 Obesidade e diabetes gestacional

Segundo estudo de Mengying et al., (2016), filhos de mães obesas e diabéticas (diabetes prévio ou gestacional) apresentam uma probabilidade quatro vezes maior de serem diagnosticados com transtorno do espectro autista e deficientes intelectuais, em comparação com aqueles cujas mães não têm nenhuma dessas condições. No entanto, as associações de distúrbios de diabetes materno e índice de massa corporal juntamente com distúrbios psiquiátricos entre os filhos são menos documentadas, especialmente para diabetes tipo 2 (KONG et al., 2020). Além disso, a obesidade materna grave e a dieta rica em gordura podem impactar no neurodesenvolvimento fetal e da prole, por meio de processos que incluem neuroinflamação de baixo grau, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina, sinalização de glicose e leptina, sinalização serotoninérgica e dopaminérgica desregulada, perturbações na plasticidade sináptica e alteração (RIVERA et al., 2015).

O diabetes mellitus gestacional foi associado também a um risco aumentado de transtorno do espectro do autismo, principalmente quando diagnosticado até as 26 semanas de gestação (XIANG, 2018). Além disso, a ativação imune materna durante a gravidez aumenta o risco de desenvolver TEA em crianças devido ao papel das citocinas pró-inflamatórias, autoanticorpos e o papel da microglia ativada durante o desenvolvimento embrionário (VENEGAS, 2019).

3.1.2.3 Pré-eclâmpsia e insuficiência placentária

A pré-eclâmpsia, doença particularmente grave, está associada ao transtorno do

espectro autista e deficiência cognitiva. A placentação defeituosa se manifesta na mãe como pré-eclâmpsia com dano vascular, inflamação sistêmica aumentada e resistência à insulina; na placenta, como restrição à transferência de oxigênio e nutrientes e estresse oxidativo; e no feto como restrição de crescimento e hipoxemia progressiva. Todos estes são mecanismos potenciais para o comprometimento do neurodesenvolvimento (WALKER et al., 2015).

3.1.2.4 Esteroides sexuais

Segundo Baron-Cohen et al., (2015), a alta exposição fetal a esteróides sexuais pode contribuir para o risco de TEA, e isso estaria ligado à teoria do autismo do cérebro masculino, que afirma que o autismo pode ser caracterizado como uma variante extrema do fenótipo masculino nos níveis cognitivo e em outros níveis. Além disso, a exposição fetal à testosterona é uma das várias hipóteses que tentam explicar a preponderância masculina dos distúrbios do neurodesenvolvimento, especialmente no TEA (FERRI et al., 2018). A síndrome do ovário policístico (SOP), uma síndrome que afeta pelo menos 5% das mulheres em idade reprodutiva, leva à exposição pré-natal de hormônios sexuais alterados, levando a um padrão de andrógenos elevados em mulheres e foi examinada no contexto de TEA (NANDI et al., 2014).

3.1.2.5 Infecção e ativação imunológica

De acordo com Meltzer (2017), o acúmulo de evidências sugere que o sistema imunológico e a função imunológica anormal, incluindo inflamação, desregulação de citocinas e autoanticorpos anti-cerebrais, influenciam as trajetórias do autismo, desempenhando um papel em sua etiologia em pelo menos um subconjunto de casos. Além da rubéola, há uma série de outras infecções virais e bacterianas maternas associadas ao risco de TEA. Em particular, a influenza materna apresenta um risco duplo de autismo na prole, enquanto a infecção materna na presença de febre se correlaciona com o risco de TEA. O paradigma de ativação imunológica é sustentado por descobertas de modelos de exposição a autoanticorpos maternos. (ZERBO et al., 2015).

3.1.2.6 Infecção por toxoplasmose

Mães que foram infectadas pelo vírus da toxoplasmose anteriormente à gravidez correm menor risco de transmissão para o feto, no entanto, recomenda-se que a concepção ocorra pelo menos seis meses após a infecção inicial. Mais raramente, casos de segunda infecção congênita de irmãos são relatados a partir de gestantes que apresentam imunocomprometimento durante a gravidez, tal como a AIDS, ou que realizam tratamento a longo prazo com corticosteroides. Nestas condições de imunossupressão, pode ocorrer uma reativação da doença, que se torna ativa e, assim, favorecendo a infecção congênita

(MARTYNOWICZ et al., 2019; HAMPTON, 2015).

Dessa forma, a infecção aguda materna por *T. gondii* durante a gravidez acarreta efeitos negativos sobre o desenvolvimento fetal. As manifestações da infecção congênita variam desde a prematuridade até a morte perinatal ou podem resultar em graves alterações cerebrais e oculares no feto em desenvolvimento. A tríade: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações cerebrais caracteriza-se por toxoplasmose congênita ativa. No entanto, a maioria das crianças desenvolve manifestações tardias meses após o parto, como convulsões, retardo mental, disfunção motora ou cerebelar (HAMPTON, 2015).

3.1.2.7 Infecção por rubéola

Por fim, no cenário de agentes infecciosos analisa-se também a rubéola congênita, a qual foi associada ao aumento do risco de TEA em um estudo que avaliou 243 casos e dentre eles 10 crianças foram diagnosticadas com TEA e 8 delas apresentaram uma síndrome parcial com as características autistas (FADDA et al., 2016). Entende-se que por meio dessa infecção ocorra a ativação do sistema imune materno em resposta ao agente infeccioso. Posteriormente alega-se que essa ativação do sistema é capaz de alterar a codificação neurológica e comportamental do feto, representando assim um maior risco para a ocorrência de TEA (SANTOS, 2015), sendo considerado também que as crianças afetadas pela rubéola e sua associação com a etiologia do autismo ocorra em indivíduos geneticamente susceptíveis (FADDA et al., 2016).

3.1.2.8 Idade avançada dos pais e gestações múltiplas

A idade avançada dos pais é considerada um dos fatores de risco pré-natais para o diagnóstico de autismo, principalmente quando a idade materna e paterna é superior a 35 anos de idade. De fato, os gametas de pais e mães mais velhos apresentam maior possibilidade de sofrer mutações genéticas e o ambiente uterino é menos favorável em mães mais velhas (WANG et al., 2017). Além disso, segundo estudo de Wu et al., (2016), a idade materna elevada foi associada a um risco aumentado de 41% de autismo, e a idade paterna a um risco aumentado de 55%. Vários fatores genéticos também foram identificados como precursores do TEA, nesse contexto, diversos estudos em gestações múltiplas demonstraram que o diagnóstico do autismo é, muitas vezes, compartilhado entre gêmeos monozigóticos e digigóticos (GUPTA, STATE, 2006).

3.1.2.9 Exposição ao tabaco

Fumar expõe o feto em desenvolvimento a muitos riscos, incluindo milhares de produtos químicos potencialmente prejudiciais e privação de oxigênio, causando, coletivamente, mudanças na atividade dos neurotransmissores no cérebro em desenvolvimento. O tabagismo materno pode influenciar o neurodesenvolvimento e o risco

de TEA por meio de mecanismos como insuficiência placentária, fluxo sanguíneo reduzido e privação de oxigênio no cérebro, alterações na expressão gênica do cérebro fetal, receptores nicotínicos alterados, alterações persistentes na atividade neurotransmissora e turnover e aumento da testosterona intrauterina (ALBUQUERQUE et al., 2004).

3.1.2.10 Neuroinflamações

Segundo estudo de Russo et al., (2017), uma inflamação parece estar por trás da alteração na forma e no funcionamento dos neurônios, indicam os resultados dos experimentos, sendo que as evidências da inflamação vêm da análise dos astrócitos. Essas células fazem bem mais do que preencher o espaço entre os neurônios, controlam a formação de ramificações dos neurônios e regulam a concentração de compostos, como os neurotransmissores, responsáveis pela comunicação química entre as células cerebrais. Além disso, observou-se que os astrócitos gerados a partir de células de crianças com autismo produziam uma quantidade maior de uma molécula inflamatória: a interleucina 6 (IL-6). Análises anteriores, feitas em tecido cerebral post mortem, já haviam associado níveis elevados de IL-6 ao autismo, mas não permitiam saber se as altas concentrações dessa molécula seriam causa ou consequência do problema. Foram relatados alguns casos de evidências patológicas de reações imunológicas, especialmente da resposta imune inata no SNC, como infiltração linfocitária e nódulos microgliais. Crianças autistas podem apresentar anormalidades tanto nas funções imunes humoral como celular, como por exemplo, diminuição da produção de imunoglobulinas ou disfunção de células B, T e natural killers (NK) (RUSSO et al., 2017).

3.1.3 Fatores genéticos

A etiologia genética do TEA é sustentada, principalmente, sobre três áreas de evidência: estudos realizados com gêmeos, comparando monozigóticos e dizigóticos; estudos realizados com familiares, comparando a taxa de autismo em parentes de primeiro grau e na população geral, e estudos de síndromes genéticas com diagnóstico de autismo como comorbidade (FRARE et al., 2020). Dessa forma, a arquitetura genética do TEA inclui anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis, variação no número de cópias (CNV) e distúrbios de um único gene, no quais os achados neurológicos estão associados ao autismo (LOUIS et al., 2018).

As anormalidades cromossômicas citogeneticamente visíveis abrangem grandes deleções, duplicações e rearranjos equilibrados, responsáveis por 5% dos casos de TEA. Já as CNV contemplam as deleções e duplicações submicroscópicas e podem incluir um ou mais genes, responsáveis por 10 a 20% dos casos de TEA. As CNV mais comuns relacionadas com o autismo são as duplicações 15q11.2-11.3, microdeleções e duplicações recíprocas de 16p11.2 e a duplicação 7q11.23. Os distúrbios de um único gene, responsáveis por 5%

dos casos de TEA, seguem um modelo de herança monogênica, estão incluídas nessa categoria alterações no gene MECP2 que causam Síndrome de Rett, a expansão no gene FMR1 que causa X-frágil e as alterações no gene PTEN, associado à macrocrania. Ainda há casos raros de alterações em genes que causam doenças metabólicas relacionadas ao TEA (LOUIS et al., 2018).

Ainda nesse viés, além dos distúrbios genéticos clinicamente identificáveis, há diversos genes de interesse, que causam especificamente ou que aumentam o risco de desenvolvimento do TEA, incluindo neurexina 3 e 4, neuroligina 3 e 4, neurexina 1, contactina 4, proteína semelhante associada à contactina 2 e SHANK 3. Além disso, há genes que desempenham papel na neurotransmissão da serotonina, do glutamato e do ácido γ -aminobutírico (GABA) relacionados com o TEA (LOUIS et al., 2018). Assim, as variantes deletérias dos genes associados ao TEA atuam, sobretudo, nas vias biológicas referentes às funções sinápticas, à axonogênese e ao desenvolvimento neuronal, à organização do citoesqueleto, à adesão celular, à migração neuronal, ao remodelamento da cromatina, à proliferação celular e à síntese proteica (SÁNCHEZ, 2017).

3.2 Fatores para a diminuição do risco de autismo

3.2.1 *Ácido fólico*

O ácido fólico (AF) é uma vitamina encontrada principalmente em frutas e verduras, possuindo variadas funções para o corpo humano, sendo uma delas a formação de células do sangue e aumento da imunidade (BARBOSA et al., 2020). A suplementação do AF é constantemente recomendada pelos profissionais de saúde para as gestantes com o propósito de auxiliar no neurodesenvolvimento do feto (LIMA et al., 2020). Para Devilbiss et al., (2017), 50% a 80% dos fatores de risco do TEA não são hereditários, relatando possíveis riscos do TEA com o uso do ácido fólico no início da gravidez e no período do pré-natal. Vertentes como a de Wang et al., (2017) sugerem que a suplementação materna do AF durante a gravidez pode reduzir significativamente o risco de TEA, uma vez que o desenvolvimento neural adequado pode, em suma, favorecer a sanidade do feto em desenvolvimento. Para o abalo da solidez clínica, Gao et al., (2016) traz não só um contraponto no efeito testado, como também um fator de risco quando o AF é utilizado em altas doses.

3.2.2 *Vitamina D e zinco*

A deficiência gestacional de vitamina D representa, para Santos (2015), possível fator relacionado à incidência do TEA, uma vez que, em análise de períodos delimitados, a deficiência da vitamina foi associada, por Canell (2013), ao TEA, restrição de crescimento intrauterino e diabetes, reforçando hipóteses pela observação. Associado a isso, portanto, a suplementação com vitamina D durante esse período pode ser um dos fatores protetivos

ao desenvolvimento do TEA.

Para muitos pesquisadores, o zinco também representa como promissor para o estudo a diminuição da ocorrência do TEA. Kirsten et al., (2015) realizaram estudos com ratos em grupos controle e intervenção com sulfato de zinco e sua exposição gestacional às endotoxinas que se relacionam a déficits cognitivos e comportamentais, consideradas, no estudo, como biomarcadores do TEA. Ao fim da pesquisa, os autores concluem que a suplementação gestacional com o mineral pode ser efetiva em tais casos de proteção.

3.2.3 Ômega 3

No geral, a literatura sugere que a suplementação rica em ácidos graxos, como o ômega 3, mostra uma tendência de aumentar o efeito neural (BAUER et al., 2014), o que, conjuntamente ao raciocínio da etiologia do TEA, funcionaria como fator de proteção para tal. Além disso, uma pesquisa suplementou crianças com autismo por 4 semanas com os ácidos graxos do Ômega 3 e relatou que, quando comparados com um grupo de placebo, crianças com autismo suplementadas mostraram melhora significativa na hiperatividade e estereotípiã.

3.2.4 Amamentação

Relacionando o transtorno do espectro autista com um mecanismo de desmielinização neuronal por déficit de Insulin-growth factor (IGF) e assumindo a contribuição epigenética pós-natal, Steinman et al., (2013), sugerem que a amamentação materna será um fator protetor da PEA, por compensar este mesmo déficit de IGF. Schultz et al., (2006), descrevem uma relação positiva com este fator, afirmando que a amamentação materna é um fator protetor.

4 | CONCLUSÃO

Diante do conhecimento dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEA, torna-se clara a existência de algumas condições potencialmente evitáveis ou modificáveis, sobre as quais é possível atuar oferecendo informações e recursos às populações mais vulneráveis. Além disso, uma vez identificados fatores causais e/ou influenciadores para o desenvolvimento de autismo, torna-se mais rápido e seguro o diagnóstico desses transtornos, o que permite início rápido de intervenções terapêuticas que garantam um melhor desenvolvimento das crianças autistas, as quais dependem sobremaneira de estímulos. Portanto, fica clara a relevância do presente trabalho e de todos aqueles voltados para essa temática, pois é por meio de informação e conhecimento sobre os TEA que será possível diagnósticos e tratamentos cada vez mais precoces.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, C. A., *et al.* Influência do tabagismo materno durante a gravidez em fluxos de sangue da artéria cerebral uterina, umbilical e fetal. **Early Hum Dev.**, v. 80, n. 1, p. 31-42, 2004.

ARAÚJO, A. C., *et al.* A Nova Classificação Americana para os Transtornos Mentais - o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.

BARBOSA, D. F. R. *et al.* Uso do ácido fólico no pré-natal e sua associação com o transtorno do espectro autista. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 6, p. 17663-17667, nov./dez. 2020.

BARON-COHEN, S., *et al.* Atividade esteroidogênica fetal elevada no autismo. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 369-376, 2015.

BAUER I. *et al.* Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature. **Hum Psychopharmacol.** v. 29, n. 1, p. 8-18, 2014.

CANELL, J. J. Autism, will vitamin D treat core symptoms?. **Medical Hypotheses**, 2013; (81). 195–198

CANNELL, J.J. Vitamin D and autism, what's new? **Rev Endocr Metab Disord**, 2017.

CASANOVA, M. F., *et al.* Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. **Journal of Child Neurology**, v. 17, n. 9, p. 692-695, 2002.

DEVIBISS, E. A., *et al.* Suplementação nutricional pré-natal e transtornos do espectro do autismo na coorte de jovens de Estocolmo: estudo de coorte de base populacional. **The BMJ**, v. 359, n. 1, p. 1-9, 2017.

FADDA, G. M., *et al.* **O enigma do autismo**: contribuições sobre a etiologia do transtorno. Psicologia em Estudo, vol. 21, núm. 3, pp. 411- 423. Universidade Estadual de Maringá. Maringá, 2016.

FERRI, S. L., *et al.* Diferenças sexuais no transtorno do espectro do autismo: uma revisão. **Curr Psychiatry Rep.**, v. 20, n. 9, 2018.

FIGUEIREDO, B. Q., *et al.* Transtorno do Espectro Autista e Síndrome de Savant: Um paradoxo real entre déficit cognitivo e genialidade. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 9, 2021.

FLUEGGE, K. A exposição ambiental ao gás de efeito estufa, N₂O, contribui para fatores etiológicos em distúrbios do neurodesenvolvimento? Uma mini-revisão das evidências. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 47, n. 1, p. 6-18, 2016.

FRARE, A. B., *et al.* Aspectos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro autista (TEA). **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 38007-38022, jun. 2020.

GAO, Y. *et al.* New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children—a systematic review. **PloS one**, v. 11, n. 11, p. e0165626, 2016.

GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2006.

HAMPTON, M. M. Congenital toxoplasmosis: a review. **Neonatal Network**. v. 34, n. 5, p. 274-278, 2015.

KIRSTEN, T. B. *et al.* Prenatal zinc prevents communication impairments and BDNF disturbance in a rat model of autism induced by prenatal lipopolysaccharide exposure. **Life Sciences**, 2015, 130:12–17

KONG, L., *et al.* Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 2, 2020.

LIMA, R. C. A Construção Histórica do Autismo (1943-1983). **Ciências Humanas e Sociais em Revista**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, p.109-123, 2014.

LIMA, R. M *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 20, n. 3, p. 799-807, 2020.

LOPES, B. A. Autismo e culpabilização das mães: uma leitura de Leo Kanner e Bruno Bettelheim. **11&13thWomen's Worlds Congress (Anais Eletrônicos)**. Florianópolis, 2017.

LOUIS, E. D., *et al.* **Merritt Tratado de Neurologia**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

MARTYNOWICZ, J., *et al.* Guanabenz reverses a key behavioral change caused by latent toxoplasmosis in mice by reducing neuroinflammation. **Host-Microbe Biology**. v. 10, n. 2, p. 1-15, 2019.

MELTZER, A., *et al.* O papel do sistema imunológico no transtorno do espectro do autismo. **Neuropsicofarmacologia**, v. 42, n. 1, p. 284-298, 2017.

MENGYING, L., *et al.* Associação de obesidade materna e diabetes com autismo e outras deficiências de desenvolvimento. **Official Journal of the American Academy of Pediatrics**, v. 137, n. 2, p. 1-12, 2016.

NANDI, A., *et al.* Polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v. 43, n. 1, p. 132-147, 2014.

NASCIMENTO, P. S., *et al.* Comportamentos de crianças do espectro do autismo com seus pares no contexto de educação musical. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 21, n. 1, p. 93-110, 2015.

PEREIRA, A., *et al.* Autismo e epilepsia: modelos e mecanismos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 18, n. 3, p. 92-96, 2012.

RIBEIRO, S. *et al.* Barriers to early identification of autism in Brazil **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, 352-354, 2017.

RIVERA, H. M., *et al.* O papel da obesidade materna no risco de doenças neuropsiquiátricas. **Front. Neurosci.**, v. 9, n. 194, 2015.

RUSSO, F. B, *et al.* Modeling the interplay between neurons and astrocytes in autism using human induced pluripotent stem cells. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 7, p. 569-579, 2017.

SAGHAZADEH, A., *et al.* A revisão sistemática e a meta-análise ligam o autismo e os metais tóxicos e destaca o impacto do status de desenvolvimento do país: níveis mais elevados de mercúrio e chumbo no sangue e eritrócitos, e antimônio, cádmio, chumbo e mercúrio mais elevados no cabelo. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 79, n. 1, p. 340-368, 2017.

SANCHES, C. P., *et al.* **Intercorrências perinatais em indivíduos com transtornos invasivos do desenvolvimento**: uma revisão. Universidade Presbiteriana Mackenzie. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, São Paulo, v.10, n.1, p.21-31, 2010.

SÁNCHEZ, S. M. **Investigação dos efeitos moleculares e celulares de variantes no gene RELN identificadas em um paciente com Transtorno do Espectro Autista**. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Evolutiva) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

SANTOS, M. A. S. **Perturbação do espectro do autismo**: fatores de risco e protetores. 2015. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto, Porto, 2015.

SCHULTZ, S. *et al.* Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. **International Breastfeeding Journal**, v. 1, n. 16, 2006.

SHELTON, J. F., *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. **Environ Health Perspect**, v. 122, n. 10, p. 1103-1109, 2014.

STEINMAN, G., *et al.* Breastfeeding as a possible deterrent to autism – A clinical perspective. **Medical Hypotheses**, v. 81, n. 6, p. 999-1001, 2013.

VENEGAS, C. H. Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista. **Revista Chilena de Pediatría**, 2019.

VOLKMAR, F. R., *et al.* Autism. **The Lancet**, v. 362, n. 1, p. 1133-1141, 2003.

VOLKMAR, F. R. Understanding the social brain in autism. **Developmental Psychobiology**, v. 53, n. 5, p. 428-434, 2011.

WALKER, C. K., *et al.* Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 2, p. 154-162, 2015.

WANG, C., *et al.* Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. **Medicine**, 2017.

WU, S., *et al.* Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scandinavica**, 2016.

XIANG, A. H. Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in Offspring. **Journal of the American Medical Association**, 2018.

ZERBO, O., *et al.* Infecção materna durante a gravidez e transtornos do espectro do autismo. **J Autism Dev Disord**. v. 45, n. 1, p. 4015-4025, 2015.

POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE MÉDIA LATÊNCIA EM POPULAÇÕES INFANTIS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 11/06/2021

Viviane Borim de Góes

Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP-
Marília
Docente do Departamento de Fonoaudiologia
<http://lattes.cnpq.br/9981607638870754>
<https://orcid.org/0000-0002-6674-9351>

Milena Sonsini Machado

Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP-
Marília
Mestranda do Departamento de Fonoaudiologia
<http://lattes.cnpq.br/4636414930696740>
<https://orcid.org/0000-0003-0500-8821>

Ana Claudia Figueiredo Frizzo

Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP-
Marília
Docente do Departamento de Fonoaudiologia
<http://lattes.cnpq.br/2939620990280199>
<https://orcid.org/0000-0002-7934-4353>

RESUMO: A medida do PEAML está relacionada ao registro das mudanças elétricas no sistema auditivo pós estímulo auditivo. O PEAML vem se tornando um método de diagnóstico de grande utilidade na investigação desse sistema. Suas respostas do PEAML podem variar devido ao processo maturacional das estruturas envolvidas na sua geração e esse processo está diretamente relacionado com a morfologia, latência e amplitude da resposta. O componente Pa gerado no córtex auditivo tem sua latência aumentada e

amplitude diminuída em crianças de até 10 anos de idade. Já o componente Pb possui maturação ainda mais tardia. Até por isso, crianças menores podem apresentar o PEAML pode estar atrasado ou ausente e demandam uma análise cuidadosa na interpretação dos resultados. Estudos vem mostrando a importância desses potenciais na avaliação de linguagem e aprendizagem em crianças com distúrbios de aprendizagem, no qual foi observado aumento da latência do componente Na e diminuição da amplitude de Nb (PURDY et al., 2002; AREHOLE et al., 1995; ROMERO et al. 2015). Além de irregularidades nas morfologias das ondas em potenciais em crianças com transtorno do processamento auditivo central (SCHOCHT et al., 2010). Em crianças usuárias de implante coclear o PEAML foi um instrumento empregado para investigar a resposta cortical auditiva após um tempo de uso do implante coclear (DAVIDS et al 2008a, 2008b). Nesse capítulo fica demonstrado que o PEAML tem sido utilizado para avaliação em crianças, para avaliar se o caminho do som na via auditiva está eficiente e/ou se há déficits funcionais corticais auditivos e nesse contexto se mostra um poderoso instrumento diagnóstico audiológico com diversas aplicações na rotina clínica, que traz uma grande sensibilidade à avaliação funcional auditiva e um melhor direcionamento da intervenção.

PALAVRAS-CHAVE: Potenciais evocados auditivos; testes auditivos; córtex auditivo; vias auditivas; criança.

MIDDLE LATENCY AUDITORY EVOKED RESPONSE IN CHILD POPULATION

ABSTRACT: The PEAML measurement is related to the recording of electrical changes in the auditory system after auditory stimulus. PEAML has become a very useful diagnostic method for investigating this system. PEAML responses may vary due to the maturational process of the cortical structures involved in their generation and this process is directly related to response morphology, latency and amplitude. The Pa component generated in the auditory cortex has its latency increased and amplitude decreased in children up to 10 years of age. The Pb component, on the other hand, matures even later. Even for this reason, younger children may have PEAML, which may be late or absent, and require a careful analysis in interpreting the results. Studies have shown the potential importance in the assessment of language and learning in children with learning disorders, none of which have been observed to increase the latency of the Na component and decrease the amplitude of Nb (PURDY et al., 2002; AREHOLE et al., 1995 ; ROMERO et al. 2015). In addition to irregularities in the morphology of waves in potentials in children with central auditory processing disorder (SCHOCHAT et al., 2010). In children using cochlear implants, the PEAML was a working instrument to investigate a cortical auditory response after a period of cochlear implant use (DAVIDS et al 2008a, 2008b). This chapter demonstrates that the PEAML has been used for assessment in children, to assess whether the sound path in the auditory pathway is efficient and/or whether there are auditory cortical deficits or lesions, and in this context it is a powerful audiological diagnostic tool with several applications in clinical routine, which brings great sensitivity to functional auditory assessment and better intervention management.

KEYWORDS: Auditory evoked potentials, auditory tests; auditory cortex; auditory pathways; child.

A medida do PEAML está relacionada ao registro das mudanças elétricas na via auditiva e sistema nervoso auditivo central que ocorrem entre 10 e 80 milissegundos (ms) após o estímulo auditivo. Este potencial é composto por uma série de ondas, de voltagem negativa representada pela letra N e de voltagem positiva representada pela letra P em uma sequência apresentada alfabeticamente por letras minúsculas (GEISLER; FRISHKOPF; ROSENBLITH, 1958; RUTH; LAMBERT, 1991), cujos componentes Po, No, Na, Pa, Nb, Pb e Nc foram descritos por Goldstein e Rodman (1967).

A onda Na tem origem atividade neural subcortical das vias talamo-corticais e Pa é gerada a partir da atividade do córtex auditivo primário (LIE´GEOIS-CHAUVEL et al., 1994) e por isso mais frequentemente analisadas (figura 1).

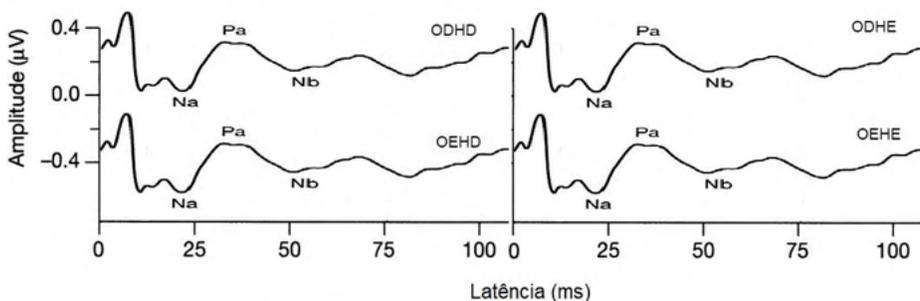


Figura 1 – Registro normal do PEAML.

Legenda: OD = orelha direita; HD = hemisfério direito; OE = orelha esquerda; HE = hemisfério esquerdo.

Por isso, o PEAML vem se tornando um método de diagnóstico de grande utilidade na investigação do sistema nervoso auditivo, as vias auditivas e as áreas corticais auditivas e associativas (MCPHERSON et al., 2008).

A análise desse exame implica em observar os valores de latência, do tempo de resposta do PEAML pós-estímulo auditivo, mas também a variação da amplitude de resposta, que caracteriza a magnitude da atividade neural auditiva envolvida no processamento do som nas áreas corticais auditivas (MUSIEK; CHERMAK, 2013).

A aplicabilidade clínica do PEAML está relacionada com a avaliação de qualquer alteração que possa comprometer o Sistema Nervoso Auditivo (SNA). Essas alterações podem ser observadas principalmente no tempo de latência dos componentes Na e Pa e na diminuição da amplitude de Na-Pa. Essas alterações vêm sendo descritas em populações com disfunções neuro auditivas associadas ou não com alterações neurológicas diversas, como afasias, esclerose múltipla e doenças do cerebelo (ALVARENGA et al., 2005; MAGLIARO et al., 2010; MUNHOZ, 2000; PONTES JÚNIOR, 2009).

Vale destacar que as respostas do PEAML podem variar devido ao processo de maturação das estruturas envolvidas na geração das respostas e também devido ao estado de sono e vigília durante a realização do exame. Isso acontece devido a formação reticular, por ser uma das estruturas envolvidas na resposta do PEAML e estar relacionada principalmente no controle do estado de atenção e vigília (KRAUS et al., 1992). A maturação do Sistema Nervoso Auditivo Central (SNAC) está diretamente relacionado com a morfologia, latência e amplitude dos PEAMLs. Especialmente a variação de amplitude dos componentes do PEAML está altamente relacionada com a idade (CHAMBERS; GRIFFITHS, 1991; CHAMBERS, 1992; AZUMI et al., 1995; AMENEDO; DIAZ, 1998a; ALAIN; McDONALD, 2007). O componente Pa gerado no córtex auditivo primário tem sua latência aumentada e amplitude diminuída em crianças até 10 anos de idade. Com a maturação do SNC torna-se semelhante ao adulto (HALL, 2007; PRATT, 2007). Já o

componente Pb possui maturação ainda mais tardia. Em bebês e crianças a detectabilidade das ondas Na e Pa é de 100% e por isso factível de mensuração já nos primeiros anos de vida (LUO et al., 2013), já da onda Pb fica em torno de 30 a 50% (OZDAMAR; KRAUS, 1993). Até por isso, crianças menores podem apresentar o PEAML atrasado ou ausente e demandam uma análise mais cuidadosa na interpretação dos resultados. Porém, se isso ocorrer em crianças maiores de dez anos ou até mesmo em adultos que tenham audição periférica dentro dos critérios de referência, é indicativo de alterações no SNA (NELSON, 1997). Já no envelhecimento, a relação com o atraso das latências de ondas é inversa. Quanto mais idoso o paciente avaliado, maior o atraso da latência das ondas. Em idosos, a transmissão e o processamento da informação auditiva ao córtex auditivo primário ficam prejudicadas (OLIVEIRA, 2018). Esse atraso pode ser justificado por um déficit talâmico e assim a amplitude varia em função da diminuição da eficiência das áreas subcortical e cortical em relação à capacidade de inibir a resposta a estímulos repetidos que não requerem mais esforço da atenção (AMENEDO; DÍAZ, 1998).

Na atualidade a literatura nacional ainda é restrita e há poucos estudos que empregam os PEAML em crianças em faixas etárias diversas. Entretanto, estudos já vem mostrando a importância desses potenciais na avaliação de linguagem e aprendizagem em crianças com distúrbios de aprendizagem, no qual foi observado aumento da latência do componente Na e diminuição da amplitude de Nb nessa população (PURDY et al., 2002; AREHOLE et al., 1995; ROMERO et al. 2015). Já em crianças usuárias de implante coclear, o PEAML é um instrumento empregado para investigar a resposta cortical auditiva após um tempo de uso do implante coclear (DAVIDS et al., 2008a; DAVIDS et al. 2008b; GORDON et al. 2005; KURNAZ et al. 2009). Na maior parte deles a um padrão de redução do tempo de latência de resposta esteve associado a resultados positivos após a intervenção. Além disso, um estudo prospectivo mostra a melhora do padrão de resposta após um ano de uso do implante coclear e enfatiza a importância do PEAML para a investigação do desenvolvimento nas vias talâmicas auditivas após a reabilitação. Em crianças com Transtorno do Processamento Auditivo Central (TPAC) pode ser observado irregularidades nas morfologias das ondas (SCHOCHAT et al., 2010; ROMERO et al., 2013).

Os registros do PEAML são utilizados como instrumento de avaliação em estruturas que envolvem o processamento auditivo (MOHEBBI et al., 2014) e por isso tem importância extremamente significativa na avaliação do Processamento Auditivo Central (PAC), já que alterações observadas nas vias auditivas centrais podem contribuir para identificação do TPAC, especialmente em populações infantis (SCHOCHAT et al., 2010; ROMERO et al., 2013). De acordo com a literatura, a utilização do PEAML para essas alterações se faz devido à precisão do mesmo na localização dos geradores de suas ondas (PICTON et al, 1974; LIE´GEOIS-CHAUVEL et al., 1994).

Em outras condições clínicas que afetam o SNAC, o PEAML também é utilizado. Nos distúrbios de aprendizagem, pode ser observado aumento da latência das ondas Na e Pa.

Isso pode ocorrer devido as alterações no neurodesenvolvimento subcortical (AREHOLE et al,1995; PURDY et al., 2002; ROMERO et al., 2015). Já no Transtorno do Espectro Autista (TEA), uma das alterações observadas é a diminuição da inter-amplitude Na-Pa, no efeito de orelha e eletrodo (MAGLIARO et al., 2010). Em pacientes afásicos, existe grande variedade na latência de Pa em C3, o que pode auxiliar na localização da lesão (ALVARENGA et al, 2005).

Os PEAML são respostas neuroelétricas auditivas sensoriais, exógenas dependentes do estímulo auditivo e de suas características físicas de frequência, duração e intensidade, entre outros. Em geral o registro da resposta requer o uso de aproximadamente 1000 estímulos breves como o *click* (0,1 segundos) (replicados) na pesquisa neurodiagnóstica, apresentados monoaural às orelhas direita e esquerda numa taxa de apresentação de estímulo ao redor de 10 estímulos/segundo a uma intensidade fixa em torno de 70 dBNA (McPHERSON et al., 2008). Intensidades altas devem ser evitadas em função do risco de artefato da musculatura postauricular, o que gera uma onda em torno de 12 ms que influencia na latência dos componentes Na e Pa. iniciais e distorção dessas ondas (HALL, 2007).

O registro do PEAML requer uma gravação da atividade neural auditiva num sistema de potenciais evocados auditivos, numa janela de tempo de até 100 ms com uma filtragem de 1-100Hz e amplificação do sinal em torno de 50.000x com rejeição de artefato próxima a 30 μV (FRIZZO, 2018; PRATT; 2007).

Para a aquisição da resposta elétrica auditiva do PEAML deve-se usar um sistema de PEA com ao menos dois eletrodos ativos (positivos), em geral ficados nos lobos temporais direito e esquerdo (C3, C4) pareados com os eletrodos referência (negativos) dispostos nos lóbulos das orelhas direita (A2) e esquerda (A1), que podem ainda ser interligados pelo *juniper* (conector) (McPHERSON et al., 2008). O eletrodo terra em geral é posicionado na frente (Fpz). As medidas da conexão entre o eletrodo e a pele não podem ser superiores a 5 k ohms (HALL, 2007).

Em geral, apresenta-se concomitante ao estímulo auditivo um vídeo sem som para manter o estado de alerta do paciente avaliado. No entanto, o paciente precisa estar acordado, porém quieto a fim de evitar artefato interno gerado por exemplo por movimentações corporais (FRIZZO, 2018, McPHERSON et al., 2008).

Em geral, as formas de onda do PEAML em jovens e adultos mostram os componentes neurais Na-Pa-Nb-Pb. O pico de onda Na é o primeiro maior pico negativo entre 16 a 30 milissegundos (ms); Pa é o próximo maior pico positivo entre 30 e 45 ms; Nb é o segundo pico negativo entre 46 e 56 ms e Pb o segundo pico positivo depois entre 55 e 65 ms (HALL, 2013; PRATT, 2007). Uma análise comparativa é feita entre os valores de inter-amplitude Na-Pa dos registros do PEAML obtidos das orelhas (direita e esquerda) e dos hemisférios (direito e esquerda) para a verificação da simetria da resposta que viabiliza uma análise funcional precisa. Diferenças inter-aurais e inter-hemisféricas superiores 30 a 50% são

sugestivas de déficits funcionais do sistema auditivo (SCHOCHAT et al. 2012; LUO et al., 2013). A comparação entre a atividade elétrica do sistema auditivo oriundas das orelhas direita e esquerda (efeito de orelha) investigam a qualidade do processamento sensorial da via auditiva até o córtex, importante na avaliação dos transtornos do processamento auditivo central, especialmente em populações infantis (SCHOCHAT et al., 2010). Agora, a análise comparativa entre as respostas elétricas nos hemisférios direito e esquerdo (efeito de hemisfério) permite diagnosticar lesões e disfunções no sistema nervoso auditivo central (FRIZZO, 2018). O quadro abaixo ilustra o exemplo de um resultado de efeito de hemisfério (prejuízo no hemisfério esquerdo) compatível como lesão ou disfunção de córtex auditivo que compromete especialmente a ativação neural cortical na área afetada e prejudica o processamento da informação auditiva.

	Inter-amplitude Na-Pa (μV)	
	Orelha Direita	Orelha esquerda
C3/A1	0,2	0,2
C4/A2	0,8	0,8

Quadro 1. Efeito de Hemisfério – prejuízo no hemisfério esquerdo.

Cálculos adicionais de diferenças relativas da amplitude Na-Pa são sugeridos também na literatura para um maior controle da variabilidade e diagnóstico mais sensível das patologias do sistema nervoso auditivo. (1) Efeito de Orelha emprega-se a fórmula: $|(\text{orelha esquerda C3} + \text{orelha esquerda C4}/2) - (\text{orelha direita C3} + \text{orelha direita C4}/2)|$; (2) Efeito de Eletrodo usa-se a fórmula: $|(\text{C3 orelha esquerda} + \text{C3 orelha direita}/2) - (\text{C4 orelha esquerda} + \text{C4 orelha direita}/2)|$ (WEIHING et al., 2012).

Por fim, fica demonstrado que o PEAML tem sido utilizado para avaliação em crianças, para avaliar se o caminho do som na via auditiva está eficiente e/ou se há déficits funcionais corticais auditivos e nesse contexto se mostra um poderoso instrumento diagnóstico audiológico com diversas aplicações na rotina clínica da Audiologia e área afins, que traz uma grande sensibilidade à avaliação funcional auditiva e um melhor direcionamento da intervenção.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

ALAIN, Claude; MCDONALD, Kelly L. Age-related differences in neuromagnetic brain activity underlying concurrent sound perception. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 6, p. 1308-1314, 2007.

ALVARENGA, Kátia de Freitas et al. Estudo eletrofisiológico do sistema auditivo periférico e central em indivíduos afásicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 104-109, 2005.

AMENEDO, Elena; DÍAZ, Fernando. Efeitos do envelhecimento nos potenciais evocados auditivos de média latência: um estudo transversal. **Psiquiatria biológica**, v. 43, n. 3, pág. 210-219, 1998.

AREHOLE, Shalini; AUGUSTINE, Lloyd E. ; SIMHADRI, Radha. Resposta de latência média em crianças com dificuldades de aprendizagem: resultados preliminares. **Jornal de distúrbios da comunicação**, v. 28, n. 1, pág. 21-38, 1995.

AZUMI, T.; NAKASHIMA, K.; TAKAHASHI, K. Aging effects on auditory middle latency responses. **Electromyography and clinical neurophysiology**, v. 35, n. 7, p. 397-401, 1995.

CHAMBERS, Ron D. Differential age effects for components of the adult auditory middle latency response. **Hearing research**, v. 58, n. 2, p. 123-131, 1992.

CHAMBERS, Ron D.; GRIFFITHS, Scott K. Effects of age on the adult auditory middle latency response. **Hearing research**, v. 51, n. 1, p. 1-10, 1991.

DAVIDS, Taryn et al. Efeito do aumento da duração da estimulação no tronco cerebral auditivo eletricamente evocado e nas respostas de latência média em usuários de implante coclear pediátrico. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 37, n. 4, 2008.

FRIZZO, Ana Claudia F.; REIS, Ana. Potencial evocado auditivo de longa latência: parâmetros técnicos. In: Menezes, P.L et al. **Tratado de Eletrofisiologia para a Audiologia**. 1. ed. Ribeirão Preto: Booktoy, 2018. p. 129-138.

GEISLER, CD; FRISHKOPF, LS; ROSENBLITH, WA Respostas extracranianas a cliques acústicos no homem. **ciência**, v. 128, n. 3333, pág. 1210-1211, 1958.

GOLDSTEIN, Robert; RODMAN, Leslie B. Componentes iniciais da média das respostas evocadas a estímulos auditivos repetidos rapidamente. **Journal of Speech and Hearing Research**, v. 10, n. 4, pág. 697-705, 1967.

GORDON, Karen A. ; PAPSIN, Blake C. ; HARRISON, Robert V. Efeitos do uso do implante coclear na resposta de latência média eletricamente evocada em crianças. **Pesquisa auditiva** v. 204, n. 1-2, pág. 78-89, 2005.

HALL III, J. W. eHandbook of auditory evoked responses: principles, procedures & protocols. **Pretoria: Pearson**, 2015.

HALL, James Wilbur. **New handbook of auditory evoked responses**. Pearson, 2007.

KRAUS, Nina et al. A formação reticular influencia as vias auditivas primárias e não primárias, conforme refletido pela resposta de latência média. **Brain Research**, v. 587, n. 2, pág. 186-194, 1992.

KURNAZ, Murat; SATAR, Bulent; YETISER, Sertac. Avaliação do desempenho de usuários de implante coclear por meio de respostas de latência média e tardia. **Arquivos europeus de otorinolaringologia**, v. 266, n. 3, pág. 343-350, 2009.

LIEGEOIS-CHAUVEL, C. et al. Potenciais evocados registrados do córtex auditivo no homem: avaliação e topografia dos componentes de latência média. **Seção Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica / Potenciais Evocados**, v. 92, n. 3, pág. 204-214, 1994.

LUO, Jin Jun; KHURANA, Divya S.; KOTHARE, Sanjeev V. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 383-388, 2013.

MAGLIARO, Fernanda Cristina Leite et al. Estudo dos potenciais evocados auditivos em autismo. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 22, n. 1, p. 31-36, 2010.

MCPHERSON, David L.; BALLACHANDA, Bopanna B.; KAF, Wafaa. Middle and long latency evoked potentials. **Audiology: diagnosis. New York: Thieme**, p. 443-77, 2008.

MOHEBBI, Mehrnaz et al. Auditory middle latency responses differ in right-and left-handed subjects: An evaluation through topographic brain mapping. **American journal of audiology**, v. 23, n. 3, p. 273-281, 2014.

MUNHOZ, M. S. L. et al. Respostas Auditivas de Média Latência. **Em: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM, editores. Audiologia Clínica. São Paulo: Atheneu**, p. 221-30, 2003.

MUSIEK, Frank E.; CHERMAK, Gail D. (Ed.). **Manual do transtorno do processamento auditivo central, volume I: neurociência auditiva e diagnóstico**. Plural Publishing, 2013.

NELSON, M. Dawn; HALL, JW; JACOBSON, Gary P. Fatores que afetam a capacidade de gravação do componente da resposta evocada auditiva Pb (P1). **J Am Acad Audiol**, v. 8, n. 2, pág. 89-99, 1997.

OLIVEIRA, Anna Caroline Silva de. Potencial evocado auditivo de média latência (PEAML) monaural e binaural em idosos. 2018.

ÖZDAMAR, Özcan; KRAUS, Nina. Respostas auditivas de latência média em humanos. **Audiologia**, v. 22, n. 1, pág. 34-49, 1983.

PICTON, T. W. Auditory neuropathy-when time is broke. **Human Auditory-Evoked Potentials. Plural Publishing Inc**, v. 648, 2011.

PONTES JÚNIOR, Á. V. **Estudo dos potenciais evocados auditivos de média latência em pacientes com doença do cerebelo e audição normal**. [s.l.] Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2009.

PRATT, H. Middle-latency responses. **Auditory evoked potentials: Basic principles and clinical application: Lippincott Williams & Wilkins**, 2007.

PURDY, Suzanne C.; KELLY, Andrea S.; DAVIES, Merren G. Resposta auditiva de tronco encefálico, resposta de latência média e potenciais evocados corticais tardios em crianças com dificuldades de aprendizagem. **Jornal da Academia Americana de Audiologia**, v. 13, n. 7, pág. 367-382, 2002.

ROMERO, Ana Carla Leite et al. Resposta auditiva de latência média e consciência fonológica em escolares com distúrbio de aprendizagem. **Arquivos internacionais de otorrinolaringologia**, v. 19, n. 4, pág. 325-330, 2015.

ROMERO, Ana Carla Leite; SORCI, Bruna Balisa; FRIZZO, Ana Cláudia Figueiredo. Relação entre potenciais evocados auditivos de média latência e distúrbio de processamento auditivo: estudo de casos. **Revista CEFAC**, v. 15, n. 2, p. 478-484, 2013.

RUTH, Roger A; LAMBERT, Paul R. Potenciais evocados auditivos. **Otolaryngologic Clinics of North America** , v. 24, n. 2, pág. 349-370, 1991.

SCHOCHAT, E. et al. Effect of auditory training on the middle latency response in children with (central) auditory processing disorder. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 8, p. 777-785, 2010.

SCHOCHAT, Eliane; RABELO, C. M.; LORETI, RC De A. Sensitivity and specificity of middle latency potential. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 3, p. 353-358, 2004.

WEIHING, Jeffrey; SCHOCHAT, Eliane; MUSIEK, Frank. Os efeitos da orelha e do eletrodo reduzem a variabilidade dentro do grupo em medidas de amplitude de resposta de latência média. **International Journal of Audiology** , v. 51, n. 5, pág. 405-412, 2012.

CAPÍTULO 10

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA MELATONINA SOBRE OS EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ALCOOLISMO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 09/07/2021

Anthony Marcos Gomes dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/4572948318160798>

Maria Vanessa da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1906334502843226>

Érique Ricardo Alves

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6892417222004207>

Laís Caroline da Silva Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1405150136250676>

Ana Cláudia Carvalho de Sousa

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/9480535998642741>

Bruno José do Nascimento

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/8213260513385508>

Yasmim Barbosa dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1783975917572458>

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-9533-5476

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-5940-9220

RESUMO: O alcoolismo é uma doença crônica multifatorial causada pelo consumo contínuo de álcool, sendo considerado um problema de saúde pública emergente. As alterações fisiológicas decorrentes desta enfermidade têm sua patogênese mediada pelo estresse oxidativo. Suas moléculas têm a capacidade de promover danos estruturais a diversos órgãos, podendo levar a morte celular, necrose e perda ou declínio de suas funções. A melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal possui alto poder antioxidante e tem sido investigada terapeuticamente no tratamento de diversas doenças crônicas. Ela ainda possui importante ação imunomoduladora e anti-inflamatória, o que auxilia no controle e atenuação dos efeitos causados pelo estresse oxidativo a nível celular e tecidual. O presente trabalho teve por objetivo

fazer uma revisão de literatura sobre o potencial terapêutico da melatonina nos tratamentos causados pelo consumo crônico de álcool. Para isso, foi utilizado trabalhos nas plataformas PubMed, Scielo, Science Direct, Scopu, Google Acadêmico e Web of Science. Um total de 223 artigos foram selecionados dessas bases de dados, as buscas foram realizadas utilizando os seguintes termos: “alcoholism and melatonin”, “melatonin and ethanol”, melatonin and chronic ethanol consumption”, “melatonin and ethanol exposure”, “melatonin and acute ethanol ingestion”. A literatura atesta o potencial terapêutico da melatonina na redução dos danos causados em vários órgãos e sistemas. No entanto a ausência de desenhos experimentais homogêneos e de estudos mais detalhados da relação melatonina-alcoolismo-órgão mostra a necessidade de mais investigação sobre a temática.

PALAVRAS-CHAVE: Alcoolismo;Antioxidantes;Melatonina;Estresse Oxidativo.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF MELATONIN ON ADVERSE EFFECTS CAUSED BY ALCOHOLISM

ABSTRACT: Alcoholism is a multifactorial chronic disease caused by the continuous consumption of alcohol, being considered an emerging public health problem. The pathogenesis of physiological changes resulting from this disease is mediated by oxidative stress. Its molecules have the ability to promote structural damage to various organs, which can lead to cell death, necrosis and loss or decline of their functions. Melatonin, a hormone produced by the pineal gland, has a high antioxidant power and has been investigated therapeutically in the treatment of several chronic diseases. It also has an important immunomodulatory and anti-inflammatory action, which helps to control and mitigate the effects caused by oxidative stress at the cellular and tissue level. This study aimed to review the literature on the therapeutic potential of melatonin in treatments caused by chronic alcohol consumption. For this, works on the platforms PubMed, Scielo, Science Direct, Scopu, Academic Google and Web of Science were used. A total of 223 articles were selected from these databases, searches were performed using the following terms: “alcoholism and melatonin”, “melatonin and ethanol”, melatonin and chronic ethanol consumption”, “melatonin and ethanol exposure”, “melatonin and acute ethanol ingestion”. The literature attests to the therapeutic potential of melatonin in reducing damage caused to various organs and systems. However, the absence of homogeneous experimental designs and more detailed studies of the relationship between melatonin-alcoholism-organ shows the need for further investigation on the subject.

KEYWORDS: Alcoholism;Antioxidants; Melatonin; Oxidative Stress.

1 | MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo foi realizado uma revisão de literatura, para isso, foi utilizado trabalhos nas plataformas PubMed, Scielo, Science Direct, Scopu, Google Acadêmico e Web of Science. Tais trabalhos foram incluídos de acordo com o cumprimento dos critérios de elegibilidade. Um total de 223 artigos foram selecionados dessas bases de dados, as buscas foram realizadas utilizando os seguintes termos: “alcoholism and melatonin”, “melatonin and ethanol”, melatonin and chronic ethanol consumption”, “melatonin and ethanol exposure”, “melatonin and acute ethanol ingestion”. Termos relacionados ao tipo

de estudo foram adicionados posteriormente como “rats”, “mice”. Nenhuma restrição de linguagem ou de tempo foi aplicada. Toda estratégia de busca foi revisada com o auxílio do Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS).

2 | INTRODUÇÃO

Alcoolismo é uma doença crônica multifatorial causada pelo consumo contínuo de álcool sendo considerado um problema de saúde pública emergente (WORLD HEALTH ASSOCIATION, 2018). Tal condição atinge pessoas em diferentes classes sociais, idade e gênero, causando consequências sociais, morais, psicológicas, econômicas e fisiológicas, aumentando os níveis de morbidade e mortalidade mundialmente. (LE BERRE, 2017; REHM; IMTIAZ, 2016). Além disso, tal distúrbio está relacionado com diversas alterações no sistema gastrointestinal, cardiovascular, reprodutor, nervoso e imunológico. (POLSKY, 2017; KIM, 2019).

As alterações fisiológicas têm sua patogênese mediada pelo estresse oxidativo (DAS, 2007). Esse quadro é mediado pela formação de moléculas reativas de oxigênio (ROS) durante o metabolismo do etanol, que gera um metabólito secundário tóxico, o acetaldeído (CEDERBAUM, 2019). Essas moléculas promovem danos a diversas estruturas como proteínas e lipídios e ainda promovem a mobilização de citocinas pró inflamatórias, podendo levar a morte celular, necrose e perda ou declínio da função do órgão (GOULART, 2015; ZHU, 2019).

Tratamento com antioxidantes tem demonstrado efeitos protetores e reversivos causados pelo alcoolismo nos diferentes órgãos (AL-QURAI SHY, 2017; BJØRKHAUG, 2020; CANTACORPS, 2020; WANG, 2020). A melatonina é o principal hormônio da glândula pineal (TAMURA, 2014), ela atua principalmente no controle do ciclo circadiano, mas também tem papel em diversos sistemas orgânicos, possuindo alto poder antioxidante (LEIBOWITZ, 2008; NDUHIRABANDI, 2011; RAHMAN, 2017; ALVES, 2020) .

Diante disso, o presente trabalho traz uma revisão sistemática da literatura sobre o potencial terapêutico da melatonina nos tratamentos dos efeitos deletérios causados pelo alcoolismo.

3 | MELATONINA E CONSUMO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS NA PROLE

Filhotes nascidos de mães que consumiram álcool na gestação apresentam capacidade motora reduzida, e alterações comportamentais e cognitivas. A capacidade motora de filhotes de mães que consumiram álcool durante a gestação e tratadas com melatonina foi significativamente maior que a dos filhotes que nascidos de mães sem tratamento nos estudos de Bagheri *et al.* (2015). A densidade de células de Purkinje apresentou números muito próximos entre grupos controle, tratados apenas com melatonina

e etilista mais tratamento com melatonina. O grupo etanol sem tratamento apresentou uma significativa diminuição quando comparado aos demais grupos. Além disso, a administração desse hormônio melhorou os números das defesas antioxidantes mensuradas através da avaliação dos níveis da enzima superóxido dismutase quando comparada com o grupo etanol sem tratamento, além da diminuição dos índices de peroxidação lipídica.

Coeelho e colaboradores (2018) mostrou que a melatonina administrada durante a gestação em mães alcoólatras pode prevenir contra prejuízos genéticos e citotoxicidade causadas pelo alcoolismo na prole. Através de ensaio cometa e teste de micronúcleo, os autores conseguiram mensurar os danos causados pelo alcoolismo no cérebro, fígado e células sanguíneas da prole. O trabalho traz resultados diferentes para doses de 10mg/kg e 15mg/kg de melatonina e também entre machos e fêmeas.

Nos filhotes machos, o alcoolismo não formou micronúcleos estatisticamente significantes nas células sanguíneas. Apenas o tratamento com a dose de 15 mg/kg diminuiu as porcentagens e frequência de dano ao material genético analisado através de ensaio cometa nesse tipo celular. A melatonina em ambas as doses também promoveu melhorias significativas no fígado quando comparada com o grupo etanol sem tratamento, mas nenhuma dose trouxe resultados protetivos no cérebro dos filhotes machos. Já nas fêmeas, as duas doses de melatonina trouxeram resultados positivos nas células do cérebro e sangue, mas não do fígado.

3.1 Efeitos da melatonina no fígado de etilistas

Ullah *et al.* (2020), Mishra, Paul, Swarnakar (2011) e Hu *et al.* (2009) mostraram melhoria dos aspectos funcionais hepáticos em animais que consumiram álcool e foram tratados com melatonina quando comparado aos que consumiram álcool e não tiveram tratamentos. Os níveis de enzimas hepáticas (ALT, AST, TGP) se apresentaram próximos do controle, o que indica uma redução da lesão hepática causada pelo álcool. Os mesmos trabalhos juntamente com o de Kurhaluk *et al.* (2017) relatam o potencial antioxidante da melatonina, através da redução de marcadores de estresse oxidativo como malondialdeído (MDA) e níveis de peroxidação lipídica (LPO), os quais apresentaram melhoria dos números nos grupos que consumiram álcool mais tratamento com melatonina em comparação com os que consumiram apenas álcool.

Alterações na forma, tamanho, natureza eosinófila ou basófila no núcleo e vacuolização foram encontradas nas células hepáticas do grupo que recebeu apenas álcool. A histologia do fígado se manteve preservada, semelhante ao grupo controle no grupo álcool com melatonina em comparação com o grupo que recebeu apenas álcool (Ullah *et al.*, 2020). O mesmo trabalho mostra a diminuição de fatores apoptóticos, citocinas pró inflamatórias e o aumento de enzimas antioxidantes no tecido hepático do grupo que recebeu álcool e tratamento com melatonina quando comparado ao grupo que recebeu apenas álcool. Hu *et al.* (2009) e Kurhaluk *et al.* (2017) também mostraram aumento de

enzimas antioxidantes nos mesmos grupos.

Mishra *et al.* (2011) mostrou que animais que consumiram álcool tiveram alterações na matriz extracelular do tecido hepático, mediadas principalmente por enzimas metaloproteinases. Essas enzimas refletem o nível elevado de citocinas pró inflamatórias, o que retratam o acontecimento de um processo degradativo naquele tecido. A expressão das metaloproteinases mostrou-se elevada nesse grupo. O tratamento com melatonina em animais que consumiram álcool reduziu não só o nível das citocinas pro inflamatórias como regulou a expressão das metaloproteinases. Essa comprovação foi feita através de técnicas histológicas, bioquímicas e moleculares.

3.2 Efeitos da melatonina no cérebro de etilistas

O consumo de álcool pode afetar o desenvolvimento saudável do cérebro, diminuindo o peso total e do prosencéfalo, cerebelo e tronco cerebral separadamente (GRISEL; CHEN, 2009). Essa diminuição do órgão não apresenta relação com o peso do corpo, o que descaracterizaria microcefalia. O tratamento com melatonina não trouxe alterações significantes quando comparado com o grupo etilista. A densidade das células de purkinje também foi reduzida e sem alterações quando presente o tratamento com melatonina nos animais que consumiram álcool, assim como no estudo de Edwards e colaboradores (2002).

Testes para avaliar a capacidade de aprendizado e memória foram realizados por Dwivedi *et al.* (2018) e mostraram que em animais que receberam álcool mais tratamento com melatonina tiveram números mais parecidos com o do controle quando comparados com o grupo álcool sem tratamento. Baydas e Tuzcu (2005) relataram que o tratamento com melatonina melhora a memória e o aprendizado com mais impacto em ratos idosos em relação a ratos jovens. O estudo também mostrou regulação na expressão dos genes relacionados ao funcionamento do hipocampo de animais alcoolistas tratados com melatonina em comparação com animais alcoolistas sem tratamento, os quais apresentaram além de alteração na expressão gênica alteração na atividade de enzimas como a acetilcolinesterase.

O tratamento com melatonina em animais que consumiram álcool também mostrou diminuir o estresse oxidativo e aumentar as defesas antioxidantes no cérebro. Níveis de LPO e MDA diminuíram em animais tratados com álcool e melatonina em comparação com os que receberam apenas álcool, não só numa contagem total do cérebro quanto no hipocampo, córtex e cerebelo separadamente (BAYDAS; TUZCU, 2005; EL-SOKKARY *et al.*, 1999). Já as defesas antioxidantes (níveis de glutathiona) aumentaram nos animais tratados com melatonina em comparação com não tratados (BAYDAS; TUZCU, 2005).

3.3 Efeitos da melatonina no rim de etilistas

Os níveis de MDA diminuíram e superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) aumentaram em animais que receberam melatonina como tratamento para efeitos do

consumo de álcool quando comparado aos que não receberam tratamento (SÖNMEZ *et al.*, 2012). Já Kurhaluk e Tkachenko (2020) não encontrou diferença estatística na produção de SOD quando comparados os tratamentos, embora corrobore nos níveis de CAT, glutathiona peroxidase (GPx) e glutathiona redutase (GR) em um nível menor.

Níveis de óxido nítrico foram encontrados reduzidos em animais etilistas sem tratamento, quando comparados aos grupos controle e álcool mais tratamento com melatonina. Corpúsculos polares atrofiados, dilatação e congestão de vasos peritubulares, corpúsculo renal com espaço de Bowman escurecido foram observados nos grupos álcool e álcool com melatonina (SÖNMEZ *et al.*, 2012).

3.4 Efeitos da melatonina no coração de etilistas

Imunorreatividade para óxido nítrico foi menor no tecido cardíaco de animais etilistas tratados com melatonina quando comparados com os etilistas não tratados. A distribuição dessa reatividade foi heterogênea em ambos os grupos e não houve diferença quando comparada com o controle. O grupo etilista sem tratamento mostrou alterações no tecido como sinais de hemorragia, infiltração de células mononucleadas, obstrução de vasos, eosinofilia no citoplasma de algumas células e degradação de cardiomiócitos. Congestão e hemorragia também foram visto no grupo etilista tratado com melatonina, enquanto a infiltração de células mononucleadas não foi evidente ((SÖNMEZ *et al.*, 2009)

Níveis de MDA, CAT e SOD encontraram-se elevados no grupo de animais etilistas sem tratamento quando comparado com o controle. O tratamento com melatonina não teve alterações significativas. Já os níveis de LPO tiveram redução significativa com o tratamento, tanto no coração como também no pulmão (SÖNMEZ *et al.*, 2009; SOKKARY *et al.*, 1999)

3.5 Perfil hematológico, consumo de álcool e tratamento com melatonina

Animais que receberam tratamento apenas com álcool apresentaram uma contagem elevada de células brancas do sangue, especialmente neutrófilos. Tratamento com melatonina reduziu a contagem celular quando comparado com o grupo tratado apenas com álcool, especialmente neutrófilos e linfócitos e aumentou a distribuição da largura das células vermelhas e o volume corpuscular principal (KURHALUK *et al.*, 2017).

3.6 Melatonina, membranas biológicas e consumo de álcool

A atividade da NA+K+ATPase mostrou-se reduzida entre 24% e 40% em animais que consumiram álcool. Quando tratados com melatonina, os números não diferiram do grupo controle (ÖNER *et al.*, 2002)

3.7 Efeitos da melatonina nos ovários de etilistas

Alterações anormais no ciclo estral de ratas nos grupos alcoólatras e alcoólatras tratados com melatonina foram detectadas, especialmente prolongamentos do diestro

e metaestro. Nenhum ciclo anovulatório foi relatado. O peso dos ovários e das tubas uterinas diminuiu tanto nos grupos tratados com melatonina quanto nos alcoólatras que não receberam tratamentos quando comparados com o controle (CHUFFA *et al.*, 2013). A atividade da catalase também não apresentou diferença estatística.

4 | DISCUSSÃO

O relatório global sobre álcool e saúde (OMS, 2018) diz que 44,8% da população é bebedora ativa, com uma média de consumo per capita de 6,4 litros. O etanol rapidamente atravessa as membranas e por isso consegue facilmente atingir diversos órgãos e sistema dos organismos (ARAÚJO-FILHO, *et al.*, 2007). As alterações fisiológicas mais comuns incluem distúrbios de sono, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, alterações pulmonares, cardiovasculares e imunológicas. Em gestante, o álcool ocasiona efeitos teratogênico, e má formação placentária e congênitas (QUEIROZ, 2016).

A melatonina exerce um papel importante como antioxidante, estimulando as defesas oxidativas e atuando como sequestradora de radicais livres (ALVES *et al.*, 2020). Além disso, o hormônio é modulador de atividades metabólicas, reprodutivas e imunológicas, especialmente por sua ação anti inflamatória (FAVERO *et al.*, 2017). A utilização da melatonina em diversas doenças crônicas, sozinha e em associação, e de caráter inflamatório vem sido estudada e já apresenta resultados positivos e promissores acerca da sua utilização como recurso terapêutico e/ou preventivo (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2020).

Poucos estudos associam a melatonina no tratamento das diversas patologias relacionadas ao alcoolismo ou até mesmo sua utilização de forma preventiva. O fato de o álcool ser uma droga lícita na maioria dos países e de seu consumo ser considerado natural e “saudável” em diversas esferas pode ser um dos fatores que levam ao não desenvolvimento de estratégias fortes e eficazes de redução de danos (PORTO *et al.*, 2018). Diante disso, é reforçada a importância e necessidade de estudos da melatonina no auxílio na mitigação dos efeitos decorrentes do consumo do álcool que pode, conseqüentemente, refletir também nos efeitos sociais, financeiros, políticos, psicológicos e todos os outros afetados pelo etilismo (VALENTIM, 2017).

Alguns trabalhos lidos no processo de busca avaliaram o efeito do consumo de álcool na produção de melatonina diária e morfologia da pineal (MARTINEZ-SALVADOR *et al.*, 2018). Etilistas crônicos frequentemente tem distúrbios de sono, o que aumenta também o padrão de consumo de álcool e favorece o enfraquecimento de outros sistemas (MEYREL *et al.*, 2020). Isso aponta um potencial multialvo na utilização da melatonina, pois a mesma é o principal hormônio responsável no ciclo circadiano e poderia ajudar na correção dos problemas de sono além de exercer sua função antioxidante e anti-inflamatória (KURHALUK; TKACHENKO, 2020).

Poucos trabalhos utilizam a melatonina no tratamento de distúrbios de sono em etilistas, embora exista uma quantidade relevante de trabalhos que elucidam o padrão de secreção do hormônio na mesma população (ARNEDT *et al.*, 2007). Nenhum estudo avaliou, ao mesmo tempo, os padrões de sono e antioxidantes mediante tratamento de melatonina em alcoólatras.

Embora com resultados parecidos os resultados dos trabalhos incluídos na revisão, (salvo as exceções), os desenhos experimentais, incluindo dose e concentração do etanol, período de exposição, e dose de melatonina foram bastante heterogêneos entre os estudos. O protocolo de exposição ao álcool, tal como dose e período podem ser parâmetros influentes nos mecanismos de estudo da patogênese do consumo de álcool em diferentes intensidades. Tomando conta de que a forma que o álcool afeta o organismo também depende de outros fatores (genéticos, ambientais, etc.), a revisão abre uma discussão sobre a possível necessidade (ou não) de um protocolo experimental homogêneo para que se possa comparar de fato diferentes tipos de resultado, com diferentes doses e formas de exposição, de um ponto de vista mais imparcial.

A embasar a possível necessidade de uma homogeneização, alguns resultados encontrados na revisão são controversos e outros tem influência negativa. Sönmez *et al* (2012) mostrou que os níveis de SOD diminuíram nos rins de animais etilistas que receberam melatonina comparados com os etilistas sem tratamento, enquanto Kurhaluk *et al* (2017) não encontrou alterações nesse parâmetro no mesmo órgão, mas encontrou ao analisar os níveis de CAT, glutaciona peroxidase (GPx) e glutaciona redutase (GR). Já Chuffa *et al* (2011) mostrou que a melatonina influenciou negativamente os parâmetros bioquímicos e morfológico do ovário de ratas induzidas ao alcoolismo crônico quando comparadas com o controle, o que choca com as informações de Tamura *et al* (2014) e De Albuquerque *et al* (2020) acerca das influencias da melatonina no sistema reprodutor feminino com e sem a presença de patologias associadas. Tais alterações refletem a ausência de um delineamento experimental unificado e fidedigno ao modelo de patogênese do problema estudado, o que não permite que se encontrem as lacunas no processo de tratamento e que se elucidem seus mecanismos fisiológicos, bioquímicos, e moleculares que podem ajudar no tratamento de outras doenças.

5 | CONCLUSÃO

A melatonina desempenha um potencial protetor e terapêutico no tratamento de efeitos decorrentes do consumo de álcool em diversos órgãos, processos e estruturas. Contudo, a ausência de desenhos experimentais homogêneos impede que se tenha conhecimento total da forma que o hormônio interage com os diversos órgãos, moléculas e tecidos em paralelo com a exposição ao etanol. Isso também dificulta a associação da melatonina com outros fármacos e moléculas que possuem seu potencial comprovado, e

impedindo assim em parte o progresso na inovação terapêutica no tratamento e prevenção de uma problemática real e atual, protegida culturalmente nos mais diversos países. Tais estudos, realizados a partir de um desenho experimental que permita responder as perguntas dos mais diversos campos da saúde os quais o consumo de álcool dialoga, especialmente utilizando melatonina com todo seu potencial, podem e devem se tornar úteis e promover mais qualidade de vida, respeitando os aspectos fisiológicos, sociais e culturais incluídos no processo.

REFERÊNCIAS

AL-QURAI SHY, S. *et al.* Olive (*Olea European*) leaf methanolic extract prevents HCl/ethanol-induced gastritis in rats by attenuating inflammation and augmenting antioxidant enzyme activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 91, p. 338-349, 2017.

ALVES, E. R. *et al.* Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels. **Acta Histochemica**, v. 122, n. 5, p. 151559, 2020.

ARAÚJO-FILHO, J. L. S. *et al.* Análise histomorfométrica do coração de ratos expostos indiretamente ao etanol e à desnutrição crônica durante o período perinatal. 2007.

ARNEDT, J. T. *et al.* Treatment options for sleep disturbances during alcohol recovery. **Journal of addictive diseases**, v. 26, n. 4, p. 41-54, 2007.

BAGHERI, F. *et al.* Melatonin prevents oxidative damage induced by maternal ethanol administration and reduces homocysteine in the cerebellum of rat pups. **Behavioural Brain Research**, v. 287, p. 215-225, 2015.

BAYDAS, G.; TUZCU, M. Protective effects of melatonin against ethanol-induced reactive gliosis in hippocampus and cortex of young and aged rats. **Experimental neurology**, v. 194, n. 1, p. 175-181, 2005.

BJØRKHAUG, S. T. *et al.* Plasma cytokine levels in patients with chronic alcohol overconsumption: relations to gut microbiota markers and clinical correlates. **Alcohol**, v. 85, p. 35-40, 2020.

CANTACORPS, L.; MONTAGUD-ROMERO, S.; VALVERDE, O. Curcumin treatment attenuates alcohol-induced alterations in a mouse model of foetal alcohol spectrum disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, p. 109899, 2020.

CEDERBAUM, Arthur I. Alcohol metabolism. **Clinics in liver disease**, v. 16, n. 4, p. 667-685, 2012.

CHUFFA, L. G. A. *et al.* Melatonin and ethanol intake exert opposite effects on circulating estradiol and progesterone and differentially regulate sex steroid receptors in the ovaries, oviducts, and uteri of adult rats. **Reproductive Toxicology**, v. 39, p. 40-49, 2013.

CHUFFA, L. G. A. *et al.* Long-term exogenous melatonin treatment modulates overall feed efficiency and protects ovarian tissue against injuries caused by ethanol-induced oxidative stress in adult UChB rats. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 8, p. 1498-1508, 2011.

DAS, S. K.; VASUDEVAN, D. M. Alcohol-induced oxidative stress. **Life sciences**, v. 81, n. 3, p. 177-187, 2007.

DE ALBUQUERQUE, *et al.* Effect of melatonin on gonad and thyroid development of offspring of hypothyroid pregnant rats. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 95, n. 7, p. 1-10, 2020.

COELHO, I. D. D. S *et al.* Protective effect of exogenous melatonin in rats and their offspring on the genotoxic response induced by the chronic consumption of alcohol during pregnancy. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 832, p. 52-60, 2018.

DWIVEDI, D. K. *et al.* Voluntary alcohol consumption exacerbated high fat diet-induced cognitive deficits by NF- κ B-calpain dependent apoptotic cell death in rat hippocampus: ameliorative effect of melatonin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1393-1403, 2018.

EDWARDS, R. B.; MANZANA, E. J. P.; CHEN, W. J. A. Melatonin (an antioxidant) does not ameliorate alcohol-induced Purkinje cell loss in the developing cerebellum. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 26, n. 7, p. 1003-1009, 2002.

EL-SOKKARY, G. H. *et al.* Inhibitory effect of melatonin on products of lipid peroxidation resulting from chronic ethanol administration. **Alcohol and Alcoholism**, v. 34, n. 6, p. 842-850, 1999.

FAVERO, G. *et al.* Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2017, 2017.

GOULART, P. B. *et al.* Consequências da exposição materna ao etanol durante a gestação e a lactação na formação e mineralização dentária em ratos. 2015.

GRISEL, J. J.; CHEN, W. J. A. Antioxidant Pretreatment Does Not Ameliorate Alcohol-Induced Purkinje Cell Loss in the Developing Rat Cerebellum. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 7, p. 1223-1229, 2005.

HU, S. *et al.* Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. **European journal of pharmacology**, v. 616, n. 1-3, p. 287-292, 2009.

KIM, H. G. *et al.* The epigenetic regulator SIRT6 protects the liver from alcohol-induced tissue injury by reducing oxidative stress in mice. **Journal of hepatology**, v. 71, n. 5, p. 960-969, 2019.

KURHALUK, N. *et al.* Melatonin restores white blood cell count, diminishes glycated haemoglobin level and prevents liver, kidney and muscle oxidative stress in mice exposed to acute ethanol intoxication. **Alcohol and Alcoholism**, v. 52, n. 5, p. 521-528, 2017.

KURHALUK, N.; TKACHENKO, H. Melatonin and alcohol-related disorders. **Chronobiology international**, p. 1-23, 2020.

LE BERRE, A. P.; FAMA, R.; SULLIVAN, E. V. Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 41, n. 8, p. 1432-1443, 2017.

LEIBOWITZ, A. *et al.* The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome. **American journal of hypertension**, v. 21, n. 3, p. 348-351, 2008.

MARTÍNEZ-SALVADOR, J. *et al.* Morphologic variations in the pineal gland of the albino rat after a chronic alcoholisation process. **Tissue and Cell**, v. 51, p. 24-31, 2018.

MEYREL, M. *et al.* Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 99, p. 109831, 2020.

MISHRA, A.; PAUL, S.; SWARNAKAR, S. Downregulation of matrix metalloproteinase-9 by melatonin during prevention of alcohol-induced liver injury in mice. **Biochimie**, v. 93, n. 5, p. 854-866, 2011.

NDUHIRABANDI, F. *et al.* Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. **Journal of pineal research**, v. 50, n. 2, p. 171-182, 2011.

ÖNER, P. *et al.* Effect of exogenous melatonin on ethanol-induced changes in Na⁺, K⁺- and Ca²⁺-ATPase activities in rat synaptosomes. **Neurochemical research**, v. 27, n. 12, p. 1619-1623, 2002.

POLSKY, S.; AKTURK, H. K. Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. **Current diabetes reports**, v. 17, n. 12, p. 136, 2017.

PORTO, N. T. *et al.* Comportamento de universitários em relação ao consumo de álcool, tabaco e outras drogas: subsídios para ações promotoras de saúde. **Revista Educação e Cultura Contemporânea**, v. 16, n. 42, p. 104-121, 2018.

QUEIROZ, Marise Rosas. A Síndrome Alcoólica Fetal: Revisão Sistemática. 2016

RAHMAN, Md. M. *et al.* Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 92, p. 606-614, 2017.

REHM, J. I.; Sameer. A. narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**, v. 11, n. 1, p. 37, 2016.

SÖNMEZ, M. F. *et al.* Effect of melatonin and vitamin C on expression of endothelial NOS in heart of chronic alcoholic rats. **Toxicology and industrial health**, v. 25, n. 6, p. 385-393, 2009.

SÖNMEZ, M. F. *et al.* Melatonin and vitamin C ameliorate alcohol-induced oxidative stress and eNOS expression in rat kidney. **Renal failure**, v. 34, n. 4, p. 480-486, 2012.

TAMURA, H. *et al.* Melatonin and female reproduction. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2014.

ULLAH, U. *et al.* Hepatoprotective effects of melatonin and celecoxib against ethanol-induced hepatotoxicity in rats. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 42, n. 3, p. 255-263, 2020.

VALENTIM, Olga Sousa; SANTOS, Célia; RIBEIRO, José Pais. Grupos de autoajuda: a perceção de gravidade do alcoolismo, da saúde física e mental. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, n. SPE5, p. 93-97, 2017.

WANG, F. *et al.* Protective effect of apple polyphenols on chronic ethanol exposure-induced neural injury in rats. **Chemico-Biological Interactions**, p. 109113, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Global status report on alcohol and health 2018. 2018.

ZHU, L. *et al.* Gamma-oryzanol prevents ethanol-induced liver injury by ameliorating oxidative stress and modulating apoptosis-related protein expression in mice. **Journal of Functional Foods**, v. 62, p. 103532, 2019

PROCESSO SAÚDE-DOENÇA: O ESTILO DE VIDA COMO UM DETERMINANTE SOCIAL A SER CONSIDERADO NA ANAMNESE

Data de aceite: 01/09/2021

Luana Catramby

Acadêmica do Curso de Odontologia da
UNIGRANRIO
Barra da Tijuca, RJ
<https://orcid.org/0000-0002-5611-8599>

Gabriel Gonçalves

Acadêmico do Curso de Medicina da
UNIGRANRIO
Barra da Tijuca, RJ
<https://orcid.org/0000-0002-7998-9127>

Leila Chevitarese

Professora do Curso de Odontologia
UNIGRANRIO
Barra da Tijuca, RJ
<https://orcid.org/0000-0002-5037-8787>

Flavia Gomes Lopes

Docente da prática médica e do Internato do
Curso de Medicina da UNIGRANRIO
Barra da Tijuca, RJ

RESUMO: Nesse artigo foi analisado o relato de caso da paciente T.J.M.L., uma idosa frequentadora da clínica de Geriatria da Universidade Unigranrio. A mesma apresentou-se ao ambulatório com diversas queixas, e o surgimento de suas doenças como Chikungunya, hipertensão e sobrepeso (que são muito populares no Brasil) foi relacionado com o contexto de vida dela, através de uma análise ampla e subjetiva de seus hábitos diários, histórico alimentar e familiar, costumes, escolhas,

meio de convívio e outros. O objetivo do presente trabalho foi compreender os fatores que podem ou não influenciar o processo saúde-doença dessa paciente com ênfase no estilo de vida que ela leva desde a infância até os dias atuais, considerando os determinantes sociais de saúde e os fatores que tornam uns mais vulneráveis que outros. Por meio desse exposto, é nítida a percepção de que a linha tênue entre saúde e doença depende de fatores externos ao indivíduo e que muitas ocasiões podem influenciar a situação de cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Determinantes sociais. Medicina. Odontologia. Profissional de saúde. Atenção primária em Saúde.

ABSTRACT: In this article, the case report of patient T.J.M.L., an elderly woman who attends the Geriatrics clinic at Unigranrio University, was analyzed. She came to the clinic with several complaints, and the appearance of her illnesses such as Chikungunya, hypertension and overweight (which are very popular in Brazil) was related to her life context, through a broad and subjective analysis of her daily habits, food and family history, customs, choices, social environment and others. The objective of this study was to understand the factors that may or may not influence the health-disease process of this patient, with an emphasis on the lifestyle she leads from childhood to the present day, considering the social determinants of health and the factors that make a more vulnerable than others. Through this, it is clear the perception that the fine line between health and disease depends on factors external to the individual and that many

occasions can influence the situation of each patient.

KEYWORDS: Social determinants. Medicine. Dentistry. Health professional. Primary health care.

INTRODUÇÃO

O termo “saúde” sofreu, ao longo dos anos, muitas modificações acerca de seu significado. Por muito tempo, acreditava-se que as doenças eram castigos divinos. Depois, passou a ser considerado com saúde todos aqueles que possuíam ausência de doenças físicas. Com o passar dos anos, essas concepções fisiológicas e ontológicas (MYERS E BENSON, 1992) foram caindo em desuso, pois percebeu-se que só isso não definia o ser saudável e que a saúde englobava muito mais do que apenas deficiências visíveis, mas também aquelas que estavam ligadas ao psicológico e mental do indivíduo. Com isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1976, passou a definir saúde “como a situação de perfeito bem-estar físico, mental e social, e não simplesmente à ausência de doença ou enfermidade” (VIANNA, 2012 p. 81). Apesar de muitos já acharem essa definição ultrapassada e irreal (SEGRE; FERRAZ, 1997), ela já mostra que não se deve tratar de pacientes observando apenas a doença que o acomete naquele momento, mas sim todo o contexto em que ele se insere, de forma integral (MACHADO, 2007).

É nessa visão que se enquadra o processo saúde-doença, onde os pacientes, a partir de então, passaram a ser vistos como reflexo daquilo que viviam cotidianamente, e o surgimento das patologias passou a ser analisado como fruto de escolhas e hábitos daquele que a possui além de potencialmente modificáveis por ações externas a ele como política e economia, já que a saúde ou doença são totalmente influenciáveis pelo meio (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Como cada indivíduo apresenta um estilo de vida diferente, uns se tornam mais vulneráveis que outros, devido as suas condições cotidianas. Nesse caso, devem ser considerados os determinantes sociais de saúde, que explicita tudo que impacta diretamente na presença ou ausência de saúde, como por exemplo, fatores biológicos, redes sociais e comunitários, condições de vida e trabalho e por fim, condições socioeconômicas, culturais e ambientais gerais (GUNNING–SCHEPERS, 1999). Isso significa que hábitos inadequados, falta de informação e orientação, precariedade de serviços, falta de acesso ao básico, e descuido por parte pessoal, coletivo e governamental contribuem para que o indivíduo que sofre com tudo isso vá aos poucos acumulando fatores que futuramente o tornarão mais sujeito ao aparecimento de doenças, sendo esse um paciente de risco (BERLINGUER in BRÊTAS; GAMBA, 2006).

O que possibilita o entendimento desses fatores por parte do profissional da saúde diante de seu paciente é justamente a anamnese, parte do processo da consulta médica e odontológica que consiste na coleta de dados gerais acerca da vida que ele leva

(DE BARROS, 2015). Através de uma breve entrevista, o profissional passa a saber de informações que são impossíveis de serem obtidas mediante apenas um exame clínico físico, já que são relatados pelo paciente diversos fatos que ele vivencia fora do local de atendimento, como sua rotina, hábitos e condições. Devido ao exposto, é fundamental que os profissionais da saúde saibam abordar cada assunto de forma delicada e humanizada, entendendo a importância e relevância que cada um deles têm para os seus pacientes, conquistando assim sua confiança e cumplicidade que permitirão alcançar o objetivo final de recolher indícios que possibilitam entender o processo saúde-doença dos mesmos. “Assim, no entendimento de Brêtas e Gamba (2006) um bom profissional da área da saúde é aquele capaz de traduzir o inaparente, o indizível em um primeiro contato com o ser doente” (VIANNA, 2012).

OBJETIVO

Compreender os fatores que podem influenciar o processo saúde-doença de paciente atendido por estudantes em ambulatório escola, com ênfase no estilo de vida dele.

RELATO DO CASO

No dia 30 (trinta) de setembro de 2019, a paciente T.J.M.L, 75 anos, procurou atendimento na clínica de geriatria da Universidade Unigranrio para a realização de uma avaliação geral. Durante essa visita, foi submetida à questionamentos e exames para que os profissionais pudessem analisar sua condição de saúde naquele momento e, assim, tomar a correta conduta para o caso.

Inicialmente, T.J.M.L foi questionada sobre sua vida pessoal e contou ser carioca moradora de uma comunidade carente no Rio de Janeiro desde os 35 anos, aposentada por idade aos 65 anos, viúva aos 27 anos. Seguindo, foram feitas perguntas acerca de seu histórico de saúde (internações, medicamentos, cirurgias entre outros), doenças passadas e atuais, sinais e sintomas e também acerca de seus hábitos, rotina, históricos da família e condição de vida. Nesse questionário denominado anamnese, a paciente primeiramente expôs diagnósticos que já haviam sido dados em consultas anteriores, relatando que apresentava Chikungunya, que desencadeou posteriormente o surgimento de poliartralgia incapacitante; diabetes mellitus tipo II; hipertensão. Mostrou-se poliqueixosa, com queimação pós-prandial na região epigástrica após ingestão de alimentos gordurosos, astenia quando submetida a períodos de esforços físicos e desidratação.

Como história patológica pregressa, foi relatado que há dois anos sofreu quedas sem traumas, algo que era, até então, frequente e melhorou após consulta com oftalmologista, que resultou na aquisição de novos óculos com maior grau além de indicação para cirurgia de catarata, ainda não realizada. Em 2014, foi internada cinco vezes por pneumonia. No

ano de 2016, foi submetida à cirurgia de exérese de nódulo mamário. Já em 2017, realizou cirurgia de perineoplastia. Declarou que atualmente faz o uso rotineiro de medicamentos variados.

Sobre sua história alimentar, relatou que a mesma foi inadequada durante toda a vida, com alta ingestão de carboidratos, gorduras e açúcares perdurando as refeições de sua infância, adolescência e até mesmo na vida adulta. Contou posteriormente que está em uma tentativa de mudança de hábitos de alimentação, mas que também nunca teve os exercícios físicos presentes significativamente na rotina. Em contrapartida, a paciente afirma que nunca teve e não tem costume de consumir álcool e cigarro. Ainda na questão do bem-estar, expôs que seu sono é insuficiente, já que dorme apenas seis horas por noite e ainda sofre com sua quebra devido a condição de noctúria que apresenta, o que a obriga a dormir em períodos durante o dia. Quando questionada acerca da qualidade de vida, afirmou que sua moradia na comunidade é humilde e precária e que sua educação não foi concluída, tendo sua escolaridade apenas até a sexta série.

É importante ressaltar o histórico familiar e familiar, já que seu pai é hipertenso, obeso e também apresenta diabetes mellitus. Mãe falecida por anemia. Seus quatro filhos também são vítimas da hipertensão, além de dois deles serem obesos e três deles possuírem diabetes. Um dos filhos faleceu aos 44 anos de infarto agudo do miocárdio. Ela nega neoplasias na família.

Tendo fim a anamnese, procedeu-se ao exame físico, que consiste na observação dos sinais vitais e avaliação clínica (SILVERMAN, 2004). Durante esse exame, foi constatado que a paciente apresentava 1,45 metros de altura e pesava 67,3 kg, sendo então seu IMC equivalente a 31,9 kg/m², classificando-a como portadora de obesidade grau I. Sua pressão arterial encontrava-se elevada, em torno de 190x70 mmHg em decúbito dorsal, ao contrário de sua frequência cardíaca que se apresentava um pouco abaixo do normal, cerca de 50 bpm. Ao examinar a cavidade bucal, foi constatada a presença de prótese oral total superior e dentes cariados na arcada inferior.

Concluída a anamnese e o exame físico, instituíram-se as hipóteses diagnósticas de obesidade grau I e refluxo gastroesofágico, além da confirmação dos diagnósticos de hipertensão e diabetes mellitus tipo I, procedendo-se às conciliações medicamentosas.

Com o final de todos os procedimentos, ficou evidente que T.J.M.L apresenta muitas alterações sistêmicas e por isso deve ter uma adequação de hábitos na tentativa de melhorar sua qualidade de vida. Além de focar diretamente no controle dessas doenças com o uso de medicamentos, deve-se atentar sobre o contexto em que vive a paciente com o intuito de preservar a saúde dela quando a doença já estiver desinstalada ou controlada. É de suma importância que a mesma mantenha acompanhamento médico regular em cada área de atuação com verificação rotineira de seu caso.

DISCUSSÃO

Todas as doenças devem ser analisadas considerando que seu aparecimento ocorre de forma multifatorial, ou seja, não devem ser estudadas de forma isolada, mas sim entendendo que podem ter sido influenciadas pelo meio de convívio coletivo do paciente, além de seus hábitos e escolhas diárias que interferem na saúde como um todo. Isso é denominado “determinantes sociais de saúde”, que enfatiza que o setor de saúde não pode nem deve ser tratado de forma separada dos demais setores, e sim de forma conjunta para que seja possível a análise da condição dos indivíduos por inteiro, sem ter que limitá-lo a simples “causa e efeito” da doença (CARVALHO, 2012; GEORGE, 2011). O relato de caso de T.J.M.L expõe de forma clara e objetiva que o causador da doença na maioria das vezes não é único e costuma ser resultado de todo um conjunto de determinantes que engloba muito além do setor saúde: idade, sexo, estilo de vida, redes sociais, trabalho, educação, alimentação, economia, cultura e tantos outros.

O primeiro ponto facilmente observado entre o cotidiano de T.J.M.L e sua condição de saúde desfavorável é a hipertensão. No caso dela, apesar de já apresentar uma tendência genética a diabetes, é muito provável que sua alimentação quando mais jovem tenha ajudado no desencadeamento da doença, já que ela afirma que consumia frequentemente e ainda consome alto teor de açúcares e gorduras. Isso revela que hábitos adquiridos na infância e adolescência, afetando principalmente a alimentação e estilo de vida, são potencialmente fortes inimigos para a saúde se não forem bem adequados nessa fase, já que é na jovem idade que se costumam fixar os comportamentos, sendo mais difíceis de serem modificados posteriormente (FEITOSA, 2017). Isso pode ter se somado ao fato de a paciente possuir escolaridade apenas até a sexta série, o que resulta em uma falta de conhecimento sobre a influência da dieta no bem-estar durante toda a vida (MOURA; MASQUIO, 2014).

A escolaridade limitada possivelmente implicou não só no desconhecimento da dieta para a saúde sistêmica, mas também na saúde bucal, sabendo-se que uma dieta rica em carboidratos é um fator de risco desencadeante de doenças como a cárie (FEIJÓ; IWASAKI, 2014). Tal educação reduzida implicou não só na dificuldade de reconhecer a importância dos alimentos na saúde, mas provavelmente também na importância de hábitos de higiene como a escovação dentária, o que explica a necessidade de prótese oral total superior e dentes cariados na arcada inferior. Dessa forma, analisa-se que a hipertensão e lesões bucais foram resultados de um somatório de escolhas e caminhos que se agravaram mutuamente ao longo dos anos.

Além desses hábitos provenientes da própria paciente, o meio coletivo é um grande agravante do caso, considerando que não só ela como seu pai e filhos tinham e ainda apresentam uma má alimentação, tendo até mesmo casos de obesidade entre os familiares mais próximos. Isso demonstra que o surgimento e progressões das doenças

são influenciados pelo grupo familiar a qual a paciente pertence e pelo contexto local onde ela convive, e por isso, devem ser controlados de diversas formas, isto é, não só por aquele que sofre com ela como pelos os que podem impactar positivamente na sua história do seu contexto.

Atualmente, a paciente relata ter uma dieta controlada, rica em verduras, legumes, proteínas e frutas. Essa mudança de hábito muitas das vezes é mais significativa do que a utilização de medicamentos, já que é algo rotineiro e natural no organismo, favorecendo a longevidade da saúde. Além disso, melhoras gradativas, porém sempre presentes são mais facilmente incorporadas se analisadas a longo prazo e geram para o futuro uma condição e contexto mais favoráveis a saúde (ALCÂNTRA, 2020).

Os hábitos alimentares não são os únicos influentes nisso. Exercícios físicos, tabagismo, etilismo, moradia, sono e religião são fortes candidatos nesse processo. A paciente relatou que não é e nunca foi tabagista nem etilista, além de realizar exercícios físicos quatro vezes por semana. Considerando esses fatores, T.J.M.L está em um caminho positivo, já que a utilização de cigarros e álcool é um fator de risco para diversas doenças inclusive da hipertensão, que poderia ser agravada caso o comportamento dela fosse o contrário do atual. Somado a isso, a prática constante de exercícios favorece e muito a vitalidade de todo ser humano, e para aqueles que sofrem de hipertensão, como ela, essa importância é ainda maior pela sua capacidade vasodilatadora e de capacidade da passagem do fluxo sanguíneo com maior facilidade (SANTOS; ABREU-LIMA, 2009). Se a mesma não praticasse atividades e fizesse alta ingestão de álcool e cigarro, poderia apresentar uma piora no quadro de sobrepeso agravando sua má alimentação, indisposição além da possibilidade de câncer bucal (Ministério da saúde, 2018).

Sobre o sono, é sabido que o mesmo é crucial no bem-estar do organismo, porque é determinante na regulação da homeostasia e bom desenvolvimento mental e psicológico. Aceitando que o ideal de sono é de mais ou menos oito horas por dia, pessoas que não possuem essa regulação acabam não tendo a fisiologia adequada (SANTOS-COELHO, 2020), como é o caso de T.J.M.L, que costuma deitar-se de uma às sete horas da manhã, tendo poucas horas de sono. Associado a isto, possui noctúria, o que causa uma quebra durante o sono noturno. Para compensar a ausência de sono noturno, a paciente acaba dormindo em intervalos de tempo durante a tarde, algo que já se tornou um hábito. O fato de a paciente dormir pouco durante a noite e muitas vezes trocar a noite pelo dia é diretamente relacionada ao tipo de vida que ela leva, em que as refeições ficam desreguladas assim como atividades que seriam favoráveis ao seu estado físico e emocional e diminuiriam os casos de queixa acerca do cansaço, fadiga, mal humor e incúria quando submetida à esforços físicos.

Um outro agente importante no processo de saúde-doença do indivíduo é seu meio de vivência, analisando todo seu contexto de moradia, saneamento básico, abastecimento de água, dentre outros. Sua comunidade é um local que ainda é insuficiente nesses quesitos,

mostrando precariedade em diversos setores da atenção à saúde básica. Possivelmente esse foi um agravante para o desenvolvimento de Chikungunya por parte da paciente, já que essa é uma doença causada pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, que se multiplica em água parada (PASSOS *et. al*, 2018). Por consequência da precariedade, sabe-se que essa comunidade apresenta muitos focos que facilitam a proliferação do mosquito, o que pode ter tornado T.J.M.L mais vulnerável. Ressaltando mais uma vez que o aparecimento de doenças é multifatorial e dependente das determinantes sociais (CARVALHO, 2012; GEORGE, 2011), nesse quesito da Chikungunya, deve partir da paciente a ação de cuidar-se e atentar-se à saúde utilizando os medicamentos prescritos, sempre com acompanhamento médico, mas é importante principalmente que seja cobrado da prefeitura uma postura mais incisiva que incentive o combate dos focos que tanto prejudicam a população mais carente.

Observando a vida de T.J.M.L como um todo, é possível fazer uma associação de suas queixas com a forma como vive, escolhas e caminhos que segue. Percebe-se que a maioria de suas queixas durante a consulta são frutos de hábitos adquiridos pela mesma e por falta de opção, orientação e motivação para tentar o caminho que seria mais viável. Com tudo isso, conclui-se que uns são mais vulneráveis que outros considerando a vida que levam e seu equilíbrio ou falta dele.

O estudo do caso de T.J.M.L mostra que é possível conviver com hipertensão, diabetes e tantas outras alterações de forma harmoniosa, se assim forem bem tratados e acompanhados por profissionais. Além disso, mostra principalmente que as pessoas devem ser sempre atendidas pelo médico, dentista ou enfermeiro considerando sua saúde e não sua doença, ou seja, elas devem ser vistas como reflexo de todo seu contexto individual e social, considerando as determinantes de saúde e a empatia.

O atendimento oferecido à paciente no ambulatório de medicina, vai ao encontro do que preconiza as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) dos diferentes cursos de saúde, que afirmam que o atendimento deve considerar a doença e seu contexto (Ministério da educação, 2001). Ao ouvir a queixa do paciente é importante transcendê-la para outros planos de sua vida, analisando seu estado emocional, social e até mesmo espiritual. Com essa vivência, evidencia-se que é impossível tirar conclusões precipitadas sobre a pessoa que vai se consultar, pois a doença que ela apresenta muitas vezes surgiu por fatores que fogem de seu controle e, por isso, é preciso compreender o que se passa na vida do paciente fora da clínica, tratando-o como uma pessoa única e não como um rótulo.

CONCLUSÃO

Pode ser concluído que a criação de vínculo que permita a comunicação com o paciente é essencial para a elaboração de um diagnóstico final preciso. Através do contato com o paciente, é possível adquirir outras informações não contadas, histórias que poderiam interferir no caso e até mesmo uma maior deposição de confiança e cumplicidade,

fundamentais para o equilíbrio do processo saúde-doença da paciente relatada.

REFERÊNCIAS

- 1- ALBUQUERQUE, C; OLIVEIRA, C. P. F. **Saúde e doença: significações e perspectivas em mudança**. Revista do ISP. 2002. Disponível em: <http://www.ipv.pt/millennium/ Millenium25/25_27.htm> Acesso em: 30 de março de 2020.
- 2- ALCANTRA, R. **Como criar novos hábitos**. Alcantratreinamentos.com.br, 2020. Disponível em <<https://alcantratreinamentos.com.br/blog/como-criar-novos-habitos>> Acesso em: 22 de março de 2020.
- 3- Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES nº4 de 7 de novembro de 2001. Institui **diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina**. Diário Oficial da União. Brasília, 9 nov. 2001; Seção 1, p.38.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **A saúde bucal no Sistema Único de Saúde**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018. 350 p.: il.
- 5- BERLINGUER. A doença. São Paulo: CEBES/HUCITEC, 1988. In: BRÊTAS, A. C. P.; GAMBA, M. A. **Enfermagem e saúde do adulto**. (Org.). São Paulo: Manole, 2006.
- 6- BUSS, P. M; PELLEGRINI FILHO, A. **A saúde e seus determinantes sociais**. Physis: revista de saúde coletiva, v. 17, p. 77-93, 2007.
- 7- CARRAPATO, P; CORREIA, P; GARCIA, B. **Determinante da saúde no Brasil: a procura da equidade na saúde**. Saúde e Sociedade, v. 26, p. 676-689, 2017.
- 8- CARVALHO, A. I. **Determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde**. In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012.
- 9- DE BARROS, A. L. B. L. **Anamnese e Exame Físico:- Avaliação Diagnóstica de Enfermagem no Adulto**. 3ed. Artmed Editora, 2015.
- 10- DE MOURA, A. F.; MASQUIO, D. C. L. **A INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE NA PERCEPÇÃO SOBRE ALIMENTOS CONSIDERADOS SAUDÁ VEIS**. Revista de Educação Popular, v. 13, n. 1, p. 82-94, 2014.
- 11- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. **Chikungunya no Brasil: um desafio emergente**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 18, p. 283-285, 2015.
- 12- FEIJÓ, I. S.; IWASAKI, K. M. K. **Cárie e dieta alimentar**. REVISTA UNINGÁ REVIEW, v. 19, n. 3, 2014.
- 13- FONTE, R. F. **Os reflexos da infância na vida adulta: uma revisão de literatura**. 2017. 43 f. +. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Odontologia) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/156604>>. Acesso em: 20 de fevereiro/2020.

- 14- GEORGE, F. **Sobre determinantes da saúde**. set 2011. Disponível em: <Disponível em: <http://bit.ly/2vZqVke>>. Acesso em: 18 de fevereiro/2020.
- 15- GROSS, J. L. *et al.* **Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
- 16- GUNNING-SCHEPERS, L. J. **Models: instruments for evidence based policy**. J Epidemiology Community Health, n. 53, p. 263, 1999.
- 17- MACHADO, M. F. A. S et al. **Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual**. Ciência & saúde coletiva, v. 12, n. 2, p. 335-342, 2007.
- 18- MORITA, M. C et al. **Implantação das diretrizes curriculares nacionais em odontologia**. In: **Implantação das diretrizes curriculares nacionais em odontologia**. 2007. p. 160-160.
- 19- MOURA, A. F. DE; MASQUIO, D. C. L. **A INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE NA PERCEPÇÃO SOBRE ALIMENTOS CONSIDERADOS SAUDÁVEIS**. Revista de Educação Popular, v. 13, n. 1, p. 82-94, 25 jun. 2014.
- 20- PASSOS, Wesley L. et al. **Acerca da detecção automática de focos do mosquito aedes aegypti**. In: Brazilian Symposium on Telecommunications and Signal Processing, Campina Grande, Brazil. 2018. p. 392-396.
- 21- SANTOS, A. C; ABREU-LIMA C. **Hipertensão de difícil controle: impacto do estilo de vida**. Rev Bras Hipertens vol, v. 16, n. 1, p. S5-S6, 2009.
- 22- SANTOS, N; VEIGA, P; ANDRADE, R. **Importância da anamnese e do exame físico para o cuidado do enfermeiro**. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 64, n. 2, p. 355-358, 2011.
- 23- SANTOS-COELHO, F. M. **Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções**. Medicina Interna de México, v. 36, n. S1, p. 17-19, 2020.
- 24- SEGRE, M; FERRAZ, F. C. **O conceito de saúde**. RevSaúdePubl. v. 35, n. 5, p. 538-542, 1997.
- 25- SILVERMAN, S; EVERSOLE, L. R; TRUELOVE, E. L. **Fundamentos de medicina oral**. In: **Fundamentos de medicina oral**. 2004. p. 384-384.
- 26- VIANNA, L. A. C. **Módulo Político Gestor: processo saúde- doença: Especialização em Saúde da Família**. Una-SUS UNIFESP. Disponível em: <http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/modulo_politico_gestor/Unidade_6.pdf>. Acesso em: 11 de março de 2020.

PROLACTIN: A HORMONE OF SEVERAL PROTECTIVE EFFECTS

Data de aceite: 01/09/2021

Lorena Araújo da Cunha

Universidade Federal do Pará – Laboratório de
Citogenética Humana

Carlos Alberto Machado da Rocha

Instituto Federal de Educação Ciência e
Tecnologia do Pará

ABSTRACT: Prolactin (PRL), a protein hormone encoded by a gene on chromosome 6, is produced in and secreted by the adenohypophysis and several other organs. This hormone has more than 300 biological functions, acting, for example, in lactogenesis, mammatogenesis, galactopoiesis, homeostasis, angiogenesis, cell growth and proliferation and as a neurotransmitter. Upon activating its receptor, PRL can activate signal transduction pathways until the responsive genes that are related to the various functions exercised by this hormone are activated in turn. This function may also be linked to the protective effects of PRL. This review analyses studies that demonstrate or investigate the actions of this hormone in terms of its neuroprotective, anti-apoptotic and cytoprotective effects. Neuroprotective effects are observed during the stimulation of antioxidant defenses, cell proliferation and anti-apoptotic effects. Anti-apoptotic effects are also observed in other tissues / organs, and are characterized by the regulation of genes that suppress apoptotic mechanisms and favor cell proliferation. This evaluation of the protective effects of PRL considers both in vitro and in vivo studies. In both

types of study, the versatility of this hormone, related to the metabolic pathways induced by the activation of its receptor is evident.

KEYWORDS: Prolactin, anti-apoptotic effects, cytoprotection, neuroprotection.

PROLACTINA: UM HORMÔNIO DE DIVERSOS EFEITOS PROTETORES

RESUMO: A prolactina (PRL), um hormônio proteico codificado por um gene no cromossomo 6, é produzido e secretado pela adenohipófise e por diversos outros órgãos. Este hormônio possui mais de 300 atividades biológicas, atuando, por exemplo, na lactogênese, mamogênese, galactopoiese, homeostase, angiogênese, crescimento e proliferação celular e como neurotransmissor. Ao ativar seu receptor, a PRL pode ativar vias de transdução de sinal até a ativação de genes responsivos que estão relacionados as diversas funções exercidas por este hormônio e também podem está ligadas aos efeitos protetores que a PRL desempenha. Esta revisão traz estudos que demonstram ou analisam ações deste hormônio com efeitos neuroprotetor, antiapoptótico e citoprotetor. Os efeitos neuroprotetores são observados a partir da estimulação de defesas antioxidantes, da proliferação celular e de efeitos antiapoptóticos. Os efeitos antiapoptóticos também são observados em outros tecidos/órgãos, e se caracterizam pela regulação de genes que suprimem os mecanismos apoptóticos e favorecem a proliferação celular. A avaliação dos efeitos protetores da PRL é realizada em tanto em estudos in vitro quanto em estudos in

vivo e, em ambos o que se evidencia é a versatilidade deste hormônio, relacionada as vias metabólicas induzidas pela ativação de seu receptor.

PALAVRAS-CHAVE: Prolactina, efeito antiapoptótico, citoproteção, neuroproteção.

1 | INTRODUCTION

Prolactin (PRL) is a protein hormone, from the same family that affects growth and placental lactogenics; it is produced and secreted mainly by adenohypophysis lactotrophs (Soares Jr & Gaderlha, 2004). In addition to being apparent in the pituitary gland, PRL synthesis and secretion have already been observed in the brain, placenta, uterus, mammary gland, immunocompetent cells, bone marrow lymphoid cells and sweat glands. PRL secreted by the pituitary gland acts in an endocrine manner on target cells that have prolactin receptors on their plasma membrane. The PRL produced in other organs can act in an autocrine or paracrine manner; thus, many functions of PRL can be activated without its concentrations in the blood being changed (Bole-Feysot *et al.*, 1998; Ignacak *et al.*, 2012; Marano & Ben-Jonathan, 2014).

In humans, PRL is encoded by a gene on chromosome 6, composed of five exons and five introns and 10kb in length. PRL has 199 amino acids. This hormone, in addition to stimulating milk production in the mammary glands (lactogenesis), also acts in mammatogenesis and galactopoiesis, and has more than 300 biological functions, even acting on homeostasis, by regulating the immune system, osmotic balance and angiogenesis. Additionally, it has an effect on cell growth and proliferation and acts as a neurotransmitter (Bole-Feysot *et al.*, 1998; Freeman *et al.*, 2000; Ignacak *et al.*, 2012).

PRL is involved in osmotic balance (of water and electrolytes) in all classes of vertebrates; in mammals, PRL receptors are present in kidney cells and other organs involved in this process. Many effects of PRL are associated with cell proliferation. In the skin, it stimulates the proliferation of melanocytes and keratinocytes; it can influence the growth of hepatocytes, inducing many different genes related to cell growth in liver cells. The increase in intestinal mucosa, vascular smooth muscle, proliferation of β cells in the pancreas, astrocytes and several cells of the immune system have already been associated with PRL (Bole-Feysot *et al.*, 1998; Marano & Ben-Jonathan, 2014).

The hormone PRL activates signal transduction pathways from the activation of its receptor. The PRL receptor is constitutively associated with Janus kinase 2 (JAK2) proteins. When activated, JAK2 phosphorylates tyrosine residues can be found in target proteins, including the receptor (with the exception of the short isoform) and the STAT1, STAT2 and mainly STAT5 proteins. These proteins dimerize and translocate until the signal reaches the nucleus, activating promoters of PRL-responsive genes. In addition to the JAK/STAT pathway, other pathways can be activated by PRL receptors. These include the Ras/ Raf/ MAP kinase pathway, which can be related to the proliferative effects of this hormone (Bole-

Feysot *et al.*, 1998; Soares Jr & Gaderlha, 2004; Silva-Pereira *et al.*, 2014).

All of these functions performed by PRL, and the activated signaling pathways, can be related to the protective effects that this hormone has on different tissues and in varying experimental situations. This review aims to offer a comprehensive overview of the actions of PRL that have been studied in the last 35 years, in terms of neuroprotective, anti-apoptotic and cytoprotective effects.

2 | PROTECTIVE EFFECTS OF PRL

2.1 Neuroprotection

One neuroprotective effect of PRL functions against the excitotoxicity caused by the maintenance of glutamatergic receptor stimulation. Primary cultures of neural cells from the hippocampus of Wistar rat embryos exposed to glutamate in the presence of PRL maintained intracellular Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial activity. Additionally, a reduction in caspase-3 activation and apoptosis has been observed. The hormone also induces nuclear translocation of NF- κ B, which can characterize its anti-apoptotic effects, mediated by the activity of this transcription factor and by the positive regulation of Bcl-2 protein expression (Rivero-Segura *et al.*, 2017).

As mentioned in the previous paragraph, PRL prevents mitochondrial dysfunction caused by glutamate excitotoxicity. Rivero-Segura *et al.* (2019), have evaluated this protective effect of PRL in more detail, verifying that it occurs due to the stimulation of the antioxidant defense of superoxide dismutase (SOD). In primary cultures of hippocampal neurons, an increase in SOD isoforms and activity of this enzyme have been observed, including during exposure to glutamate. A decrease in lipid peroxidation products produced during excitotoxicity induced by this neurotransmitter has also been observed.

The primary culture of neurons in the hippocampus was the focus of an *in vitro* study to analyze the expression of the PRL receptor in these cells, in addition to the neuroprotective role of PRL against the excitotoxic effects of glutamate. An increase in the expression of the PRL receptor was observed in the cells that received the treatment with the hormone and this increase was maintained even in the cells that received glutamate with the PRL; it was also observed that when the expression of these receptors was inactivated, the protective effect of PRL disappeared, demonstrating a direct relationship between the hormone's neuroprotective effect and the presence of its receptor (Vergara-Castañeda *et al.*, 2016).

PRL also acts against the excitotoxic effects of kainic acid (KA). Tejadilla *et al.* (2010) have evaluated this action in adult female Wistar rats with the ovaries removed; the progression of behavioral manifestations in motor convulsion and after euthanasia of the animals was evaluated, in addition to the morphology and immunohistochemistry of areas of the hippocampus. It was observed that PRL attenuated the severity of convulsions and cell

damage induced by KA. Morales *et al.* (2014), using the same animal model to evaluate the action of human PRL and a molecular mimic of phosphorylated human PRL on the effects of KA, observed the same results as Tejadilla *et al.* (2010) for both types of PRL, and suggest that this protective action may occur indirectly, through the modulation of input signals to the hippocampus, thus regulating the action of this glutamate agonist.

Turner *et al.* (2009) have studied the effects of PRL on cell proliferation, survival and neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult male rats subjected to chronic restriction stress conditions. They observed that the treatment with PRL reduced the decrease in cell survival caused by stress, without altering cell proliferation and that this hormone forwards newly generated cells to a neural destination; the presence of PRL receptors in the cells of the hippocampus of all animals was also identified, regardless of the treatment group.

Considering the presence of PRL receptors in brain regions, mainly in the hypothalamus, forming a “cerebral PRL system” and the fact that this system is highly activated in the peripartum period, in response to neuroendocrine stress, Donner *et al.* (2007) investigated the effects of PRL treatment on neuroendocrine behavior and neuronal stress parameters in ovariectomized female Wistar rats. Anxiety-related behavior was significantly reduced by PRL. In the rats which underwent treatment, there was an increase in the concentration of corticosterone in the blood plasma, revealing a positive regulation of adrenal secretion and a reduction in the neuroendocrine response to stress by restriction.

Some epileptic women find that their seizures decrease in frequency during pregnancy and higher levels of PRL are found in epileptic patients after seizures. To investigate the relationship between this hormone and the severity of the crisis, Doretto *et al.* (2003) used audiogenic Wistar rats, in which seizure was induced by high intensity sound stimuli. The evaluations of the PRL level in the blood and the intensity of the seizure crisis were carried out on female rats, pregnant or not and lactating or not. A direct relationship between seizures and PRL levels Was demonstrated.

Pregnancy was also considered in the work by Gregg *et al.* (2007), who observed an increase in the production of new oligodendrocytes and myelinated axons in the maternal central nervous system during this period, relating PRL to the proliferation of oligodendrocyte precursor cells during pregnancy, repairing damage to myelin present in virgin mice. These observations suggest that PRL is a factor which contributes to the remission of multiple sclerosis observed during the final stages of pregnancy.

Anagnostou *et al.* (2018) carried out a review of studies which demonstrated the participation of glial cells as mediators of the neuroprotective processes of PRL. PRL increases proliferation and acts in the cell differentiation process of astrocytes; it increases the proliferation of oligodendrocyte precursor cells, with PRL receptors expressed in these cells, in addition to having trophic actions in microglia.

The action of PRL influences, for example, the response of glial cells in hypoxia

ischemia lesions in the brains of young rats. After induced injury and treatment with PRL there is a significant increase in cortical cell loss, an increase in PRL receptors in astrocytes and an increase in microglia with PRL present in the injured area. This demonstrates a PRL action in providing trophic support for glial cells, participation in brain immunoregulation and the formation of glial scarring (Mödersheim *et al.*, 2007).

The protective effect of PRL on hypoxia ischemia has also been suggested by Tani *et al.* (2018), who evaluated changes in the PRL level in autopsy samples and cultures of blood and brain spinal fluid and observed higher levels of this hormone when the cause of death was hypoxia / ischemia by asphyxia. The hormone was mainly observed in the spinal brain fluid, suggesting a transport of blood PRL into this fluid in the early stages of hypoxia. These authors also observed high levels of PRL in cultures of rat pituitary cells (line SDR-P-1D5) and pig pituitary cells (line MSH-P3) submitted to hypoxia conditions for 10 min; the levels decreased when submitted to this condition for 20 min.

2.2 Anti-apoptotic effects

The Nb2 cell line comes from rat lymphoma and is dependent on PRL and other lactogen for its proliferation. PRL is related to the expression of several genes that can promote cell growth by suppressing apoptotic mechanisms and stimulating cell cycle progression in these cells (LaVoie *et al.*, 1995; Leff *et al.*, 1996). This cell line was used by LaVoie *et al.* (1995) to assess the action of intracellular mediators on the anti-apoptotic effect of PRL. Apoptosis was induced using dexamethasone and PRL was used to inhibit this process; in addition to the hormone, agonists and antagonists of the signaling pathways already assigned to PRL were analyzed and it was observed that a tyrosine phosphatase inhibitor significantly reduced DNA fragmentation, suggesting that tyrosine phosphorylation may be related to the anti-apoptotic effect of PRL.

Nb2-FSJCD1 cells were developed from the Nb2 lineage and are independent of PRL. Leff *et al.* (1996) used these two strains to evaluate the regulation of expression of the *BCL-2* and *BAX* genes by PRL, observing an increase in the expression of the *BCL-2* gene and a reduction in the expression of *BAX* influenced by the action of the hormone in Nb2 cells. Autonomous cells, although not dependent on PRL for proliferation, are sensitive to the hormone in the expression of *BCL-2*. The relationship between these genes is important in the process of apoptosis. Thus, the action of PRL in both strains demonstrated a possible protective effect against programmed cell death. The Nb2-11 strain was also used to evaluate the expression of apoptosis regulatory genes. Krumenacker *et al.* (1998) used dexamethasone to induce the cell death process and PRL to inhibit that process. Even at the lowest concentrations, PRL reduced apoptosis and increased transcription of *BCL-2* and *PIM-1* was observed. It has thus been suggested that these genes may play an important role in the anti-apoptotic actions of PRL.

The regulation of the *BCL-2* and *BAX* genes was also evaluated to characterize the

effect of PRL against programmed cell death (Ploszaj *et al.*, 1998). In this study, the HC11 cell line (mouse mammary epithelial cells) were used and an increase in *BCL-2* expression and the amount of Bcl-2 protein was observed, in addition to a reduction in PRL-related *BAX* transcripts; the authors suggest that this stimulation of *BCL-2* expression and *BAX* suppression may be an important mechanism for the action of PRL against apoptosis.

Fernández *et al.* (2003) used the Nb2 strain (dependent PRL), previously mentioned, to evaluate the protective effects of PRL and placental lactogen against nitric oxide-induced apoptosis. They used different types of nitric oxide donors and, in combination, treatment with different concentrations of PRL. The protection exerted by this hormone was evaluated using a cell viability test, analysis of DNA fragmentation, analysis of cell death by differential staining and determination of caspase 3 activity; all tests demonstrated that nitric oxide donors induced apoptosis and when present, PRL reduced these effects. A reduction in the activity of caspase 3, which had increased with the presence of nitric oxide donors, was also observed. The authors suggest that the anti-apoptotic action observed is related to the action of PRL in the regulation of members of the Bcl-2 family.

The action of PRL on intervertebral disc degeneration was evaluated by Wu *et al.* (2018), who observed the expression of PRL and its receptor in pulpy nucleus tissue (in the central part of the intervertebral disc) obtained from human patients diagnosed with this degeneration; in this tissue, the expression of the hormone and its receptor was lower than in non-degenerated pulpy nucleus tissues. It was also observed that applications of PRL decreased the intervertebral disc degeneration induced in Sprague-Dawley rats; these effects were associated with inhibition of the inflammatory response, with a reduction in the expression of TNF- α and IL-1 β , in addition to a decrease in apoptosis, inhibiting the NF-kB pathway. The authors suggest that in this way, PRL and its receptor can be considered as a therapeutic strategy. This study highlights yet another anti-apoptotic action of PRL.

An anti-apoptotic effect of PRL was also observed in the investigation of the action of the heat shock protein HSPB1 in the cytoprotection of β cells. This study was conducted in primary cell cultures of pancreatic islets isolated from the pancreas of human donors with brain death and in cultures of pancreatic islets isolated from the pancreas of Balb / c mice. PRL inhibits cell death in pancreatic islets and stimulates the production of HSPB1 in these cells. The production of this protein was shown to be directly related to the increase in the Bcl2 / Bax ratio, inhibiting the apoptosis cascades of both the extrinsic and intrinsic pathways. These results may offer an alternative strategy for preserving viable pancreatic islets for transplantation (Wailemann *et al.*, 2018).

The action of the HSPB1 protein as a mediator of the protective effect of PRL in β cells was evaluated in relation to the response of these cells to oxidative stress. Terra *et al.* (2019) used the MIN6 strain (derived from mouse insulinoma), treated with oxidative stress inducers and PRL, and observed an interaction between HSPB1 and proteins associated with the inhibition of cell death and protein degradation, also related to peroxide radical

dismutation enzymes, when the hormone was present. The authors infer the reduction of cell death from an endogenous pathway as a resource for successful pancreatic islet transplantation.

Nardelli *et al.* (2018) also evaluated the protective action of PRL on β cells, verifying that the anti-apoptotic action on rat β cells, exposed to pro-inflammatory cytokines occurs mainly through the STAT3 transducer. PRL altered the expression of pro- and anti-apoptotic proteins in the c-Jun N-terminal (JNK) kinase cascade, from the phosphorylation of AKT protein kinase, preventing the activation of JNK. Partial inhibition of NF κ B was also observed. These effects, which promote greater survival of the cells exposed to inflammatory stress, characterize specific metabolic pathways that can be considered as tools for the protection of β cells in autoimmune attacks or in islet transplants.

Other studies demonstrate the anti-apoptotic effect of PRL, evidencing the action of the PRL/PRL receptor system in terms of inhibiting apoptosis and, thus, favoring cell proliferation in ovarian carcinomas (Asai-Sato *et al.*, 2005) and in cancer cells of the cervix uterus (Arellano *et al.*, 2015). The authors suggest that this system (hormone and its receptor) may be an important target in the treatment of these neoplasms. Although this action is not positive for the organism (since it favors carcinogenesis, its maintenance and progression), it characterizes how PRL and its receptor protect cells against cell death by apoptosis.

Likewise, Flore-Frenández *et al.* (2016) identified a relationship between the anti-apoptotic effect of PRL and the development of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, observing, in the cell line WEHI-231, a line of immature B cells, the increase in cell viability, the expression of Bcl \times L (anti-apoptotic factor) and the reduction of Bad expression (pro-apoptotic factor). Such factors can favor the maturation of these self-reactive clones and the development of disease.

2.3 Other protective effects

The induction of cell proliferation and/or anti-apoptotic effects are also related to the protective action of PRL in other tissues or organs. Adult male hyperprolactinemic Sprague-Dawley rats and a primary culture of neonatal rat cardiomyocytes were used to demonstrate a protective action of PRL for the cardiovascular system. Both animals and cultured cells were subjected to normoxic and hypoxic environments to assess the effects of intermittent hypoxia and the action of PRL against these effects. The results suggest large amounts of PRL in plasma protect cardiomyocytes from stimulating cell proliferation and survival. They also suggest an increase in proteins involved in these mechanisms, such as IGF-I, PI3 α , phosphorylated AKT, Bcl-2, c-Myc., cyclins D1, E and A. These increased molecular factors may be related to the pathway activated by PRL, since an increase in phosphorylated JAK2 and STAT5 proteins has also been observed (Hsieh *et al.*, 2015). Other evidence of cardioprotective effects can be seen in the study undertaken by Hilfiker-Kleiner *et al.*

(2007). They demonstrated that the STAT3 signal transducer is important for preserving angiogenesis and cardiomyocyte function; changes in its pathway may be directly related to the onset of postpartum cardiomyopathy. The authors also observed a relationship between the increase in oxidative stress in cardiomyocytes and the cleavage of PRL in a harmful way. According to these findings, it can be inferred that the PRL intact, or its non-cleavage, could reduce inflammatory and apoptotic events related to this disease.

Wahlberg *et al.* (2013) investigated a possible protective effect of PRL in thromboembolic diseases; they analyzed the action of PRL on platelets, in vitro and in patients with hyperprolactinemia. In vitro evaluations did not identify any influence of PRL on platelet activation; however, the analysis of platelet activation by flow cytometry in the blood of hyperprolactinemic patients indicated an indirect inhibitory effect of PRL on platelets, from a significant reduction in P expression. -selectin. The influence of PRL on platelet activation has also been observed in other studies (Wallaschofski *et al.*, 2001; Anaforoglu *et al.*, 2010; Ishioka *et al.*, 2015), however, not with a protective effect, but rather in the context of the relationship between hyperprolactinemia and the increase in coagulation markers and platelet activation.

Antioxidant and anti-apoptotic actions of PRL were evaluated in the retinal pigment epithelium of rats (of different ages), with and without PRL receptors. For this study, the rats' eyes were enucleated after euthanasia in order for the tissue to be used for in situ and immuno hybridization-histochemistry, in addition to histology assessment, production of reactive oxygen species, apoptosis and RNA extraction. The human cell line ARPE-19 (retinal pigment epithelium cells) was also used. As a result, the PRL receptor was identified in the retinal pigment epithelium and PRL was characterized as a trophic factor for the cells of that tissue; the presence of this hormone reduced the damage caused by hydrogen peroxide and the levels of reactive oxygen species in cells of the ARPE-19 lineage. This effect was related to the action of PRL inhibiting the increase in Ca²⁺ induced by deacetylase SIRT2, mediated by the TRPM2 receptor. These two factors are considered targets of the antioxidant action of PRL. In rats null for the PRL receptor, degeneration of the retinal pigment epithelium was observed to increase with advancing age (García *et al.*, 2016).

Arnold *et al.* (2020) also studied the effect of PRL on retinal functionality with aging. Young and elderly adult mice were used, null or not for PRL receptors, and it was observed that, in elderly mice null for the PRL receptor, disturbances in functionality induced by aging were more intense and apoptosis was more frequent, with a differential expression of pro-apoptotic mediators; in addition, microglia cells were activated, demonstrating the need for PRL for the proper functioning of photoreceptor cells and the possible therapeutic value of this hormone against age-related retinal disorders.

The protective action of PRL against the effects of methylmercury (MeHg), in glial cultivation of the cortex of rats, was analyzed by Santos (2008). In the combined treatment, it was observed that PRL attenuated the effects induced by the metal, increasing cell

viability and reducing morphological changes characteristic of MeHg cytotoxicity in addition to inducing cell proliferation and the release of Interleukin-1 β .

Jesus (2012) used the lymphocyte lineage of primates B95-A to investigate the action of PRL on the effects of MeHg, evaluating the viability and immune response of these cells, in relation to the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF α) in the culture supernatant. PRL was able to prevent the decrease in cell viability caused by MeHg and to reverse the release of the proinflammatory cytokine TNF α , protecting cells against the toxic effects of mercury.

The cytoprotective action of PRL in vitro in human cell lines subjected to MeHg cytotoxic and mutagenic effects has also been identified. Silva-Pereira *et al.* (2014) evaluated the cytoprotective effect of PRL in lymphocyte culture and in the HL-60 strain; the influence of MeHg on cell cycle kinetics and the action of PRL on this effect was observed. PRL reduced the induction of polyploidy caused by MeHg, demonstrating the action of this hormone against the mutagenic effect of mercury; from the analysis of the mitotic index, a reduction in cytotoxicity caused by the metal was observed, evidencing the action of this hormone as a co-mitogenic factor and inhibitor of apoptosis.

Supplementation of the culture medium with PRL was used in the cultivation of pancreatic islets to verify if this hormone had any selective protective effect on β cells. In a similar way to the study by Wailemann *et al.* (2018), discussed in the previous section, the islets for cultivation were isolated from the pancreas of donors with brain death; an increase in the quantity of viable β cells was observed in culture with PRL. These islets were also transplanted to diabetic mice and it was observed that the induced hyperglycemic condition was reversed. These results demonstrate that PRL improves the viability and specific survival of β cells in vitro and in vivo, demonstrating a protective effect of PRL in pre-transplant islets (Yamamoto *et al.*, 2008).

To better understand the protective effect of PRL on β cells, Marmantini (2019) used the mouse insulinoma cell line INS-1E. These cells were pre-treated with PRL, and then treated with hydrogen peroxide, to induce oxidative stress; there was an increase in the survival of these cells and the production of the enzymes superoxide dismutase 2 and catalase, induced by the hormone. Bioinformatics analyses carried out in this study suggest that PRL activates receptors activated by peroxisome proliferators, which are involved in the transcription of antioxidant enzymes. This may explain the action of this hormone.

The protective action of PRL was evaluated in inflammatory arthritis, which was induced in male Sprague-Dawley rats and female C57BL6 mice, some of which were hyperprolactinemic to characterize the action of the hormone. PRL was shown to be protective against trabecular bone loss and osteoclastogenesis. Molecular analyses demonstrated that PRL and its receptor were related to a systemic reduction in C-reactive protein and TNF α levels and the expression of transcription factors and cytokines in the joints of rats and mice with inflammatory arthritis, in addition to inhibiting ligand activation of

the nuclear factor Kappa B activator receptor via the STAT3 activation pathway (Ledesma-Colunga *et al.*, 2017).

The effects of PRL on inflammatory arthritis have also been investigated by Adán *et al.* (2013). They evaluated, *in vitro* and *in vivo*, the effect of this hormone on chondrocytes, noting that PRL inhibited the apoptosis of these cells and its receptor deficiency favored it. Their survival was favored by PRL through the JAK2 pathway/STAT3, blocking the expression of pro-inflammatory cytokines and the consequent pro-apoptotic effects. The authors suggest that PRL may delay the onset and decrease the severity of the symptoms of inflammatory attrition.

A protective effect of PRL on gastric lesions was observed in Wistar rats subjected to cold chamber stress and food deprivation. In a study by Drago *et al.* (1985) some rats received a graft from pituitary glands in the renal capsule before being subjected to stress, while others received only PRL treatment. After lesion induction, it was observed that PRL reduced or prevented the formation of gastric lesions (Drago *et al.*, 1985). This same effect was investigated by Fujikawa *et al.* (2000), who used Sprague-Dawley rats submitted to water containment stress and observed an increase in serum PRL levels in the first hours after stress. In addition, as noted in the previous study, animals that received pretreatment with PRL did not develop lesions in the gastric mucosa, unlike animals that did not receive this treatment, demonstrating the protective action of PRL.

The action of PRL on the cells of the immune system was observed by Guzmán *et al.* (2008) when they evaluated the protective effect of this hormone against the effects of exposure to UV light. C3H/ Hej mice received PRL and, after 10 days of treatment, were irradiated with UV light in a dose sufficient to induce an inflammatory response; 11 days after irradiation, skin samples were obtained for immunohistochemical analysis. It was observed that exposure to UV light induced a decrease in the number of gamma-delta T lymphocytes and, in animals that had received PRL treatment, this effect was reduced. PRL also reduced the number of morphologically altered Langerhans cells.

Di Carlo *et al.* (1993) and Meli *et al.* (1996) evaluated the protective effect of PRL against *Salmonella typhimurium* infection. In both studies, Swiss rats were treated with PRL before and after being infected with *S. typhimurium*. In both cases, less lethality was observed when the animals had first been treated with the hormone. It is suggested that PRL appears to act on macrophage activities, since a significant increase in phagocytosis and intracellular death was observed in the peritoneal macrophages of infected rats previously treated with PRL. Meli *et al.* (1996) also observed that the protective activity of PRL may be related to the production of nitric oxide.

The immunomodulatory effect of PRL may also be related to an antiparasitic role played by this hormone, which has been observed in some studies. Filipin *et al.* (2011) evaluated the effect of PRL during the acute phase of Chagas disease. Male Wistar rats were infected with the parasite and treated with PRL; immune cells were characterized by

an increase in macrophages, thymocytes and CD3+ and CD4+ T lymphocytes in animals that received PRL, after 14 days of infection; an increase in splenocytes was also observed in these animals, after 21 days of infection. These results suggest that PRL affects the regulation of components of the immune response.

The immunomodulatory effect of PRL during experimental Chagas disease was also analyzed in the chronic phase of the disease. In addition to the characterization of cells, the profiles of cytokines TH1 and TH2 were evaluated. During the acute phase, PRL induced an increase in NK cells, an increased production of antibodies by B cells and an intense immune response by TH1; the reverse was observed in the later stage of the disease, characterizing an inverse modulation, which is important in protecting the affected organs against an exaggerated immune response during the chronic phase of this disease. The authors suggest that PRL may play an important role in conjunction with drug treatment for Chagas disease (Filipin *et al.*, 2019).

Dzitko *et al.* (2010) observed that, *in vitro*, PRL reduced the penetration of *Toxoplasma gondii* in host cells without a specific receptor for this hormone. Tachyzoites of this protozoan had previously been treated with different concentrations of PRL, and a reduction in parasite viability in the presence of the hormone had not been observed, but a reduction in protozoan proliferation was observed. The authors believe that PRL, by binding to the surface of parasitic cells, prevents the recognition of host cell receptors.

Inhibition of proliferation of *T. gondii* has also been observed in mononucleated cells isolated from the blood of patients with hyperprolactinemia, although a greater effect of the hormone of exogenous origin on parasite control is observed when compared to the effect of the hormone of endogenous origin. (Dzitko *et al.*, 2012). Mohammadpour *et al.* (2019) evaluated the relationship of serum PRL level and the frequency of *T. Gondii* infection. Blood samples were obtained and the PRL level and presence of anti-toxoplasma IgG antibody in plasma were measured; a lower prevalence of the parasite was observed in groups with a high PRL index, especially in hyperprolactinemic women, confirming the immunoregulatory role of the hormone.

3 | CONCLUSION

Many studies have already been undertaken with the aim of highlighting and understanding the protective effects of PRL, a hormone that acts on many tissues and performs numerous functions. These protective functions and effects are related to the metabolic pathways induced by this hormone when activating its receptor. These pathways mostly lead to the expression of factors that favor proliferation or inhibit apoptosis; such actions have been observed in the studies addressed in this review.

REFERÊNCIAS

- Adán, N., Guzmán-Morales, J., Ledesma-Colunga, M.G., Perales-Canales, S., Quintanar-Stéphano, A., López-Barrera, F., Méndez, I., Moreno-Carranza, B., Triebel, J., Binart, N., Escalera, G.M., Thebault, S., Clapp, C., 2013. **Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis**. *The J. Clin. Invest.* 123 (9), 3902-3913. doi: 10.1172/JCI69485
- Anaforoglu, I., Ertorer, M. E., Kozanoglu, I., Unal, B., Haydardedeoglu, F. E., Bakiner, O., Bozkirli, E., Tutuncu, N. B., Demirag, N. G., 2010. **Macroprolactinemia, like hyperprolactinemia, may promote platelet activation**. *Endocr.* 37 (2), 294-300. doi: 10.1007/s12020-009-9304-x
- Anagnostou, I., Reyes-Mendoza, J., Morales, T., 2018. **Glial cells as mediators of protective actions of prolactin (PRL) in the CNS**. *Gen. Comp. Endocrinol.* 265, 106-110. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.01.024
- Arellano, A. R., Lopez-Pulido, E. I., Martinez-Neri, P. A., Chávez, C. E., Lucano, R. G., Fafutis-Morris, M., Aguilar-Lemarroy, A., Munoz-Valle, J. F., Ana Laura Pereira-Suarez, A.L., 2015. **STAT3 activation is required for the antiapoptotic effects of prolactin in cervical cancer cells**. *Cancer Cell Int.* 15 (83), 1-8. doi 10.1186/s12935-015-0234-9
- Arnold, E., Thébault, S., Aroña, R.M., Escalera, G.M., Clapp, C., 2020. **Prolactin mitigates deficiencies of retinal function associated with aging**. *Neurobiol Aging.* 85:38-48. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.002.
- Asai-Sato, M., Nagashima, Y., Miyagi, E., Sato, K., Ohta, I., Vonderhaar, B. K., Hirahara, F., 2005. **Prolactin inhibits apoptosis of ovarian carcinoma cells induced by sérum starvation or cisplatin treatment**. *Int. J. Cancer* 115, 539–544. doi: 10.1002/ijc.20810
- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P. A., 1998. **Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice**. *Endocr. Rev.*, 19 (3), 225-268. doi: 10.1210/edrv.19.3.0334.
- Di Carlo, R., Meli, R., Galdiero, M., Nuzzo, I., Bentivoglio, C., Carratelli, C.R., 1993. **Prolactin protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium***. *Life Sci.* 53(12), 981-989. doi: 10.1016/0024-3205(93)90120-r.
- Donner N., Bredewold, R., Maloumy, R., Neumann, I. D., 2007. **Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats**. *Eur. J. Neurosci.*, 25 (6),1804-1814. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05416.x
- Doretto, M. C., Oliveira-e-Silva M., Ferreira-Alves D. L., Pires, S. G., Garcia-Cairasco, N., Reis, A. M., 2003. **Effect of lactation on the expression of audiogenic seizures: association with plasma prolactin profiles**. *Epilepsy Res.*, 54 (2-3), 109-121. doi:10.1016/s0920-1211(03)00061-5
- Drago, F., Continella, G., Conforto, G., Scapagnini, U., 1985. **Prolactin inhibits the development of stress-induced ulcers in the rat**. *Life Sci.*, 36 (2), 191-197. doi: 10.1016/0024-3205(85)90099-2.
- Dzitko, K., Gatkowska, J., Płociński, P., Dziadek, B., Długońska, H., 2010. **The effect of prolactin (PRL) on the growth of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in vitro**. *Parasitol Res.*, 107:199–204. doi 10.1007/s00436-010-1849-3.

Dzitko, K., Lawnicka, H., Gatkowska, J., Dziadek, B., Komorowski, J., Długońska, H., 2012. **Inhibitory effect of prolactin on Toxoplasma proliferation in peripheral blood mononuclear cells from patients with hyperprolactinemia.** *Parasite Immunol.* 34 (6),302-311. doi: 10.1111/j.1365-3024.2012.01359.x.

Fernández, M.L., Iglesias, M.M., Biron, V.A., Wolfenstein-Todel, C., 2003. **Protective effect of prolactin and placental lactogen on NO-induced Nb2 lymphoma cell apoptosis.** *Arch Biochem Biophys* 416 (2), 249-256. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00292-3.

Filipin, M., D.V., Brazão, V., Santello, F. H., Caetano, L. C., Toldo, M. P. A., Prado Jr, J. C., 2011. **Prolactin: Does it exert an up-modulation of the immune response in Trypanosoma cruzi-infected rats?** *Vet Parasitol* 181 (2-4) 139-145. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.04.008.

Filipin, M., D.V., Brazão, V., Santello, F. H., Bronzon, C. M., Toldo, Morais, F. R., Prado Jr, J. C., 2019. **Does Prolactin treatment trigger imunoendocrine alterations during experimental T. cruzi infection?** *Cytokine*121, 154736. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154736.

Flores-Fernández, R., Blanco-Favela, F., Fuentes-Pananá, E. M., Chávez-Sánchez, L., Gorocica-Rosete, P., Pizaña-Venegas, A., Chávez-Rueda, A. K., 2016. **Prolactin rescues immature B-cells from apoptosis induced by B-cell receptor cross-linking.** *J. Immunol. Res.*, 2016, 1-11. doi: 10.1155/2016/3219017

Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. **Prolactin: structure, function, and regulation of secretion.** *Physiol. Rev.*, 80 (4), 1523-1631. doi: 10.1152/Physrev.2000.80.4.1523.

Fujikawa, T., Fukuoka, H., Alam, K. S. M., Yoshizato, H., Higashimoto, Y., Soya, H., Tanaka, M., Nakashima, K., 2000. **Subcutaneously administered prolactin and 20K hGH, not rGH or 22K hGH, prevent restraint stress-induced gastric ulcers in rats.** *Endocr. J.*, 47, S49-S52. doi: 10.1507/endocrj.47.supplmarch_s49

García, R.M., Zamarripa, D. A., Arnold, E., Ruiz-Herrera, X., Imm, R. N., Cruz, G. B., Adán, N., Binart, N., Riesgo-Escovar, R., Goffin, V., Ordaz, B., Peña-Ortega, F., Martínez-Torres, A., Clapp, C., Thebaut, S., 2016. **Prolactin Protects Retinal Pigment Epithelium by Inhibiting Sirtuin 2-dependent Cell Death.** *EBioMedicine* 7, 35-49. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.048.

Gregg, C., Shikar, V., Larsen, P., Mak, G., Chojnacki, A., Yong, V. W., Weiss, S., 2007. **White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS.** *J. Neurosci.*, 27 (8), 1812-1823. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4441-06.2007.

Guzmán, E. A., Langowski, J. L., Guzman, A., Muller, H. K., Walker, A. M., Owen, L. B., 2008. **S179D Prolactin Diminishes the Effects of UV Light on Epidermal Gamma Delta T Cells.** *Mol Cell Endocrinol* 280 (1-2), 6-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.09.004.

Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E., Bonda, T., Schaefer, A. Sliwa, K., Forster, O., Quint, A., Landmesser, U., Doerries, C., Luchtefeld, M., Poli, V., Schneider, M. D., Balligand, J. L., Desjardins, F., Ansari, A., Struman, I., Nguyen, N. Q. N., Zschemisch, N. H., Klein, G., Heusch, G., Schulz, R., Hilfiker, A., Drexler, H., 2007. **A Cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy.** *Cell*, 128 (3), 589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036

- Hsieh, D. J. Y., Huang, C. Y., Pai, P., Wang, S. G. P., Tsai, Y. L., Li, C. N., Kuo, W. W., Huang, C. Y., 2015. **Prolactin protects cardiomyocytes against intermittent hypoxia-induced cell damage by the modulation of signaling pathways related to cardiac hypertrophy and proliferation.** *Int. J. Cardiol.*, 181, 255-266. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.154
- Ignacak, A., Kasztelnik, M., Sliwa, T., Korbut, R. A., Rajda, K., Guzik, T. J., 2012. **Prolactin - not only lactotrophin a “new” view of the “old” hormone.** *J Physiol Pharmacol* 63 (5), 435-443.
- Ishioka, M., Yasui-Furukori, N., Sugawara, N., Furukori, H., Kudo, S., Nakamura, K., 2015. **Hyperprolactinemia during antipsychotics treatment increases the level of coagulation markers.** *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 24 (11), 477-484. doi: 10.2147/NDT.S75176
- Jesus, M. I., 2012. **Evaluation of the protective effect of prolactin on lymphocytes exposed to the action of methylmercury.** Dissertation, Postgraduate Program in Neuroscience and Cell Biology, Federal University of Pará.
- Júnior, J.M.S. & Gadelha, M., 2004. **Prolactin Physiology.** DXD0403 EMC HIPERPR. FASC 1 192188
- Krumenacker, J. S., Buckley, D. J., Leff, M. A., McCormack, J.T., Jong, G., Gout, P. W., Reed, J. C., Miyashita, T., Magnuson, N. S., Buckley, A. R., 1998. **Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and Bax expression.** *Endocrine.*, 9 (2),163-170. doi: 10.1385/ENDO:9:2:163.
- Lavoie, H., Witorsch, R. J., 1995. **Investigation of intracellular signals mediating the anti-apoptotic action of prolactin in Nb2 lymphoma cells (43901).** *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 209 (3), 257-269. doi: 10.3181/00379727-209-43901.
- Leff, M. A., Buckley, D. J., Krumenacker, J. S., Reed, J. C., Miyashita, T., Buckley, A. R., 1996. **Rapid modulation of the apoptosis regulatory genes, bcZ-2 and bax by prolactin in rat Nb2 lymphoma cells.** *Endocrinol.*, 137 (12), 5456-5462. doi: 10.1210/endo.137.12.8940371.
- Ledesma-Colunga, M. G., Adán, N., Ortiz, G., Solís-Gutiérrez, M., López-Barrera, F., Escalera, G. M., Clapp, C., 2017. **Prolactin blocks the expression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand and reduces osteoclastogenesis and bone loss in murine inflammatory arthritis.** *Arthritis Res. Ther.*, 19 (1), 93. doi: 10.1186/s13075-017-1290-4.
- Marano, R. J., Ben-Jonathan, N., 2014. **Minireview: Extrapituitary Prolactin: An Update on the Distribution, Regulation, and Functions.** *Mol Endocrinol* 28 (5), 622-633. doi: 10.1210/me.2013-1349.
- Marmantini, C., 2019. **Prolactin increases the expression of antioxidant enzymes and activates the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in INS-1E cells.** Dissertation, State University of Western Paraná.
- Meli, R., Raso G. M., Bentivoglio C., Nuzzo, I., Galdiero, M., Di Carlo, R., 1996. **Recombinant human prolactin induces protection against *Salmonella typhimurium* infection in the mouse: role of nitric oxide.** *Immunopharmacology* 34 (1), 1-7. doi: 10.1016/0162-3109(95)00052-6.
- Mödersheim, T. A. E., Gorba, T., Pathipati, P., Kokay, I. C., Grattan, D. R., Williams, C. E., Scheepens, A., 2007. **Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain.** *Neurosci.*, 145 (3), 963-973. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.053.

Mohammadpour, A., Kesavarz, H., Mohebbali, M., Salimi, M., Teimouri, A., Shojaee, S., 2019. **The Relation of Serum Prolactin Levels and *Toxoplasma* Infection in Humans.** *Int J Gen Med* 12, 7-12. doi: 10.2147/IJGM.S188525.

Morales, T., Lorenson, M., Walker, A. M., Ramos, E., 2014. **Both Prolactin (PRL) And A Molecular Mimic Of Phosphorylated Prl, S179d-PrL, Protect The Hippocampus Of Female Rats Against Excitotoxicity.** *Neurosci.*, 258, 211-217. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.015

Nardelli, T. R., Vanzela, E. C., Benedicto, K. C., Brozzi, F., Fujita, A., Cardozo, A. K., Eizirik, D. L., Boschero, A. C., Ortis, F., 2018. **Prolactin protects against cytokine-induced beta cell death by NFκB and JNK inhibition.** *J. Mol. Endocrinol.*, 61 (1), 25-36. doi: 10.1530/JME-16-0257

Ploszaj, T., Motyl, T., Orzechowski, A., Zimowska, W., Wareski, P., Skierski, J., Zwierzchowski, L., 1998. **Antiapoptotic action of prolactina is associated with up-regulation of Bcl-2 and down-regulation of Bax in HC11 mouse mammary epithelial cells.** *Apoptosis.*, 3 (4), 295-304. doi: 10.1023/a:1009669427662.

Rivero-Segura, N. A., Flores-Soto, E., Cadena, S. G., Coronado-Mares, M. I., Gomez-Verjan, J. C., Ferreira, D. G., Cabrera-Reyes, E. A., Lopes, L. V., Massieu, L., Cerbón, M., 2017. **Prolactin-induced neuroprotection against glutamate excitotoxicity is mediated by the reduction of [Ca²⁺]_i overload and NF-κB activation.** *PLoS ONE*, 12 (5), 1-16. doi: doi.org/10.1371/journal.pone.0176910

Rivero-Segura, N. A., Coronado-Mares, M. I., Rincón-Heredia, R., Pérez-Torres, I., Montiel, T., Pavón, N., Cabrera-Reyes, E. A., Massieu, L., Cerbón, M., 2019. **Prolactin prevents mitochondrial dysfunction induced by glutamate excitotoxicity in hippocampal neurons.** *Neurosci. Lett.*, 701, 58-64. doi: 10.1016/j.neulet.2019.02.027

Santos, A.C.M., 2008. **Protective effects of prolactin in glial cortex culture of rats exposed to methylmercury.** Dissertation, Federal University of Pará.

Silva-Pereira, L. C., Rocha, C. A. M., Cunha Jr, L. R. C. S., Costa, E. T., Guimaraes, A. P. A., Pontes, T. B., Diniz, D. L. W. P., Leal, M. F., Moreira-Nunes, C. A., Burbano, R. M. R., 2014. **Protective Effect of Prolactin against Methylmercury-Induced Mutagenicity and Cytotoxicity on Human Lymphocytes.** *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 11, 9822-9834. doi:10.3390/ijerph110909822

Tani, N., Ikeda, T., Watanabe, M., Toyomura, J., Ohyama, A., Ishikawa, T., 2018. **Prolactin selectively transported to cerebrospinal fluid from blood under hypoxic/ ischemic conditions.** *PLoS One* 13 (6), e0198673. doi: 10.1371/journal.pone.0198673.

Tejadilla, D., Cerbón, M., Morales, T., 2010. **Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently of ovarian hormones.** *Neurosci.*, 169 (3), 1178-1185. doi: 10.1016/J.Neuroscience.2010.05.074

Terra, L. F., Wailemann, R. A. M., Santos, A. F., Gomes, V. M., Silva, R. P., Laporte, A., Meotti, F. C., Terra, W. R., Palmisano, G., Lortz, S., Labriola, L., 2019. **Heat shock protein B1 is a key mediator of prolactin-induced beta-cell cytoprotection against oxidative stress.** *Free Radic. Biol. Med.*, 134, 394-405. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.023

Torner, L., Karg, S., Blume, A., Kandasamy, M., Kuhn, H. G., Winkler, J., Aigner, L., Neumann, I. D., 2009. **Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate.** *J. Neurosci.*, 29 (6), 1826-1833. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3178-08.2009.

Vergara-Castañeda, E., Grattan, D.R., Pasantes-Morales, H., Pérez-Domínguez, M., Cabrera-Reyes, E. A., Morales, T., Cerbón, M., 2016. **Prolactin mediates neuroprotection against excitotoxicity in primary cell cultures of hippocampal neurons via its receptor.** *Brain Res.*, 1636, 193-199. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.011

Wahlberg, J., Tillmar, L., Ekman, B., Lindahl, T. L., Landberg, E., 2013. **Effects of prolactin on platelet activation and blood clotting.** *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 73 (3), 221-228. doi: 10.3109/00365513.2013.765963.

Wailemann, R. A. M., Terra, L. F., Oliveira, T. C. O., Santos, A. F., Gomes, V. M., Labriola, L., 2018. **Heat shock protein B1 is required for the prolactin-induced cytoprotective effects on pancreatic islets.** *Mol. Cell. Endocrinol.*, 477, 39-47. doi: 10.1016/j.mce.2018.05.013

Wallaschofski, H., Donne, M., Eigenthaler, M., Hentschel, B., Faber, R., Stepan, H., Kokschi, M., Lohmann, T., 2001. **PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86 (12), 5912-5919. doi: 10.1210/jcem.86.12.8085.

Wu, X., Liu, Y., Guo, X., Zhou, W., Wang, L., Shi, J., Tao, Y., Zhu, M., Geng, D., Yang, H., Mao, H., 2018. **Prolactin inhibits the progression of intervertebral disc degeneration through inactivation of the NF- κ B pathway in rats.** *Cell Death Dis.*, 9 (98), 1-11. doi: 10.1038/s41419-017-0151-z.

Yamamoto, T., Ricordi, C., Mita, A., Miki, A., Sakuma, Y., Molano, R. D., Fornoni, A., Pileggi, A., Inverardi, L., Ichii, H., 2008. **β -Cell Specific Cytoprotection by Prolactin on Human Islets.** *Transplant Proc.*, 40 (2), 382-383. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.009.

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DA PROTEÍNA PTEN E O CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 06/08/2021

Valdenira de Jesus Oliveira Kato

UFPA, ICB, Programa de Pós Graduação
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/7923119003867976>

Alberto Mitsuyuki de Brito Kato

UFPA, ICB - Programa de Pós Graduação
Belém-Pará
HOL, Hospital Ophir Loyola
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/3792699340718188>

Rommel Mário Rodriguez Burbano

UFPA, ICB, Laboratório Biologia Molecular
Belém-Pará
HOL, Hospital Ophir Loyola
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/4362051219348099>

Helder Antonio Rebelo Pontes

UFPA, ICS - Universidade Federal do Pará
Belém-Pará
<http://lattes.cnpq.br/80765557131891>

Edna Cristina Santos Franco

SEPAT, Instituto Evandro Chagas
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/5939607544965550>

RESUMO: O carcinoma de células escamosas (CCE) é a neoplasia maligna mais comum que afeta a cavidade oral, sendo responsável por mais de 90% dos casos diagnosticados neste

sítio anatômico. Apesar dos recentes avanços no tratamento, a taxa de sobrevivência de 5 anos ainda gira em torno de 30-50%. A compreensão dos mecanismos moleculares de agressividade das lesões pode ajudar na identificação de quimioterápicos capazes de melhorar a taxa de sobrevivência dos pacientes. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a expressão da proteína PTEN e o carcinoma epidermóide de boca (CEB), descrevendo as vias de sinalização envolvidas neste processo. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura sobre o assunto na base de dados Pubmed utilizando como indexadores os termos “PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma”. Os resultados demonstraram que a proteína expressa pelo gene *PTEN* pode ser considerada como um importante marcador molecular de prognóstico em CEB, pois, quando comparado aos fatores clínico-patológicos, PTEN tem valor prognóstico mais forte que qualquer outra variável considerada, incluindo a infiltração de linfonodo no pescoço e a expressão de EGFR. Em relação a prognóstico, a literatura demonstra que pacientes com elevada expressão de PTEN tem um resultado mais favorável após radioterapia em comparação com aqueles pacientes com baixa expressão desta proteína.

PALAVRAS-CHAVE: PTEN; Carcinoma epidermóide bucal; Vias de sinalização.

RELATIONSHIP BETWEEN PTEN
PROTEIN EXPRESSION AND ORAL
EPIDERMOID CARCINOMA: LITERATURE
REVIEW

ABSTRACT: Squamous cell carcinoma (SCC) is

the most common malignant neoplasm that affects the oral cavity, accounting for more than 90% of the cases diagnosed in this anatomical site. Despite recent advances in the treatment, the 5-year survival rate is still around 30-50%. Understanding the molecular mechanisms of injury aggressiveness can help identify chemotherapeutics capable of improving the patient's survival rate. The aim of this study was to investigate the relationship between PTEN protein expression and oral squamous cell carcinoma (SCC), describing the signaling pathways involved in this process. Therefore, a literature review on the subject was carried out on the Pubmed database using the terms "PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma" as indexers. The results demonstrated that the protein expressed by the PTEN gene is an important molecular marker for the BCC prognosis, when compared to clinic pathological factors; PTEN has a stronger prognostic value than any other variable considered, including lymph node infiltration and EGFR expression. Regarding prognosis, the literature shows that patients with high PTEN expression have a more favorable outcome after radiotherapy compared to those patients with low expression of this protein.

KEYWORDS: PTEN; Oral Squamous Cell Carcinoma; Signaling pathways.

11 INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide é a neoplasia maligna mais comum que afeta a boca sendo responsável por mais de 90% dos casos diagnosticados neste sítio anatômico. Apesar dos avanços no campo da quimioterapia e radioterapia, além das técnicas cirúrgicas, a sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide de boca (CEB), avaliada em cinco anos, não tem melhorado nas últimas décadas, variando em torno de 30 a 50% em várias partes do mundo (GALBIATTI et al., 2013; PATHARE et al., 2011).

Atualmente, a avaliação do prognóstico e as decisões sobre estratégias de tratamento do CEB são baseadas no sistema tumor nódulo metástase (TNM) proposto pela Union for International Cancer Control (UICC) e pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) (GREENE; PAGE; MORROW, 2002; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND; SOBIN, 2009).

Em virtude de tais fatores clínicos possuírem limitado valor prognóstico para o CEB é importante identificar novos marcadores moleculares que auxiliem na avaliação da agressividade da doença a fim de fornecer melhor caracterização terapêutica para os pacientes e, em última análise, validar a ação de quimioterápicos, o que seria importante para a diminuição da morbidade provocada pelas cirurgias mutiladoras (VORA et al., 2003; KUDO et al., 2004; HAGEN; SIMON JUNIOR, 2007; LINDENBLATT et al., 2012).

Jing Li et al (1997) identificaram um gene supressor de tumor denominado *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homologue) que funciona como uma fosfatase em uma variedade de neoplasias humanas, tais como glioma, câncer de mama, próstata, endométrio e pele. O gene *PTEN* está localizado no cromossomo 10q23 e a proteína por ele expressa é constituída de 403 aminoácidos, sendo o seu principal substrato *in vivo* o fosfatidilinositol 3-4-5 trifosfato (PIP3) presente na membrana celular (MYERS et al., 1997). A proteína

PTEN atua como uma supressora de tumor no citoplasma desfosforilando a molécula PIP3, convertendo-a em fosfatidilinositol 4-5 difosfato (PIP2). Desta forma, PTEN mantém níveis baixos de PIP3 e níveis altos de PIP2, antagonizando diretamente a atividade da proteína fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), necessária para a ativação da proteína cinase serina/ treonina (AKT), uma proteína associada à proliferação celular, apoptose, invasão e metástase em vários estudos de carcinogênese oral (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008; PONTES et al., 2014).

Deste modo, o objetivo do presente estudo é a realização de uma revisão sobre a relação da expressão da proteína PTEN e o CEB, correlacionando a expressão dessa proteína com alguns parâmetros clínicos-patológicos - idade, gênero, tabagismo, etilismo, localização, tamanho do tumor, envolvimento linfonodal e estadiamento, e com a sobrevida dos pacientes.

2 | MÉTODOS

Realizou-se pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED (US National Library of Medicine e Institute of Health) / MEDLINE utilizando como indexadores “PTEN protein AND oral squamous cell carcinoma” como termos de busca. Após a leitura dos artigos, foram selecionados os trabalhos que se encaixavam na temática em análise independente do ano de publicação.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Carcinoma epidermoide bucal (CEB)

A prevalência do CEB em diferentes países e regiões é demonstrada por dados epidemiológicos que evidenciam um número em torno de 95% de todos os tumores malignos diagnosticados na cavidade oral (LO et al., 2003; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014). O monitoramento realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que o número de novos casos de câncer da cavidade oral no Brasil foi de 15.490 novos casos, sendo a sétima neoplasia maligna mais comum em homens com 11.140 casos e a nona em mulheres com 4.350 casos (Gráfico 1) (INCA, 2016). O carcinoma epidermoide é responsável por nove em cada dez lesões malignas diagnosticadas (LO et al., 2003; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014).

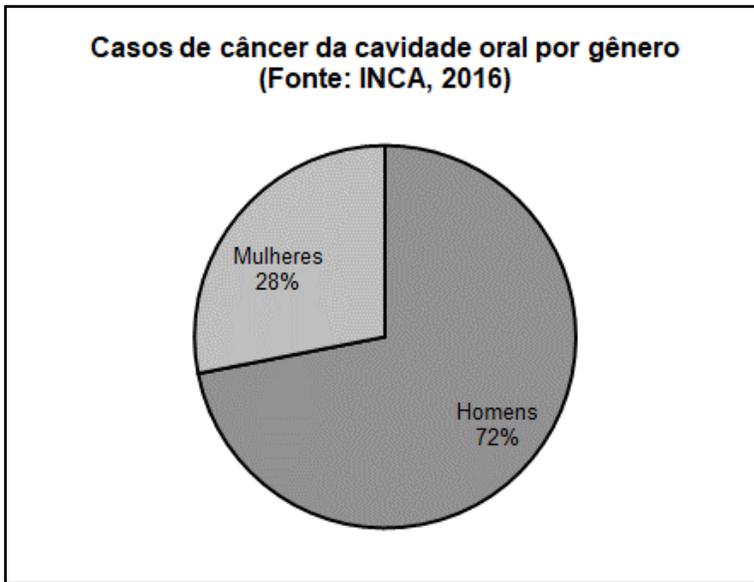


Gráfico 1. Porcentagem de casos de câncer de cavidade oral por gênero.

O hábito de fumar tabaco é o fator predisponente mais importante para o desenvolvimento do CEB. Ao observar aspectos do tabagismo (frequência do hábito, quantidade e tipo de fumo), observa-se que ex-fumantes, que abandonaram o hábito do vício por um período maior que 10 anos, apresentam menor probabilidade de desenvolver a doença, enquanto que fumantes de cigarros com alta concentração de substâncias nocivas podem ter um aumento do risco em até dez vezes para o carcinoma de língua e de até catorze vezes para outros sítios bucais em comparação com os não fumantes. Portanto, a probabilidade de desenvolvimento de carcinoma para ambos os locais está ligada diretamente com o aumento do número de cigarros e a duração do hábito de fumar, pois os riscos associados ao consumo de cigarros cresce com o aumento do consumo, ou seja, existe um efeito de dose-resposta (FRANCESCHI et al., 1992; MORENO-LÓPEZ et al., 2000; SEBASTIAN et al., 2014).

Dentre as substâncias carcinogênicas existentes no tabaco, destacam-se as N-nitrosaminas: N-nitrosornicotina (NNN), 4-metil-N-nitrosamina (NNK), N-nitrosoanatabina (NAT) e N-nitrosoanabasina (NAB), além de radicais livres que impedem a ação de enzimas antioxidantes glutationa-S-transferase (GST), glutationa-redutase, superóxido dismutase (SOD), catalase, e glutationa peroxidase (SCULLY, 2011).

A exposição persistente do trato aerodigestivo superior aos carcinógenos do tabaco causa alterações genéticas que afetam a mucosa da boca, nariz, faringe, traqueia, brônquios e pulmões. Tais alterações persistem por muitos anos, mesmo quando o paciente para de fumar. Há também aumento de tumores em outros sítios, devido à circulação no sangue de cancerígenos absorvidos para outros órgãos, tais como pulmão, esôfago e bexiga. Existe

ainda outras possíveis consequências adversas para a saúde: doença pulmonar obstrutiva crônica e doença cardíaca aterosclerótica (WARNAKULASURIYA; SUTHERLAND; SCULLY, 2005; SCULLY, 2011).

Outro fator importante a ser considerado é o consumo isolado de álcool, que apesar de não ser considerado um fator causal do CEB, pode, quando consumido conjuntamente com o tabaco, induzir a liberação de substâncias genotóxicas, tais como o etanol e o acetaldeído, potencializando os riscos (BLOCHING et al., 2010). Assim, a combinação do abuso do álcool e tabaco por longos períodos pode aumentar o risco de uma pessoa adquirir o CEB em mais de quinze vezes (NEVILLE et al., 2009).

A maior prevalência do câncer de boca em homens é perceptível mundialmente numa proporção 2:1 (2♂:1♀), principalmente devido ao fato destes estarem mais expostos aos fatores de risco citados anteriormente. Contudo, essa patologia tem aumentado em mulheres em muitas partes do mundo especialmente em função das mudanças comportamentais da sociedade atual (JOHNSON; JAYASEKARA; AMARASINGHE, 2011; RAO et al., 2013; NASHER et al., 2014). O CEB acomete, geralmente, pacientes a partir da sexta década de vida, portanto, pacientes com menos de 45 anos são considerados jovens. A relação do aumento do CEB com a idade ocorre tanto pelo aumento do tempo de exposição do indivíduo ao carcinógeno quanto pela alteração no equilíbrio metabólico e hormonal do indivíduo que propicia falhas na defesa contra os processos de iniciação e promoção do processo neoplásico (VORA et al., 2003). Em relação aos locais de acometimento, a língua e o soalho bucal são os sítios mais comuns de origem do CEB, representando aproximadamente 50% das amostras, sendo também o principal local em pacientes que não apresentam o hábito de fumar e naqueles pacientes considerados jovens (VORA et al., 2003).

A má higiene bucal também é um fator etiológico para o desenvolvimento do CEB. Bloching et al (2007) conduziram um estudo clínico prospectivo e verificaram que tanto a presença de constituintes genotóxicos da placa dental, como a polimicrobiota, quanto o estado precário de conservação da dentição dos indivíduos, podem possuir relevante interação mutagênica atuando como cofator no processo da carcinogênese. Dentre estes aspectos, destaca-se o índice de placa, número de dentes extraídos e a não reabilitação protética, assim como, fatores relacionados à atividade genotóxica de elementos encontrados na saliva. Portanto, a higiene regular da cavidade oral possui significativa ação de limpeza e remoção de elementos prejudiciais à saúde oral, reduzindo a ação de toxinas microbiológicas e metabólitos. Assim, a má higiene bucal mostrou ser um fator de aumento de riscos para câncer de cabeça e pescoço (BLOCHING et al., 2007). Quando comparados com pacientes com boa higiene periodontal, pacientes com periodontite também foram mais propensos a ter carcinoma epidermoide bucal pouco diferenciado (TEZAL et al., 2009). Curiosamente, a prática da má higiene bucal também confere um risco maior para o câncer de esôfago (ABNET et al, 2008). O quadro 1 resume os principais fatores relacionados a

predisposição do CEB.

Em relação a escolha do tratamento a ser realizado, este depende da localização e do tamanho do tumor primário, da idade e saúde geral do paciente, da morbidade associada ao tratamento, da experiência e habilidade do cirurgião e do radiologista oncológico, além dos anseios do próprio paciente (HUSSEINY et al., 2000). Convém ressaltar que a radioterapia é a terapia de eleição para os casos avançados, independente do sítio bucal de acometimento, complementada, quando possível, com a cirurgia ou mesmo associada à quimioterapia (HADDADIN et al., 2000).

Tabagismo	<ul style="list-style-type: none">- Frequência;- Quantidade;- Tipo de fumo;- Concentração de substâncias nocivas;- Tempo (duração) do hábito;- Substâncias carcinogênicas existentes.
Etilismo	<ul style="list-style-type: none">- Combinação com o tabaco;- Liberação de substâncias genotóxicas;- Tempo (duração) do hábito.
Má higiene bucal	<ul style="list-style-type: none">- Polimicrobiota (constituintes genotóxicas);- Índice de placa (constituintes genotóxicas);- Número de dentes extraídos;- Não reabilitação protética.
Outros	<ul style="list-style-type: none">- Gênero (2♂:1♀);- Herança genética;- Hábitos culturais;- Idade.

Quadro 1. Fatores de predisposição para o CEB.

Gene PTEN: expressão, função e vias de sinalização

O gene Phosphatase and Tensin Homologue Chromosome (PTEN), também denominado de Mutated in Multiple Advanced Cancers 1 (MMAC1) ou TGFβ-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase (TEP), é um gene supressor de tumor de 200 kb localizado no cromossomo 10 (10q23) que foi descrito pela primeira vez em 1997 por diferentes pesquisadores (STECK et al., 1997; LI et al., 2012).

Este gene codifica a proteína PTEN, formada por 403 aminoácidos, que pertence à família das proteínas tirosino-fosfatases. A estrutura cristalizada de PTEN revela uma sequência N-terminal associada ao domínio fosfatase e uma sequência C-terminal associada ao domínio C2. A cauda C-terminal contém sítios de fosforilação que parecem ser responsáveis por manter a estabilidade da proteína PTEN e possui um sítio de ligação para proteínas que contém o domínio PDZ¹. A fosforilação de PTEN ocorre especialmente nos resíduos de serina 370 e treonina 385 (GERICKE; MUNSON; ROSS, 2006). A fosforilação nos sítios formados por resíduos de serina 380 e treonina 382 e 383, aumenta

1 PDZ é uma combinação das primeiras letras de três proteínas PSD95, DlgA e zo-1.

a estabilidade da proteína PTEN (CHOW; BAKER, 2006).

PTEN é classificada como uma enzima interfacial do tipo hopping enzyme, ou seja, ela solta-se facilmente tanto da membrana quanto de outras vesículas (GERICKE; MUNSON; ROSS, 2006), atuando como supressor tumoral ao desfosforilar o fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato (PI3P) em fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PI2P). Desta forma, PTEN antagoniza diretamente a atividade da PI3K, provocando a diminuição dos níveis de PIP3 e o aumento de PIP2, inibindo a atividade de AKT, uma proteína cinase serina/treonina, que é a chave em múltiplos processos celulares, tais como metabolismo da glicose, apoptose, proliferação celular e migração celular. Quando PTEN bloqueia a ativação de AKT, ela atua de forma a inibir a migração, a invasão e a progressão do ciclo celular (Figura 1) (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008; GIUDICE; SQUARIZE, 2013).

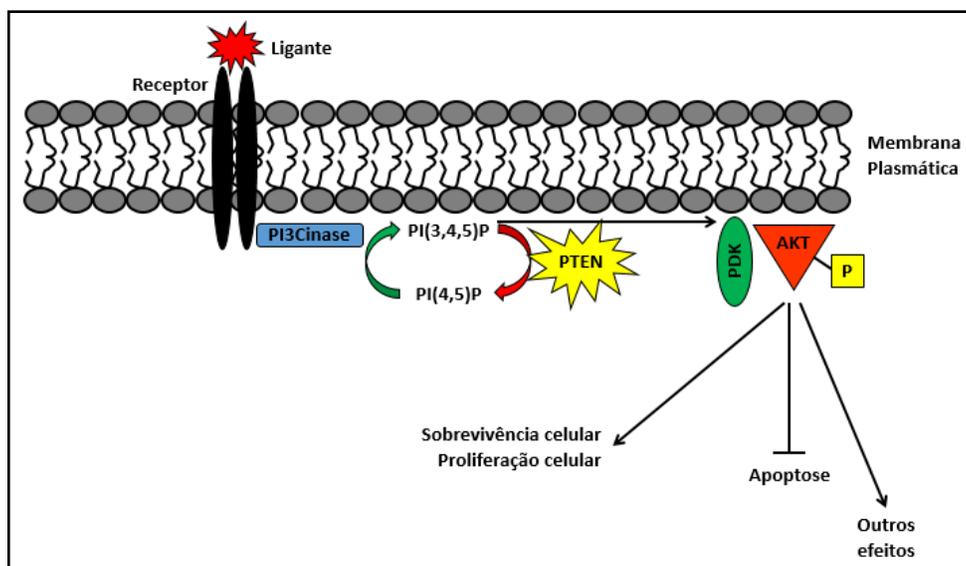


Figura 1. Via de sinalização PI3K/AKT/PTEN. A ativação do receptor pelo ligante promove a fosforilação da fosfatidilinositol, transformando o PI2P em PI3P. O PI3P irá fosforilar a proteína AKT, ativando-a. O resultado desta ativação é a sobrevivência e proliferação celular, bloqueio da apoptose, além de outros efeitos intracelulares. PI2P = *fosfatidilinositol 4-5 bifosfato*; PI3P = *fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato*.

Fonte: Adaptado de PLANCHON; WAITE; ENG, 2008.

A PI3K (Fosfatidilinositol 3-Cinase) pertence a uma família de cinases lipídicas intracelulares que fosforilam o grupo 3'-hidroxil do fosfatidilinositol. De acordo com suas características estruturais, as proteínas PI3K são divididas em classe I, classe II e classe III. É uma proteína composta de uma subunidade catalítica, denominada p110, e uma subunidade regulatória, denominada p85. Os produtos lipídicos da PI3K atuam como segundos mensageiros por ligação e ativação de várias moléculas da via de sinalização (GIUDICE; SQUARIZE, 2013).

A ativação de PI3K ocorre através de fatores de crescimento, via receptor Tiroso-Cinase, ou por meio da ativação de RAS. A ligação da subunidade 85 kDa com o receptor conduz a subunidade catalítica 110 kDa de PI3K para próximo da membrana, a qual irá catalisar a fosforilação dos fosfoinosítídeos, produzindo PI3P a partir de PI2P (CIDADO; PARK, 2012). A via PI3K está envolvida no controle de funções celulares e propriedades fundamentais, incluindo o crescimento celular, a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência, o metabolismo, o tráfego vesicular, o rearranjo do citoesqueleto e a motilidade (KATSO et al., 2001; CANTLEY, 2002).

A proteína HRAS, uma isoforma da proteína RAS, também ativa as isoformas PI3K Classe I (CHANG et al., 2003). HRAS é frequentemente mutado em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, especialmente em tumores de pacientes asiáticos (GIUDICE; SQUARIZE, 2013). Alterações genéticas em genes PI3K e aberrações epigenéticas na sinalização PI3K são comumente encontradas no desenvolvimento e progressão do câncer em vários tumores: cólon, cérebro, estômago, mama e pulmão.

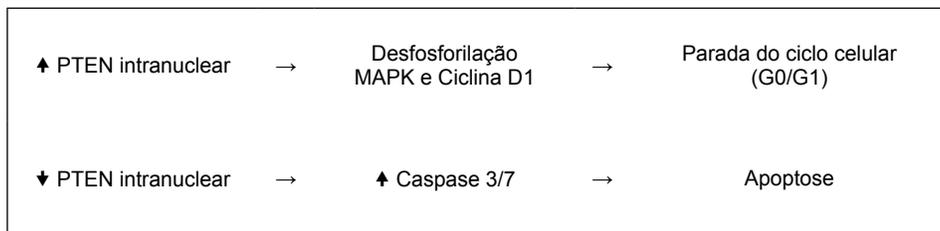
Aproximadamente 30,5% dos casos de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço apresenta uma elevada frequência de mutações da via PI3K (STRANSKY et al., 2011). Outras vias, além da PI3K, também podem estar mutadas, tais como a via MAPK. Tais mutações podem resultar em uma má resposta à quimioterapia, uma vez que tumores com genes da família de PI3K alterados, incluindo PI3KCA e PTEN, são extremamente sensíveis a inibidores de PI3K/mTOR (do inglês, *mamalian target of rifamycin*), sugerindo que esses inibidores da via podem ser utilizados como um tratamento quimioterápico (JANKU, et al., 2011; LUI et al., 2013).

O fosfatidilinositol 3-4-5-trifosfato (PI3P) é um mediador lipídico que também possui a função de recrutar para a membrana celular as proteínas AKT (Alpha serine/threonine-protein kinase) e PDK (Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase). Uma vez na membrana, a fosforilação dessas proteínas promove sua ativação (CIDADO; PARK, 2012). Nesse conteúdo, PTEN possui ação fosfatase que antagoniza a ação da PI3K, funcionando como um regulador negativo por ubiquitinar a via de transdução de sinal, regulando o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular (CHOW; BAKER, 2006; PLANCHON; WAITE; ENG, 2008).

AKT é uma família de genes (*AKT1*, *AKT2* e *AKT3*) expressos na maioria dos tecidos do corpo. Estes genes codificam as proteínas AKT1 / PKB- α , AKT2 / PKB- β e AKT3 / PKB- γ , que partilham um elevado grau de similaridade de aminoácidos e são ativados por vias semelhantes de uma maneira dependente da PI3K (HERS; VICENT; TAVARÉ, 2011). A ativação de AKT ocorre em lesões pré-malignas e em fase tardia de carcinomas de cabeça e pescoço, estando relacionada com seu prognóstico clínico (YU et al., 2007). A superexpressão de AKT1 resulta em lesões orais em virtude da senescência e/ou silenciamento de p53 que permite a progressão maligna (MORAL et al., 2009).

A proteína PTEN apresenta aproximadamente 47.000 Daltons, entra no núcleo tanto

por difusão passiva quanto pela ligação com a MVP (Major Vault Protein) (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008). A localização de PTEN é predominantemente citoplasmática, mas em culturas de células observa-se a presença de PTEN intranuclear. Apesar do mecanismo de entrada de PTEN no compartimento nuclear ainda ser controverso, dentro do núcleo PTEN tem a função de manter a estabilidade cromossômica através da checagem do ciclo celular, protegendo as células de danos oxidativos (MING; HE, 2012). A atividade desta proteína no núcleo resulta em regulação negativa por desfosforilação de MAPK (Mitogen-activated protein kinases) e ciclina D1, que induz a parada da multiplicação celular em G0/G1. Este evento produz a diminuição do crescimento tumoral, demonstrando a função supressora de tumor de PTEN. Assim, o equilíbrio entre o PTEN citoplasmático e nuclear é importante para a estabilidade celular, uma vez que o PTEN no citoplasma pode estar relacionada com a inibição da via PI3K/AKT, enquanto que no núcleo ela promove o reparo do DNA. Deve-se mencionar também que a diminuição dos níveis de PTEN intranuclear aumenta a atividade das caspases 3/7, mecanismo associado a apoptose (Quadro 2). (PLANCHON; WAITE; ENG, 2008).



Quadro 2. Funções da proteína PTEN intranuclear.

A interação entre PTEN e p53 ocorre por acetilação mediada pela enzima acetiltransferase chamada p300/CBP, que promove uma mudança conformacional de p53 formando um tetrâmero que permite a interação entre PTEN e p53. Essa interação é importante para a manutenção da acetilação de p53 em resposta ao dano no DNA e encontra-se significativamente aumentada após tratamento com radiação ionizante e radiação ultravioleta. (LI et al., 2006). A perda funcional de p53 tem sido demonstrado em muitos tumores e desempenha um papel crítico na transformação maligna (HOLLSTEIN et al., 1991).

Alterações de p53 estão presentes precocemente nas lesões pré-malignas como displasias da cavidade oral e a prevalência destas mutações aumenta com a progressão histopatológica da displasia para carcinoma invasivo (BOYLE et al., 1993). Em circunstâncias normais, em resposta a danos no DNA, a p53 se acumula no interior do núcleo e causa a parada do ciclo celular para que ocorra checagem e reparo do dano. Caso o reparo do DNA não seja bem-sucedido, a proteína p53 desencadeia a senescência ou apoptose (HAUPT

et al., 2003). No entanto, as células que albergam mutações desta proteína não irão sofrer checagem do ciclo celular, apoptose ou senescência.

Células deficientes da proteína p53 podem replicar a presença do DNA danificado e o acúmulo de mutações genéticas adicionais, levando a divisão de células não reparadas e a formação e progressão de tumores (Quadro 3). Em CEB as mutações no gene *TP53* estão associadas com a resposta limitada ao tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico e, conseqüentemente, morte. Arranjos de *TP53* por mutação, deleção ou outros mecanismos de inativação foram encontrados em 95% dos tumores de carcinoma epidermóide refratários à radiação. Observa-se riscos de recorrência loco-regional e morte após uma terapia de radiação primária ou pós-operatório significativamente maior em pacientes com mutações em *TP53* (GANLY et al., 2000; SKINNER et al, 2011; TAN; MYERS; AGRAWAL, 2013).

Níveis normais de p53	→	Bloqueio do ciclo celular	· Reparo do DNA danificado; · Senescência celular; · Apoptose.
Baixos níveis / ausência de p53	→	Replicação e acúmulo de células com danos no DNA	· Formação e progressão de tumores

Quadro 3. Funções da proteína p53 e as conseqüências de alterações de seu nível no núcleo.

PTEN está relacionada, também ao controle da estabilidade da proteína p53 ao antagonizar a via AKT-MDM2. Quando a proteína AKT está ativada ela fosforila a MDM2 (murine double minute 2), uma ubiquitina-ligase. Essa fosforilação promove a translocação de MDM2 do citoplasma para o núcleo, contribuindo para a degradação da proteína p53. Assim, a proteína AKT age indiretamente na regulação de p53 (OGAWARA et al, 2002; MAYO; DONNER, 2002).

PTEN em carcinoma epidermóide bucal

Durante a transformação maligna, o epitélio normal adjacente ao tumor expressa PTEN em maior quantidade. Aparentemente essa expressão aumentada de PTEN nessas células aparece ser uma resposta protetora inicial a este processo. Assim, a maioria dos pacientes com tumores de boca expressa moderada quantidade da proteína PTEN nos tecidos normais adjacentes ao tumor, contudo, a proteína não está expressa na camada basal de lesões potencialmente malignas. Muitas displasias e carcinomas epidermóides invasivos de cavidade oral apresentam diminuição da expressão de PTEN, especialmente observado nas zonas de invasão epitelial no estroma circundante, indicando que PTEN pode ser regulada pela interação das células tumorais com o microambiente celular do paciente. A expressão reduzida de PTEN também está relacionada com a disseminação

linfática linfonodal do CEB, pois a expressão diminuída de PTEN em pacientes com doença linfonodal metastática avançada tem sobrevida curta e prognóstico reservado (Quadro 4) (LEE et al., 2001; MOLINOLO et al., 2007; SQUARIZE et al., 2013).

Mecanismo avaliado	Expressão de PTEN	Finalidade / Consequência
Transformação maligna do epitélio	Expressão aumentada de PTEN	· Resposta protetora inicial ao processo de transformação maligna.
Lesões potencialmente malignas, displasias e carcinomas epidermóides invasivos de cavidade oral	Ausência e/ou baixa expressão de PTEN	· Invasão epitelial no estroma circundante · Disseminação linfática linfonodal do CEB · Sobrevida curta; · Prognóstico reservado.

Quadro 4. Relação da expressão da PTEN em CEB.

A mutação observada no gene *PTEN* pode ocorrer em fases iniciais ou tardias da carcinogênese oral. Essa mutação não é um evento iniciador de CEB, mas sim um evento tardio (SQUARIZE; CASTILHO; PINTO JÚNIOR, 2002). Contudo, estudo experimental em ratos demonstraram que a ativação da via PI3K/Akt devido à supressão de PTEN acontece nas fases iniciais da formação do tumor (BIAN et al., 2012). Assim, a deleção de *PTEN* e de TGF- β , em combinação com a perda adicional de fator receptor de TGF- β Tipo 1 (TGFBR1 - que é inibidor de proliferação epitelial), resulta em células com potencial de malignidade que podem progredir para o carcinoma através da perda da senescência e expansão de células-tronco epiteliais. A diminuição de TGFBR1 também pode concorrer pela ativação da via do NF- κ B, - que culmina com o aumento da produção de quimiocinas no estroma tumoral resultando em um incremento da inflamação, angiogênese e imunossupressão, fatores influenciadores da aquisição do fenótipo maligno (Quadro 5).

Via PI3K/Akt	Via NF- κ B
Crescimento celular desordenado ↓ Formação de tumor (fase inicial)	↓ TGFBR1 ↓ ↑ Produção de quimiocinas (estroma tumoral) ↓ Fenótipo Maligno (inflamação, angiogênese, imunossupressão)

Quadro 5. Consequências da ativação das vias PI3K/Akt e NF- κ B na ausência de PTEN.

Hall et al (2013), produziu carcinoma epidermóide em cobaias a fim de testar novas drogas que possam prevenir ou tratar o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Eles encontraram deleção dos dois genes supressores de tumor no epitélio da boca: *TGFBR1*

e *PTEN*, que promove o desenvolvimento do carcinoma epidermóide com penetrância de 100%. Dentre as alterações bioquímicas encontradas em CEB em humanos, destacam-se o aumento da expressão de citocinas inflamatórias que promovem a proliferação e o crescimento do tumor.

Lee et al (2001) analisaram 41 pacientes com carcinoma epidermóide invasivo de língua e a perda de expressão de *PTEN* ocorreu em 41% dos pacientes. Neste estudo, a análise do tempo de sobrevida dos pacientes revelou uma correlação significativa entre a perda de expressão de *PTEN* e o tempo de sobrevida global ($p = 0.03$) e a sobrevida livre de eventos ($p = 0.01$). Quando compararam com outros fatores prognósticos clínicos clássicos, tais como o envolvimento de linfonodos ou estadiamento da doença, por meio de análise multivariada para a sobrevida livre de recidiva, o valor prognóstico de *PTEN* foi mantido, sugerindo que a perda de *PTEN* pode levar um comportamento biológico mais agressivo nos tumores estudados. Assim, *PTEN* pode servir como um promissor marcador de prognóstico e como ferramenta de intervenção no tratamento do carcinoma epidermóide da língua.

Estudo com 60 pacientes conduzido por Rahmani et al (2012) mostrou que a perda de expressão de *PTEN* em amostras clínicas de CEB foi significativamente relacionada com a expressão aumentada de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), uma proteína que regula a apoptose, inibindo as células da morte celular programada. O estudo também mostrou que a perda de expressão de *PTEN*, somada a expressão aumentada de Bcl-2 estão significativamente correlacionados com o estadiamento do câncer de boca. Ambas as atividades podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão do carcinoma de boca. Esses resultados sugerem que *PTEN* pode desempenhar um papel importante na regulação da progressão tumoral e formação de metástases durante o desenvolvimento do carcinoma oral. A expressão de Bcl-2 mostrou-se aumentada em tumores de alto grau de malignidade em comparação com tumores menos agressivos.

Gan e Zhang (2009), publicaram um estudo que avaliou os efeitos de uma droga, o trichostatin A (TSA), que inibe a enzima HDAC (histonas deacetilase) em culturas de células de CEB. Eles demonstraram que o TSA produz inibição do crescimento celular e a apoptose de células de carcinoma epidermóide de boca através da ativação de *PTEN* e inativação de Akt, considerando que tais drogas podem ser potenciais fármacos anticancerígenos na quimioterapia do CEB.

Burgucu et al (2012) analisaram a expressão do *TBX3* e *PTEN* em CEB. Os genes *T-BOX*, uma família de genes que codificam as proteínas *TBX* (*TBX2*, *TBX3*, *TBX4* e *TBX5*) que são fatores de transcrição importantes na proliferação e desenvolvimento celular. A expressão aumentada de *TBX3* provoca diminuição da expressão de *PTEN* em pacientes com CEB, dando a célula neoplásica a capacidade de sobreviver ao controle da apoptose e o ganho da capacidade de metastatizar para diferentes órgãos a distância causando progressão do câncer.

Won et al (2012) publicaram um estudo de caso-controle que comparou a frequência da mutação de *PTEN* em 121 pacientes com CEB e orofaringe, relacionados ou não com a presença de HPV. Eles encontraram maior frequência de mutações do *PTEN* em CEB / HPV negativos, apresentando pior prognóstico. Já na orofaringe esses pacientes apresentaram menor frequência de mutação de *PTEN* e maior frequência de HPV positivos, com melhor prognóstico.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além do uso de fatores clínico-patológicos comumente descritos para selecionar pacientes para tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia, a saber: (i) margens cirúrgicas positivas, (ii) invasão de mais de um linfonodo no pescoço, (iii) invasão linfonodal extracapsular e (iv) tumor de estadiamento maior que T1N0M0; a proteína expressa pelo gene *PTEN* tem sido considerada como um excelente marcador molecular de prognóstico em CEB. Em relação aos fatores clínico-patológicos, *PTEN* tem valor prognóstico mais forte que qualquer outra variável considerada, incluindo a infiltração de linfonodo no pescoço e a expressão de EGFR. Em relação ao prognóstico, a literatura demonstra que pacientes com elevada expressão de *PTEN* tem um resultado favorável após radioterapia pós-operatória com acelerador linear, em comparação com pacientes tratados com fracionamento convencional e com aqueles com baixa expressão desta proteína.

REFERÊNCIAS

- ABNET, C.C. et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.17, p.3062-3068, 2008.
- BIAN, Y. et al. Loss of TGF- β Signaling and *PTEN* Promotes Head and Neck Squamous Cell Carcinoma through Cellular Senescence Evasion and Cancer-related Inflammation. **Oncogene**, v.31, p.3322-3332, 2012.
- BLOCHING, M. et al. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. **Oral Oncol**, v.43, p.933-939, 2007.
- BOESPFLUG, A. et al. Primary lung adenocarcinoma occurring in a *PTEN* related syndrome (Cowden's disease): routine EGFR sequencing also highlights two rare somatic mutations S768I and V769L. **Lung Cancer**, v.79, p.318-20, 2013.
- BOYLE, J.O. et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. **Cancer Res**, v.53, p.4477, 1993.
- BURGUCU, D. et al. Tbx3 represses *PTEN* and is over-expressed in head and neck squamous cell carcinoma. **BMC Cancer**, p.1471-2407, 2012.

CANTLEY, L.C. The Phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science**, v.296, p.1655–1657, 2002.

CHANG, F. et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. **Leukemia**, v.17, p.590–603, 2003.

CHOW, L.M. L.; BAKER, S.J. PTEN function in normal and neoplastic growth. **Cancer Letters**, v. 24, p.184-196, 2006.

CIDADO, J.; PARK, B.H. Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway for Breast Cancer Therapy. **J Mammary Gland Neoplasia**, v.17, p.205-216, 2012.

COOPER, J.S. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, v.350, p.1937–1944, 2004.

FRANCESCHI, S. et al. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. **Cancer**, v.70, p.2227-2233, 1992.

GALBIATTI, A.L.S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz. J Otorhinolaryngol**, v.79, p. 239-247, 2013.

GAN, Y.H.; ZHANG, S. PTEN/AKT pathway involved in histone deacetylases inhibitor induced cell growth inhibition and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells **Oral Oncology**, v.45, p.150–154, 2009.

GANLY, I. et al. p53 alterations in recurrent squamous cell cancer of the head and neck refractory to radiotherapy. **Br J Cancer**, v.82, p.392, 2000.

GERICKE, A; MUNSON, M.; ROSS, A.H. Regulation of PTEN phosphatase. **Gene**, v.374, p.1-9, 2006.

GIUDICE, F.S.; SQUARIZE C.H. The determinants of head and neck cancer: Unmasking the PI3K pathway mutations. **J Carcinog Mutagen**, Suppl 5. p.1-32, 2013.

GOSPODAROWICZ, M.; WITTEKIND, C.; SOBIN, L. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th ed., 2009.

GREENE, F.L.; PAGE, D.; MORROW, M. **AJCC cancer staging manual**. 6th ed. New York: Springer, 2002.

HADDADIN, K. J et al. Natural history and patters of recurrence of tongue tumours. **Br J Plast Surg**, v. 53, p.279-285, 2000.

HAGEN, B.; SIMON JUNIOR, R. Comparative study of the expression of p53, Ki67, E-cadherin and MMP-1 in verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the Oral cavity. **Head Neck Pathol**, v.1, p.118–122, 2007.

HALL, B. et al. Targeting of interleukin-13 receptor $\alpha 2$ for treatment of head and neck squamous cell carcinoma induced by conditional deletion of TGF- β and PTEN signaling. **Journal of Translational Medicine**, v.11, p.45, 2013.

- HAUPT, Susan et al. Apoptosis - the p53 network. **J Cell Sci**, v.116, p.4077-4085, 2003.
- HERS, I.; VINCENT, E.E; TAVARÉ, J.M. Akt signalling in health and disease. **Cell Signal**, v.23, p.1515–1527, 2011.
- HOLLSTEIN, M. et al. p53 mutations in human cancers. **Science**, v. 253, p.49-53, 1991.
- HUSSEINY, G.E et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 38, p.193-199, 2000.
- INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativa 2016**: Incidência do câncer no Brasil. 2015.
- JANKU, F. et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors. **Mol Cancer Ther**, v.10, p.558–565, 2011.
- JOHNSON, N.W; JAYASEKARA, P.; AMARASINGHE, A.A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. **Periodontol 2000**, v.57, p.19-37, 2011.
- KATSO, R. et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v.17, p.615–675, 2001.
- KUDO, Y. et al. Invasion and metastasis of oral cancer Cells require methylation of E-cadherin and/or degradation of membranous B-catenin. **Clin. Cancer Res**, v.10, p.5455-5463, 2004.
- LEE, J.I. et al. Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.127, p.1441-1445, 2001.
- LI, G. et al. The mechanism involved in the loss of PTEN expression in NSCLC tumor cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 418, p.547-552, 2012.
- LINDENBLATT, R.C. et al. Oral squamous cell carcinoma grading systems--analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med**, v. 41, p. 34-39, 2012.
- LO, W. L. et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, p. 751-758, 2003.
- LUI, L. et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. **Cancer Discov**, v.3, p.761-769, 2013.
- MAYO, L.D.; DONNER, D.B. The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor-oncoprotein network. **Trends Biochem Sci**, v. 27, p.462-7, 2002.
- MING, M.; HE, Y. PTEN in DNA Damage Repair. **Cancer Letters**, v.312, p.125-129, 2012.
- MOLINOLO, A.A. et al. Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative. **Clin Cancer Res**, v.13, p.4964-4973, 2007.

- MORAL, M. et al. Akt activation synergizes with Trp53 loss in oral epithelium to produce a novel mouse model for head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Res**, v. 69, p.1099–1108, 2009.
- MORENO-LÓPEZ, L.A. et al. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. **Oral Oncol**, v.36, p.170-174, 2000.
- MYERS, M.P. et al. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.94, p.9052-9057, 1997.
- NASHER, A.T. et al. Viral infection and oral habits as risk factors for oral squamous cell carcinoma in Yemen: a case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.118, p.566-572, 2014.
- NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- OGAWARA, Y. et al. Akt Enhances Mdm2-mediated Ubiquitination and Degradation of p53. **The Journal of Biological Chemistry**, v.277, p. 21843-21850, 2002.
- PATHARE, S.M. et al. Clinicopathological and prognostic implications of genetic alterations in oral cancers. **Oncology Letter**, v.2, p.445-451, 2011.
- PLANCHON, S.M.; WAITE, K.; ENG, C. The nuclear affairs of PTEN. **J Cell Sci**, v.121, p.249-253, 2008.
- PONTES, H.A.R. et al. P-Akt and its relationship with clinicopathological features and survival in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med**, v.44, p.1-6, 2014.
- RAHMANI, A. et al. Clinicopathological significance of PTEN and bcl2 expressions in oral squamous cell carcinoma. **Int J Clin Exp Pathol**, v.5, p.965-971, 2012.
- RAO, S.V.K. et al. Epidemiology of Oral Cancer in Asia in the Past Decade- An Update (2000-2012). **Asian Pac J Cancer Prev**, v.14, p.5567-5577, 2013.
- SCULLY, C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.16, p.306-11, 2011.
- SEBASTIAN, P. et al. Anterior tongue cancer with no history of tobacco and alcohol use may be a distinct molecular and clinical entity. **J Oral Pathol Med**, v.43, p.593-599, 2014.
- SKINNER, H.D. et al. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence. **Clin Cancer Res**, v.18, p.290-300, 2011.
- SNIETURA, M. et al. PTEN as a Prognostic and Predictive Marker in Postoperative. Radiotherapy for Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. **PLoS ONE**, v.7, 2012.
- SQUARIZE, C.H. et al. PTEN Deficiency Contributes to the Development and Progression of Head and Neck Cancer. **Neoplasia**, v.15, p.461-471, 2013.

SQUARIZE, C.H.; CASTILHO, R.M.; PINTO JÚNIOR, D.S. Immunohistochemical evidence of PTEN in oral squamous cell carcinoma and its correlation with the histological malignancy grading system. **J Oral Pathol Med**, v.31, p.379-784, 2002.

STECK, P.A. et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. **Nat Genet**, v.15, p.356-362, 1997.

STRANSKY, N. et al. The Mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. **Science**, v.333, p.1157-1160, 2011.

SUWINSKI, R. et al. Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. **Radiother Oncol**, v.87, p.155-163, 2008.

TAN, M.; MYERS, J.N.; AGRAWAL, N. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. **Genomics Otolaryngol Clin North Am**, v. 46, p.545–566, 2013.

TEZAL, M. et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.18, p. 2406-2412, 2009.

VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M.D. Epidemiologic Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**, v. 26, p. 123–141, 2014.

VORA, H. H. et al. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. **J Surg Oncol**, v.82, p.34-50, 2003.

WARNAKULASURIYA, S.; SUTHERLAND, G.; SCULLY, C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. **Oral Oncol**, v.41, p.244-260, 2005.

WON, H.S. Difference in expression of EGFR, pAkt, and PTEN between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v.48, p.985-990, 2012.

YU, Z. et al. Phosphorylation of Akt (Ser473) predicts poor clinical outcome in oropharyngeal squamous cell cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.16, p.553–558, 2007.

RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO SOBRE AS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA PLACENTA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 03/07/2021

Maria Vanessa da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1906334502843226>

Bruno José do Nascimento

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/8213260513385508>

Yasmim Barbosa dos Santos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/1783975917572458>

Érique Ricardo Alves

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/6892417222004207>

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-5940-9220

Valeria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-9533-5476

RESUMO: O consumo crônico de álcool desencadeia inúmeras complicações à saúde do indivíduo, tanto homem quanto mulher. Podendo afetar várias áreas da vida desde problemas comportamentais, em relacionamentos, falta de atenção psíquica, propensão a acidentes automobilísticos, desemprego, surtos de violência e também diferentes tipos de doenças associadas ao alcoolismo, entre elas cirrose, vários tipos de câncer e pode ainda levar ao óbito. O uso de álcool pela mulher tem importância específica, pois esta é a geradora da prole e seu comportamento no período pré-gravidez e puerpério afeta diretamente a saúde do feto. O álcool possui alta fluidez entre a membrana plasmática e atravessa com facilidade a placenta podendo causar, dentre outros males, o comprometimento na geração das citocinas inflamatórias e no funcionamento delas, em específico neste estudo as citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-6 e TNF α . No feto, o álcool age rapidamente no sistema nervoso central podendo causar o Transtorno do Espectro Fetal do Álcool (TEAF) um conjunto de patologias que abrange algumas síndromes graves, além de causar lentidão no desenvolvimento intrauterino, nascidos prematuros, abortos, natimortos, dentre outros. É recomendável que a mulher, desde seu período gestacional até o fim da lactação faça abstenção do consumo de qualquer quantidade de substância alcoólica e psicoativa. Assim é indispensável à discussão e acesso a toda informação e estratégias de prevenção ao consumir álcool durante a gravidez.

PALAVRAS-CHAVE: Álcool; gravidez; placenta; citocinas inflamatórias.

RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC ALCOHOL CONSUMPTION DURING PREGNANCY ON INFLAMMATORY CYTOKINES IN PLACENTA

ABSTRACT: Chronic alcohol consumption triggers numerous complications to the health of the individual, both men and women. It can affect several areas of life from behavioral problems, relationships, lack of psychological attention, propensity to car accidents, unemployment, outbreaks of violence and also different types of diseases associated with alcoholism, including cirrhosis, various types of cancer and can even lead to death. The use of alcohol by women has specific importance, as this is the offspring generator and their behavior in the pre-pregnancy and postpartum period directly affects the health of the fetus. Alcohol has high fluidity between the plasma membrane and easily crosses the placenta and can cause, among other problems, the impairment of the generation of inflammatory cytokines and their functioning, specifically in this study the proinflammatory cytokines: IL-1, IL-6 and TNF α . In the fetus, alcohol acts quickly on the central nervous system and can cause Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD), a set of pathologies that includes some serious syndromes, in addition to causing slowness in the intrauterine development, premature births, abortions, stillbirths, among others. It is recommended that women, from their gestational period until the end of lactation, abstain from consuming any amount of alcoholic and psychoactive substance. Thus, it is essential to discuss and access all information and prevention strategies for consuming alcohol during pregnancy.

KEYWORDS: Alcohol; pregnancy; placenta; inflammatory cytokines.

1 | MATERIAL E MÉTODOS

Essa revisão compreende uma pesquisa realizada entre os meses de Abril, Maio e Junho de 2021, através da coleta de dados e informações disponíveis em bases de pesquisas online como Scielo, Scopus, Pubmed, Portal Capes, Google acadêmico e também em relatórios anuais, agências públicas onde as afirmações foram coletadas e analisadas para formar um conjunto de informações específicas sobre o assunto em questão. Sem utilização de filtros de tempo de publicação nem qualis do periódico para o presente estudo.

2 | INTRODUÇÃO

O consumo abusivo do álcool causa danos graves aos indivíduos e também a sociedade em geral (POPOVA et al., 2017), atingindo homens e mulheres de maneiras diferentes. Seu impacto na saúde das mulheres está associado ao fato destas serem gestoras da prole, representando então, um problema particular, pois, afeta a saúde da mãe e de sua descendência através de possíveis complicações obstétricas importantes (GORN et al., 2007). O álcool é considerado uma substância teratogênica que flui facilmente entre a membrana da placenta durante a gestação, e pode causar vários danos ao embrião e ao feto, além de causar complicações para a mulher durante a gestação e parto, como aborto

espontâneo, lentidão no desenvolvimento intrauterino, natimortos, bebês prematuros e com baixo peso ao nascer (POPOVA et al., 2017)

No Brasil, verificou-se que 34,4% das grávidas consomem bebidas alcoólicas (KROEFF et al., 2004), nos Estados Unidos apenas 12% (FLOYD; SIDHU, 2004), na França 52% (CHAZERON et al., 2008), na Austrália 59% (COLVIN et al., 2007) e na Rússia 60% das gestantes ingerem bebidas alcoólicas durante a gravidez (KRISTJANSON et al., 2007).

A exposição ao álcool pode desenvolver a expressão desregulada de várias citocinas no indivíduo e é importante no processo de resposta imune inata (PASCUAL; MONTESINOS; GUERRI, 2018). Em estudo, Lecuyer et al., (2017) and a challenge for clinicians is to make an early diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders (FASD, afirmam que a diminuição dos níveis do Fator de Crescimento Placentário (FCP) após a exposição ao álcool no útero está associada a defeitos de angiogênese cerebral. Dessa forma a geração de novos biomarcadores poderia facilitar o diagnóstico precoce de Transtorno do Espectro Fetal do Álcool (TEAF).

Portanto, é essencial estudos sobre a saúde da gestante e suas condições ambientais, como fumar, beber e o uso de demais componentes químicos, tanto em gestações com resultados normais quanto adversos, para melhorar o entendimento sobre o tema (ODENDAAL et al., 2018). Na gravidez normal já ocorre uma resposta inflamatória estreitamente regulada de alta importância para que ocorra a placentação corretamente, implantação do embrião, manutenção da gravidez e parto (PANTHAM; AYE; POWELL, 2015). Sendo assim, este trabalho tem por objetivo elaborar uma breve revisão de literatura para elucidar os efeitos do alcoolismo e expressão das citocinas pró inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF α na placenta durante a gravidez.

3 | ESTRUTURA E TIPOS DE PLACENTA

A placenta é um órgão único, pois, tem a capacidade de desempenhar as ações dos principais sistemas orgânicos enquanto que se desenvolvem no feto (WOODING; BURTON, 2008). Sendo um órgão temporário e o único órgão composto tanto por células provenientes do feto, chamadas de córion, como também composto por células maternas que formam a decídua basal (PAULA, 2017). Tem como função manter a gravidez, proporcionar e assegurar o crescimento fetal e proteger o feto de substâncias prejudiciais (BURD et al., 2007). Ela regula a realização de trocas fisiológicas entre a mãe e o embrião ou feto de substâncias como: oxigênio, água, eletrólitos, glicídios, lipídios, proteínas, vitaminas e outros compostos, além de gás carbônico e produtos residuais vindos do feto (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Assim, sabe-se que a placenta é a principal fonte de nutrientes para o feto e, portanto a dieta da gestora tem total interferência no desenvolvimento deste. O fornecimento de nutrientes pela mãe dá à placenta poder de influência no desenvolvimento de doenças

crônicas no indivíduo adulto (THORNBURG; MARSHALL, 2015).

Em animais utilizados como modelos experimentais como os ratos, a camada do labirinto é o local onde ocorrem estas trocas. Esta camada é formada por uma rede tortuosa de vasos fetais e lacunas maternas separadas por células trofoblásticas, que evitam a mistura de sangue (DE CLERCQ et al., 2020). Com relação ao número de camadas placentárias, as placentas de roedores possuem três regiões distintas de células trofoblásticas, enquanto as humanas possuem apenas duas. Nos roedores, a camada de células trofoblásticas gigantes corresponde à camada de células citotrofoblástica dos humanos, e a camada do labirinto correspondem à camada das vilosidades coriônicas dos humanos. Além disso, a placenta de roedores possui a camada do espongiotrofoblasto, que é ausente na placenta humana (PAULA, 2017).

Existem diversas variações morfológicas nos tipos de placenta (WOODING; BURTON, 2008), dentre elas, hemocorial e endotelicorial que funcionam ativamente no processo de transferência de substâncias e de anticorpos para o feto, enquanto as placentas do tipo sindesmocorial não realizam esta entrega de anticorpos. O tipo hemocorial é o desenvolvido em primatas e nos roedores, e atua como uma barreira que evita que o sangue se misture por completo entre a mãe e o feto (COLL et al., 2018). Tanto em humanos quanto em roedores, a placenta apresenta morfologia discoide, com a interação materno-fetal limitada a esta área comum denominada cotilédone. A placenta humana possui um grupo de cotilédone, enquanto a de roedores possuem um único cotilédone formando a estrutura discoide (BURTON; KAUFMANN; HUPPERTZ, 2006).

A placentação inicia-se cedo, pois, ela é de fundamental importância à sustentação do feto (BURTON; JAUNIAUX; CHARNOCK-JONES, 2010). O processo de implantação da placenta humana é bastante invasivo, com o concepto sendo completamente envolvido pela superfície endometrial. Projeções do sinciotrofoblasto infiltram-se entre as células epiteliais uterinas, enquanto que as células do estroma endometrial agem ativamente para encapsular o concepto (BURTON; JAUNIAUX, 2015). As células citotrofoblásticas, localizadas abaixo do sincício, inicialmente não estão em contato com o tecido materno, mas projetam-se através do sincício primário para formar vilosidades primárias (um núcleo de citotrofoblasto envolto por uma camada externa de sinciotrofoblasto). Em sequência, células mesenquimais extraembrionárias penetram pelo núcleo das vilosidades para originar as vilosidades secundárias, e, as vilosidades terciárias são formadas quando os capilares fetais surgem dentro do núcleo (TURCO; MOFFETT, 2019).

4 | **ÁLCOOL E PLACENTA**

A ingestão de álcool durante a gravidez causa vasoconstrição placentária interferindo nos níveis de oxigenação e passagem de nutrientes para o feto. Mas esses efeitos no feto dependem sempre do tipo de exposição ao etanol. O álcool possui ação direta nos órgãos

dos fetos causando problemas graves de malformações e mau funcionamento, também possuindo ação indireta, agindo no organismo da gestante causando falta de apetite e conseqüentemente nutrição desregulada (COSTA, 2017). As moléculas de álcoois com o grupo -OH interagem com as bicamadas lipídicas das membranas celulares. Possuem estrutura bioquímica simples com extremidades hidrofílicas e lipofílicas (SONMEZ et al., 2013).

O álcool induz a formação excessiva de moléculas de radicais livres, podendo levar a uma desregulação nos níveis celulares causando estresse oxidativo, como por exemplo aumentar a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e a peroxidação de lipídios, proteínas e DNA (CEDERBAUM; LU; WU, 2009).

O álcool possui facilidade de atravessar a barreira placentária e se distribui no líquido amniótico, conferindo a este ser um reservatório de etanol (COSTA, 2017), onde, se consegue alterar os níveis de álcool no sangue do feto assim como os níveis maternos até mesmo 2 horas após a sua ingestão (DEJONG; OLYAEI; LO, 2019). A atividade da enzima ADLH do citosol da placenta para metabolizar o etanol é pelo menos 100 vezes mais devagar que o fígado adulto humano, e ainda se os níveis de acetaldeído na placenta forem altos, aumenta a duração da exposição fetal ao álcool (MEIER-TACKMANN et al., 1985).

É através das células do sinciotrofoblasto que estão diretamente em contato com o etanol ingerido pela mãe, que pode começar o contato do álcool com o feto através da placenta. Essa interação gera uma formação anormal de radicais de oxigênio, como ânions superóxido, que podem ser removidos por meio do consumo de óxido nítrico. A quantidade deste vai ser diminuída causando desregulação do fluxo sanguíneo tanto no espaço intervilososo quanto nos vasos placentários, podendo afetar o crescimento fetal, conforme observado na Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) (KAY; GRINDLE; MAGNESS, 2000). Acredita-se que as citocinas sejam de grande importância no processo da ovulação, durante a implantação, no desenvolvimento placentário, ao longo da gravidez e no parto. São liberadas em vários órgãos do organismo e também são expressas na placenta contribuindo para uma gestação normal (BOWEN et al., 2002).

5 | CITOCINAS E ÁLCOOL

As citocinas são consideradas uma classe de proteínas multifuncionais, que têm como principal função enviar múltiplos sinais para diversas células do sistema imune, por estarem envolvidas na comunicação, ativação, modulação e inibição celular (ACHUR, FREEMAN; VRANA, 2010). São sintetizadas de forma autócrina, parácrina e endócrina e são mensageiros intracelulares muito importantes no desenvolvimento e na atividade do sistema imunológico (GANDHI et al., 2016) e principalmente em doenças autoimunes (ROSE-JOHN, 2018) IL-11, fator neurotrófico ciliar (CNTF). Podem ser sintetizadas por

células do sistema imunológico ou por células somáticas, como por exemplo, células do tecido conjuntivo, células trofoblásticas da placenta, decíduas maternas, células endoteliais da mãe e do feto (AGGARWAL et al., 2019). As citocinas podem causar processos inversos, ativar a proliferação celular e ainda causar apoptose nas células do mesmo órgão, pois, são controladas por um mesmo receptor (COHEN; COHEN, 1996).

O álcool é uma substância conhecida por afetar os níveis dessas citocinas em vários tecidos, já que ele tem a capacidade de modular o sistema imune de forma complexa (CREWS et al., 2006). De maneira que, o consumo crônico do etanol está relacionado com o aumento da circulação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 (MCCLAIN, et al., 1999). Esse aumento contribui para o desenvolvimento de patologias relacionadas à exposição crônica ao álcool, já que estudos têm relatado que alcoólatras, além de possuir níveis elevados de citocinas, apresentam um aumento na atividade dos monócitos, o que leva à alteração de diversos tecidos, deixando-os mais sensíveis a agressões inflamatórias (CREWS, et al., 2006).

O estresse oxidativo causado pelo consumo agudo de álcool também é um fator que atua sobre a regulação das citocinas. As espécies reativas de oxigênio (ERO), liberadas durante o metabolismo do etanol, quando atingem uma alta quantidade tornam os sistemas antioxidantes ineficientes para removê-las, o que causa a peroxidação lipídica, liberando aldeídos que induzem a produção de citocinas (DONG, et al., 2016).

A citocina IL-1 β tem sido associada ao desenvolvimento da dependência do etanol, sendo considerada como um regulador importante para a resposta neuroimune, visto que pesquisas mostraram a relação genética entre os genes que codificam citocinas e o alcoolismo, de forma que o gene da IL-1 β pode estar associado ao desenvolvimento da suscetibilidade ao alcoolismo. Pelo fato de já terem encontrado, em estudos com humanos, polimorfismos em genes que compõe a via de sinalização desta citocina sendo relacionada ao aumento da vulnerabilidade ao alcoolismo (PATEL, et al., 2019). As mudanças crônica e aguda que o álcool causa no cérebro também têm sido conectadas com a IL-1 β , através de estudos em modelos animais (CREWS; VETRENO, 2011).

6 | EXPRESSÃO DAS CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS NA PLACENTA

As citocinas realizam processos em várias vias de sinalização celular imunológica que podem causar efeitos positivos e negativos na gravidez. (AGGARWAL et al., 2019). Em alcoolistas, dois fatores são importantes para determinar os níveis de liberação de citocinas no organismo: dose de álcool ingerida e a cronicidade do uso. Em usuários crônicos de álcool, os níveis de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) aumentam significativamente tanto no feto quanto na mãe durante a gestação. Tais alterações não se comportaram da mesma maneira em usuários moderados de álcool, pois, os níveis destes são diminuídos pela aceleração da taxa de depuração do álcool

no organismo (AHLUWALIA et al., 2000). Essas três citocinas são produzidas por células imunes inatas e fazem parte da resposta imunológica, em níveis normais causam uma resposta inflamatória completa (SZABO; SAHA, 2015).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias, a IL-1 se comporta de forma específica, ela pode ser expressa em duas proteínas diferentes, IL-1 α e IL-1 β e uma antagonista IL-1ra (MODI et al., 1988). Com foco na IL-1 α , sabe-se que esta pertence a um grupo de citocinas com função dupla, que estão presentes em células em repouso sob condições homeostáticas. Possui grande potencial para induzir inflamação, e está presente no interior das células, especialmente na barreira endotelial dos tecidos. E também desempenha papéis de fatores intracelulares, por isso são consideradas citocinas com funções duplas. Essa citocina inicia a cascata do processo inflamatório, nos casos de lesão tecidual (RIDER et al., 2013).

A IL-1 e o TNF- α compartilham várias propriedades biológicas, mas a maior diferença entre as duas citocinas é que o TNF- α induz a morte celular programada, enquanto a sinalização do receptor de IL-1 não (CA, 2002). O TNF- α possui várias funções como inflamação, desenvolvimento linfóide e apoptose (MEHAFFEY; MAJID, 2017). Participa do crescimento celular normal e neoplasias, expressão de genes de diferenciação celular e influência no comportamento de diferentes células, sendo esta, uma das mais importantes citocinas inflamatórias. É produzida por macrófagos e também ativada pela endotoxina lipopolissacarídeo (LPS) (ROMANOWSKA-PRÓCHNICKA et al., 2021).

O TNF- α influencia a produção e liberação de hormônios, a formação da placenta e o desenvolvimento embrionário. Quando os níveis de TNF- α estão aumentados pode haver associação com a formação do trofoblasto, da camada do sincitiotrofoblasto, da função endócrina, da relação materno-fetal, desenvolvimento de pré-eclâmpsia e até aborto (ROMANOWSKA-PRÓCHNICKA et al., 2021). Durante a gravidez os níveis de TNF- α são elevados gradualmente de acordo com o estágio da gestação, bem como no período pós-parto (PANTHAM; AYE; POWELL, 2015). O TNF- α pode promover diretamente o dano tecidual na gravidez induzindo apoptose (MA et al., 2012).

Outra citocina inflamatória que possui efeito na gestação é a (IL-6) (BOWEN et al., 2002). Foi descrita pela primeira vez por Hirano et al. (1986), sendo um composto presente no organismo e que interage em diversas células do indivíduo. É uma citocina multifuncional que contribui positivamente para regular a resposta inflamatória. (WOJDASIEWICZ; PONIATOWSKI; SZUKIEWICZ, 2014). A regulação da produção de IL-6 durante a gravidez torna-se importante para manter a gestação em equilíbrio (GOYAL et al., 2013). Em níveis diminuídos pode estar ligada à reabsorção fetal e problemas em partos. Essa interleucina não necessariamente é essencial para uma gravidez bem-sucedida, porém, dentre suas funções ajuda a implantação do embrião e o desenvolvimento da placenta. (PRINS; GOMEZ-LOPEZ; ROBERTSON, 2012). Há evidências ligando os níveis de IL6 com deficiências reprodutivas como: distúrbios gestacionais, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia

e parto prematuro, o que resgata um olhar sobre a mesma em termos de entendimento ao conceito de fertilidade e infertilidade (PRINS; GOMEZ-LOPEZ; ROBERTSON, 2012).

71 CONCLUSÃO

Diante do exposto podemos afirmar que é necessário maior disseminação de informação e desenvolvimento de programas específicos sobre a combinação de gravidez e alcoolismo crônico, pois, esta causa alto risco gestacional e fetal. Dependendo das condições de saúde e vida materna pode-se criar um ambiente intrauterino insalubre, com desequilíbrio entre os níveis de citocinas inflamatórias que leva a alterações no desenvolvimento natural do feto levando a danos irreversíveis para a vida da prole ou interrompendo-a.

REFERÊNCIAS

ACHUR, R. N.; FREEMAN, W. M.; VRANA, K. E. Circulating Cytokines as Biomarkers of Alcohol Abuse and Alcoholism. **J Neuroimmune Pharmacol.** v. 5, n. 1, p. 83- 91, 2010. DOI: 10.1007 / s11481-009-9185-z.

AGGARWAL, R.; JAIN, A. K.; MITTAL, P.; KOHLI, M.; JAWANJAL, O.; RATH, G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 33, n. 4, p. e22834, 2019. DOI: 10.1002 / jcla.22834.

AHLUWALIA, B.; WESLEY, B.; ADEYIGA, O.; SMITH, D. M.; DA-SILVA, A.; RAJGURU, S. Alcohol modulates cytokine secretion and synthesis in human fetus: an in vivo and in vitro study. **Alcohol (Fayetteville, N.Y.)**, v. 21, n. 3, p. 207–213, 2000. DOI: 10.1016 / s0741-8329 (00) 00076-8.

BOWEN, J. M.; CHAMLEY, L.; MITCHELL, M. D.; KEELAN, J. A. Cytokines of the Placenta and Extra-placental Membranes: Biosynthesis, Secretion and Roles in Establishment of Pregnancy in Women. **Placenta**, v. 23, n. 4, p. 239–256, 2002. DOI: 10.1053 / plac.2001.0781.

BURD, L.; ROBERTS, D.; OLSON, M.; ODENDAAL, H. Ethanol and the placenta: A review. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 20, n. 5, p. 361–375, 2007. DOI: 10.1080 / 14767050701298365.

BURTON, G.; KAUFMANN, P.; HUPPERTZ, B. **Anatomy and Genesis of the Placenta**. 2006. DOI: 10.1016/B978-012515400-0/50010-5.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. What is the placenta? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 4, p. S6.e1-S6.e4, 2015. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.050.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E.; CHARNOCK-JONES, D. Stephen. The influence of the intrauterine environment on human placental development. **International Journal of Developmental Biology**, v. 54, n. 2–3, p. 303–311, 2010. DOI: 10.1387/ijdb.082764gb.

CA, D. The IL-1 family and inflammatory diseases. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 20, n. 5 Suppl, 2002. PMID: **14989423**

CEDERBAUM, A. I.; LU, Y.; WU, D. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. **Archives of Toxicology**, v. 83, n. 6, p. 519–548, 2009. DOI: 10.1007 / s00204-009-0432-0.

CHAZERON, I.; LLOSCA, P.; VENDITTELLI, F.; BOUSSIRON, D.; SAPIN, V.; COUDORE, F.; LEMERY, D. Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 5, p. 868–873, 2008. DOI: 10.1111 / j.1530-0277.2008.00646.x.

COHEN, M. C.; COHEN, S. Cytokine function: a study in biologic diversity. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 105, n. 5, p. 589–598, 1996. DOI: 10.1093 / ajcp / 105.5.589.

COLL, T. A.; CHAUFAN, G.; PÉREZ-TIRO, L. G.; VENTUREIRA, M. R.; RIOS DE MOLINA, M. C.; CEBRAL, E. Cellular and molecular oxidative stress-related effects in uterine myometrial and trophoblast-decidual tissues after perigestational alcohol intake up to early mouse organogenesis. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 440, n. 1–2, p. 89–104, 2018. DOI: 10.1007 / s11010-017-3158-y.

COLVIN, L. PAYNE, J.; PARSONS, D.; KURINCZUK, J.; BOWER, C. Alcohol consumption during pregnancy in nonindigenous west Australian women. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 2, p. 276–284, 2007. DOI: 10.1111 / j.1530-0277.2006.00303.x.

COSTA, H. DE P. F. Ações do álcool sobre o feto. **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido**. 2. ed. Sociedade de Pediatria de São Paulo: [s.n.]. p. 53–64, 2017.

CREWS, F. T.; BECHARA, R.; BROWN, L. A.; GUIDOT, D. M.; MANDREKAR, P.; OAK, S.; ZOU, J. Cytokines and alcohol. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 4, p. 720-730, 2006. DOI: 10.1111 / j.1530-0277.2006.00084.x.

CREWS, F. T.; VETRENO, R. P. Addiction, adolescence, and innate immune gene induction. *Front. Psychiatry*. 2011. DOI: 10.3389/fpsy. 2011.00019.

DE CLERCQ, K.; LOPEZ-TELLO, J.; VRIENS, J.; SFERRUZZI-PERRI, A. N. Double-label immunohistochemistry to assess labyrinth structure of the mouse placenta with stereology. **Placenta**, v. 94, p. 44–47, 2020. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.03.014.

DEJONG, K.; OLYAEI, A.; LO, J. O. Alcohol Use in Pregnancy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 62, n. 1, p. 142–155, 2019. DOI: 10.1016 / j.placenta.2020.03.014.

FLOYD, R. L.; SIDHU, J. S. Monitoring prenatal alcohol exposure. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**, v. 127C, n. 1, p. 3–9, 2004. DOI:10.1002 / ajmg.c.30010.

GANDHI, N. A.; BENNETT, B.; GRAHAM, N.; PIROZZI, G.; STAHL, N.; YANCOPOULOS, G. D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 1, p. 35–50, 2016. DOI: 10.1038 / nrd4624.

GORN, S.; MENDOZA, R. M.; SAINZ, T. M.; ICAZA, M. M. E.; GUIOUT, R. E. Riesgos asociados al consumo de alcohol durante el embarazo en mujeres alcohólicas de la Ciudad de México. **Salud mental**, v. 30, n. 1, p. 31–38, 2007.

GOYAL, P.; BRUNNERT, D.; EHRHATRD, J.; BREDOW, M.; PICCENINI, S.; ZYGMUNT, M. Cytokine IL-6 secretion by trophoblasts regulated via sphingosine-1-phosphate receptor 2 involving Rho/Rho-kinase and Rac1 signaling pathways. **Molecular Human Reproduction**, v. 19, n. 8, p. 528–538, 2013. DOI:10.1093 / molehr / gat023.

HIRANO, T.; YASUKAWA, K.; HARADA, H.; TAGA, T.; WATANABE, Y.; MATSUDA, T.; KASHIWAMURA, S.; NAKAJIMA, K.; KOYAMA, K.; IWAMATSU, A. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. **Nature**, v. 324, n. 6092, p. 73–76, 1986. DOI:10.1038 / 324073 a 0.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13. ed. Rio de Janeiro, p. 441, 2017. DOI: 10.4049 / jimmunol.175.6.3463.

KAY, H. H.; GRINDLE, K. M.; MAGNESS, R. R. Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide availability in the human placental villi: a possible mechanism of toxicity. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 182, n. 3, p. 682–688, mar. 2000. DOI: 10.1067 / mob.2000.104201.

KRISTJANSON, A.; WILSNACK, S. C.; ZVARTAU, E. TSOY, M.; NOVIKOV, B. Alcohol Use in Pregnant and Nonpregnant Russian Women. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 2, p. 299–307, 2007. DOI: 10.1111 / j.1530-0277.2006.00315.x.

KROEFF, L. R.; MENGUE, S. S.; SCIMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; FAVARETTO, A. L.F.; NUCCI, L. B. Correlates of smoking in pregnant women in six Brazilian cities. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 261–267, 2004. DOI: 10.1590/S0034-89102004000200016.

LECUYER, M.; LAQUERRIERE, A.; BEKRI, S.; LESUEUR, C.; TAMDANI, Y.; JEGOU, S.; UGUEN, A.; MARCORELLES, P.; MARRET, S.; GONZALEZ, B. J. PLGF, a placental marker of fetal brain defects after in utero alcohol exposure. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 5, 6, 2017. DOI: 10.1186 / s40478-017-0444-6.

MA, X.; XU, L.-J.; WANG, J.; XIAN, M.-M.; LIU, M. Association of IL-1 β and IL-6 gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in a Chinese Han population. **International Journal of Immunogenetics**, v. 39, n. 1, p. 15–19, 2012. DOI: 10.1111 / j.1744-313X.2011.01049.x.

MCCLAIN, C. J.; BARVE, S.; DEACIUC, I.; KUGELMAS, M.; HILL, D. Cytokines in alcoholic liver disease. **Semin Liver Dis**. v. 19, n. 2., p. 205-219, 1999. DOI: 10.1055 / s-2007-1007110.

MEHAFFEY, E.; MAJID, D. S. A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 313, n. 4, p. F1005–F1008, 2017. DOI: 10.1152 / ajprenal.00535.2016.

MEIER-TACKMANN, D.; KORENKE, G. C.; AGARWAL, D. P.; GOEDDE, H. W. Human placental aldehyde dehydrogenase. Subcellular distribution and properties. **Enzyme**, v. 33, n. 3, p. 153–161, 1985. DOI: 10.1159 / 000469425

MODI, W. S.; MASUDA, A.; YAMADA, M.; OPPENHEIM, J. J.; MATSUSHIMA, K.; O'BRIEN, S. J. Chromosomal localization of the human interleukin 1 α (IL-1 α) gene. **Genomics**, v. 2, n. 4, p. 310–314, 1988. DOI: 10.1016 / 0888-7543 (88) 90019-5.

ODENDAAL, H. J.; GEERTS, L.; NEL, D. G.; BRINK, L. T.; HITCHCOOK, E.; GROENEWALD, C. A. Effects of alcohol, cigarettes, methamphetamine and marijuana exposure during pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein levels at 20-24 weeks' gestation. **Journal of Pediatrics & Neonatal Care**, v. Volume 8, n. Issue 1, 2018. PMID: 31106259.

PANTHAM, P.; AYE, I. L. M. H.; POWELL, T. L. Inflammation in Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus. **Placenta**, v. 36, n. 7, p. 709–715, 2015. DOI: 10.1016 / j.placenta.2015.04.006.

PASCUAL, M.; MONTESINOS, J.; GUERRI, C. Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking. **Journal of Neuroscience Research**, v. 96, n. 5, p. 765–780, 2018. DOI: 10.1002/jnr.24203.

PATEL, R. R.; KHOM, S.; STEINMAN, M. Q.; VARODAYAN, F. P.; KIOSSES, W. B.; HEDGES, D. M.; ROBERTO, M. IL-1 β expression is increased and regulates GABA transmission following chronic ethanol in mouse central amygdala. **Brain Behav Immun**. v. 75, p. 208-219, 2019. DOI: 10.1016 / j.bbi.2018.10.009.

PAULA, T. D. M. D. Alterações estruturais placentárias e do desenvolvimento fetal decorrentes do consumo crônico de cafeína durante a gestação em camundongos. DISSERTAÇÃO—BELO HORIZONTE: UFMG, 2017.

POPOVA, S.; LANGE, S.; PROBST, C.; GMEL, G.; REHM, J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 3, p. e290–e299, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9).

PRINS, J. R.; GOMEZ-LOPEZ, N.; ROBERTSON, S. A. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 95, n. 1–2, p. 1–14, 2012. DOI: 10.1016 / j.jri.2012.05.004.

RIDER, P.; CARMÍ, Y.; VORONOV, E.; APTE, R. N. Interleukin-1 α . **Seminars in Immunology**, v. 25, n. 6, p. 430–438, 15, 2013. DOI: 10.1016 / j.smim.2013.10.005

ROMANOWSKA-PRÓCHNICKA, K.; FELIS-GIEMZA, A.; OLESINSKA, M.; WOJDASIEWICZ, P.; PARADOWSKA-GORYCKA, A.; SZUKIEWICZ, D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, 2021. DOI: [10.3390/ijms22062922](https://doi.org/10.3390/ijms22062922).

ROSE-JOHN, S. Interleukin-6 Family Cytokines. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 2, p. a028415, 2018. DOI: 10.1101 / cshperspect.a028415.

SONMEZ, M.; INCE, H. Y.; YALCI, O.; AJDZANOVIC, V.; SPASOJEVIC, I.; MEISELMAN, H. J.; BASKURT, O. K. The Effect of Alcohols on Red Blood Cell Mechanical Properties and Membrane Fluidity Depends on Their Molecular Size. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, 2013. DOI: 10.1371 / journal.pone.0076579.

SZABO, G.; SAHA, B. Alcohol's Effect on Host Defense. **Alcohol Research : Current Reviews**, v. 37, n. 2, p. 159–170, 2015. PMID: 26695755.

THORNBURG, K. L.; MARSHALL, N. THE PLACENTA IS THE CENTER OF THE CHRONIC DISEASE UNIVERSE. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 213, n. 4 0, p. S14–S20, 2015. DOI: 10.1016 / j.ajog.2015.08.030.

TURCO, M. Y.; MOFFETT, A. Development of the human placenta. **Development (Cambridge)**, v. 146, n. 22, p. 1–14, 2019. DOI: 10.1242/dev.163428.

WOJDASIEWICZ, P.; PONIATOWSKI, Ł. A.; SZUKIEWICZ, D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. e561459, 2014. DOI: 10.1155 / 2014/561459.

WOODING, F. P.; BURTON, G. J. Comparative Placentation. structures, functions and evolution. Berlin (Germany): **Springer**; 2008. DOI: 10.1007 / 978-3-540-78797-6.

RELAÇÃO ENTRE GÊNERO E ESTRESSE EM HIPERTENSOS DE PAULO AFONSO, BA

Data de aceite: 01/09/2021

Sabrina Canonici Macário de Carvalho

Pós-graduanda, Universidade Federal do Vale do São Francisco -(UNIVASF)
Petrolina, PE
<https://orcid.org/0000-0001-9142-6370>

Adriana Gradela

Colegiado de Medicina Veterinária (CMVET),
Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)
Petrolina - PE
<http://orcid.org/0000-0001-5560-6171>

Patrícia Avello Nicola

Colegiado de Biologia, Universidade Federal do Vale do São Francisco -(UNIVASF)
Petrolina, PE
<https://orcid.org/0000-0002-3562-6295>

RESUMO: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é bastante frequente e o principal fator de risco para complicações mais graves. O estresse pode contribuir para seu aumento ou falta de controle. O objetivo foi avaliar a percepção de estresse no ambiente doméstico e de trabalho; do estresse emocional e a dificuldade de controlá-lo em pacientes com HAS na cidade de Paulo Afonso, BA. Estudo quantitativo cujos critérios de inclusão foram ambos os sexos; idade \geq a 20 anos; residência na área urbana; diagnóstico de HAS (Pura) ou associada a outras comorbidades há pelo menos seis meses e cadastro no HiperDia. Compreendeu 60 pacientes acompanhados de 30 de maio a 30 de junho de 2019. Dados foram

coletados através de entrevista semiestruturada, gravada em áudio e aplicada individualmente, garantindo o sigilo das informações, e analisados pelo teste de Qui-quadrado e teste exato de Fisher. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univasf (protocolo nº 3.350.003). Dos participantes, 23,3% eram homens de 51 a 87 anos e 76,7% mulheres de 23 a 80 anos, sendo a maioria ativos no mercado de trabalho (64,3% vs 60,9%, homens e mulheres, respectivamente) e da Classe C2. Foi observada associação ($p < .001$) entre o gênero feminino e viver ou trabalhar em local estressante (76%); presença de estresse emocional (76%) e dificuldade para controlar o estresse (76%). O gênero masculino foi associado ($p < .001$) com não viver ou trabalhar em local estressante (84%); não percepção do estresse emocional (92%) e não dificuldade de controlá-lo (92%). Conclui-se pelos resultados que as mulheres sentem mais o estresse que os homens devido à sobrecarga de trabalho causada pela multiplicidade de papéis que desempenham conciliando afazeres domésticos, atividade produtiva e reprodutiva, enquanto os homens apresentam menos dificuldade de controlar o estresse devido ao condicionamento cultural e social.

PALAVRAS-CHAVE: Estresse psicológico; Estresse laboral; Percepção; HiperDia.

RELATIONSHIP BETWEEN GENDER AND STRESS IN HYPERTENSIVE PEOPLE FROM PAULO AFONSO, BA

ABSTRACT: Systemic arterial hypertension (SAH) is quite frequent and the main risk factor

for more serious complications. The stress can contribute to its increase or lack of control. The objective was to evaluate the perception of stress in the home and work environments; of emotional stress and the difficulty to control it in patients with SAH in the city of Paulo Afonso, BA. Quantitative study whose inclusion criteria were both genders; age > 20 years; residence in the urban area; diagnosis of SAH (Pure) or associated with other comorbidities for at least six months and registration in HiperDia. It comprised 60 patients followed from May 30 to June 30, 2019. Data were collected through semi-structured interviews, recorded in audio and applied individually, ensuring the confidentiality of information, and analyzed using the Chi-square test and Fisher's exact test. This study was approved by the Research Ethics Committee of Univasf (protocol nº 3.350.003). Of the participants, 23.3% were men aged 51 to 87 years and 76.7% women aged 23 to 80 years, the majority being active in the labor market (64.3% vs 60.9%, men and women, respectively) and Class C2. An association ($p < .001$) was observed between the female gender and living or working in a stressful place (76%); presence of emotional stress (76%) and difficulty in controlling stress (76%). Male gender was associated ($p < .001$) with not living or working in a stressful place (84%); no perception of emotional stress (92%) and no difficulty in controlling it (92%). It is concluded from the results that women feel more stress than men due to the work overload caused by the multiplicity of roles they play in reconciling housework, productive and reproductive activities, while men have less difficulty in controlling stress due to cultural conditioning and social.

KEYWORDS: Psychological stress; Work stress; Perception; HiperDay.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), considerada um problema de saúde pública devido a sua elevada prevalência e dificuldade de controle, é um dos mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares (Santos & Moreira 2012). Pelo menos 600 milhões de pessoas são hipertensas em todo o mundo, o que eleva os custos nos sistemas de saúde do mundo todo (WHO 2018).

No Brasil em torno de 23,3 % de toda a população apresenta HAS (Brasil 2011). Os portadores tem ocorrido em faixas cada mais jovens da população, de forma que, 4% das da população com idade inferior a 18 anos é estimada como portadora, variando a prevalência da doença nessa faixa etária de 2-13% (Brasil 2006).

Pereira et al. (2019) apontam a influência do meio no estilo de vida adotado pelas pessoas e ressaltam que, ter hábitos saudáveis não é apenas uma escolha individual, mas também uma questão de oportunidade. Nota-se que é cada vez mais difícil o sujeito fazer escolhas saudáveis, pois a urbanização e a globalização, a exposição e oferta de alimentos industrializados e a busca pela comodidade, tem aumentado a exposição da população a condições não saudáveis e riscos de adoecimento e, conseqüentemente, de HAS (Garcia 2003).

Por isto, os índices de HAS nas diferentes regiões do país trazem as relações entre alimentação, hábitos, atividades físicas, obesidade, uso de bebidas alcoólicas além da cultura e miscigenação, entre outros fatores (Falcão et al. 2018).

Lessa (2001) observou que a HAS tem prevalência superior a 25%, sendo sua maioria do gênero feminino em função da influência dos fatores comportamentais e da incidência do estresse, tabagismo e obesidade. Enquanto Santos et al. (2014) destacam também o papel do autocuidado como fator determinante no processo saúde–doença, pois sua ausência contribui para o agravamento e aumento dos índices alarmantes de doenças crônicas no país.

Em decorrência do exposto, objetivou-se avaliar a percepção do estresse nos ambientes doméstico e laboral; de estresse emocional e a dificuldade de controlá-lo em pacientes com HAS no município de Paulo Afonso, BA.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado sob os preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil 2012) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Vale do São Francisco (parecer consubstanciado nº 3.350.003).

Trata-se de um estudo quantitativo desenvolvido em Paulo Afonso, BA, localizado na microrregião de Paulo Afonso e mesorregião do Vale São-Franciscano da Bahia (Latitude: -9.43847, Longitude: -9,4061 e longitude -38,2164). O município possui uma área de 1.700,40 km²; população de 101.757 habitantes (IBGE 2018) e IDHM calculado em 2010 de 0,674 (PNUD 2010).

Os critérios de inclusão foram ambos os sexos; idade \geq a 20 anos; residência na área urbana; diagnóstico de HAS (Pura) ou associada a outras comorbidades há pelo menos seis meses e cadastro no HiperDia.

A população amostral compreendeu 60 pacientes em acompanhamento em três Unidades Básicas de Saúde (20 por unidade), no período de 30 de maio a 30 de junho de 2019.

Os dados foram coletados através de entrevista semiestruturada, gravada em áudio e aplicada individualmente em sala separada para garantir o sigilo das informações no dia do acompanhamento do Hiperdia. Variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences versão 15.0 para Windows e Excel. Para verificar a associação entre as variáveis utilizou-se o teste exato de Fisher.

As unidades foram escolhidas considerando a distribuição de classes socioeconômicas segundo a renda média domiciliar conforme a Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas (ABEP 2016) (Quadro 1) para que fossem obtidas informações em todos os estratos socioeconômicos. Assim, a UBS Perpétuo Socorro (UBS-1) atendia 7.311 pessoas das classes A, B e C; a UBS Nossa Senhora de Fátima (UBS-2) 4.756 pessoas das classes B e C compreendendo a área adstrita do Centro de Paulo Afonso e a UBS Santa Inês (UBS-3) 4.500 pessoas das classes D e E do bairro Benone Resende, na

periferia, mais uma área descoberta de 5.698 pessoas.

Classe Econômica	Renda Domiciliar Média
A	20.888
B	9.254
B2	4.852
C1	2.705
C2	1.625
D e E	768

Quadro 1 - Critérios de classificação socioeconômica dos pacientes.

Fonte: Adaptada tabela ABEP (2016).

Os dados foram coletados através de uma entrevista semiestruturada, utilizando-se um questionário. Todas as entrevistas foram gravadas em áudio e aplicadas individualmente em uma sala separada garantindo o sigilo das informações no dia do acompanhamento do Hiperdia. A participação dos pacientes era voluntária, mediante a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após receber as informações sobre os objetivos da pesquisa e a garantia de sigilo sobre a fonte de informação. Além disso, após a análise das respostas, as gravações foram descartadas.

Variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences versão 15.0 para Windows e Excel. Para verificar a associação entre as variáveis utilizou-se o teste exato de Fisher.

RESULTADOS

Em relação a variável gênero observou-se que 23,3% dos entrevistados eram homens e 76,7% mulheres, dos quais 1,7% eram da Classe B2; 6,7% da Classe C1; 58,3% da Classe C2 e 33,3% da Classe D-E.

A Figura 1 exibe a distribuição dos pacientes hipertensos por faixa etária dentro de cada gênero. A idade dos homens variou de 51 a 87 anos e das mulheres de 23 a 80 anos, sendo ambos, em sua maioria, ativos no mercado de trabalho (64,3% vs 60,9%, homens e mulheres, respectivamente). Até os 60 anos a prevalência de hipertensos foi de 1,7% no gênero masculino e de 35,0% no gênero feminino e após os 61 anos de 21,7% e 41,7%, respectivamente.

Foi observada associação ($p < .001$) entre o gênero feminino e viver ou trabalhar em local estressante (76%); presença de estresse emocional (76%) e dificuldade para controlar o estresse (76%). No gênero masculino houve associação ($p < .001$) entre o gênero masculino e não viver ou trabalhar em local estressante (84%); não percepção do estresse emocional (92%) e não dificuldade de controlá-lo (92%) (Figura 2).

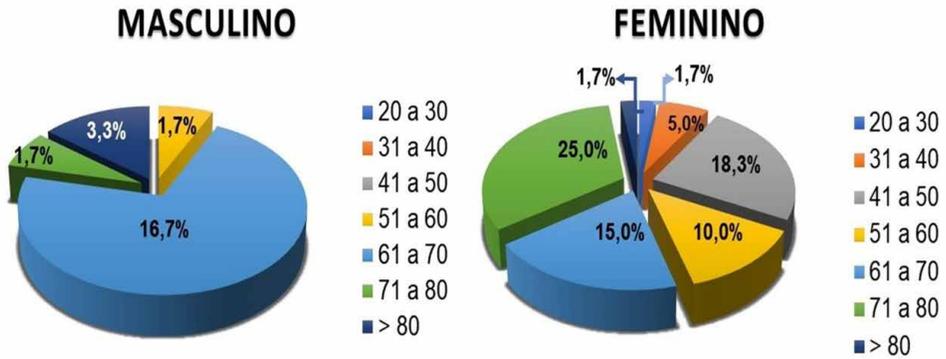


Figura 1- Distribuição por faixa etária dentro de cada gênero dos pacientes com HAS no período de 30 de maio a 30 de junho de 2019 em Paulo Afonso, BA.

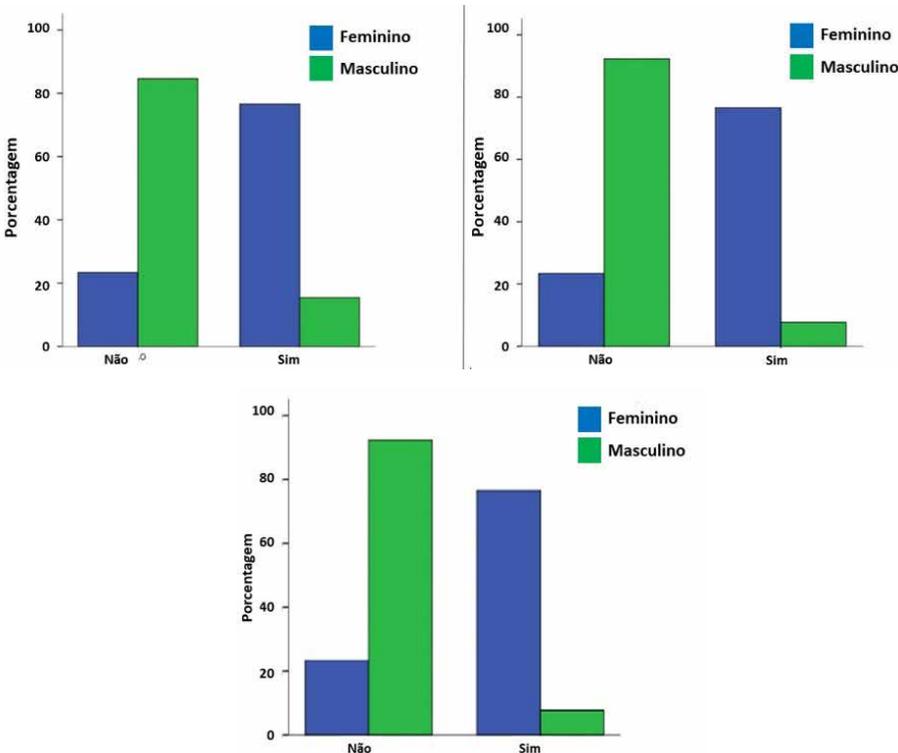


Figura 2 -Relação entre a variável gênero e a percepção de estresse em pacientes hipertensos de Paulo Afonso, BA. Em A: estresse nos ambientes doméstico e laboral; B: estresse emocional; C: dificuldade de controlar o estresse.

DISCUSSÃO

A maior prevalência de hipertensão no gênero feminino concordou com a literatura (Brito et al. 2008; Dourado et al. 2011; Souza et al. 2014; Radovanovic et al. 2014),

discordando de Pereira et al. (2009) que observaram prevalências de 35,8% e 30% no Brasil, gêneros masculino e feminino, respectivamente; em de 37,8% e 32,1%, respectivamente, em outros países. Acredita-se que a maior prevalência em mulheres ocorreu devido à maior percepção das doenças e a maior frequência com elas buscam acompanhamentos médicos, principalmente os de rotina (Castro et al. 2019), o que aumenta a probabilidade de diagnóstico de doenças crônicas como a hipertensão arterial (Castro et al. 2019, Villela et al. 2018, Sousa et al. 2019). Também contribuíram a maior adesão ao tratamento (Cruz et al. 2019, Sousa et al. 2019) e o maior comprometimento com o controle da doença (Zdrojewski et al. 2016, Sousa et al. 2019) que as mulheres exibem.

Ao se analisar as variáveis hipertensão e idade, obteve-se maior prevalência de hipertensão no gênero feminino em todas as faixas etárias, exceto após os 80 anos. A maior prevalência de hipertensão em mulheres em idade reprodutiva discordou de trabalhos anteriores (Harvey et al. 2015, Zdrojewski et al. 2016, Sousa et al. 2019) e poderia estar associada ao uso de contraceptivos orais (Di Giosia et al. 2018). Por outro lado, após a menopausa a hipertensão feminina está relacionada à perda do efeito protetor do estrogênio sobre a rigidez arterial (Harvey et al. 2015, Di Giosia et al. 2018). A maior prevalência de hipertensão no gênero masculino após os 80 anos distoou da literatura (Zdrojewski et al. 2016).

A maioria dos pacientes hipertensos pertencia a classe econômica C2 como descrito por Dourado et al. (2011), divergindo de estudos que observaram a classe D-E como a mais prevalente (Oliveira et al. 2013, Radovanovic et al. 2014, Castro *et al.* 2019). Estes resultados confirmaram as observações de Malta et al. (2011) de que as classes mais abastadas não buscam os serviços públicos de saúde para acompanhamento da HAS e reafirmaram a relação entre as desigualdades sociais e os determinantes de saúde.

A alta prevalência de estresse entre os hipertensos de Paulo Afonso é condizente com a literatura, que descreve relação positiva entre níveis elevados de estresse e elevação dos níveis de pressão arterial (Guimont et al. 2006, Gasperin et al. 2009, Alves et al. 2009). Isto ocorre porque os comportamentos e sentimentos vivenciados por portadores de HAS podem gerar descontrole emocional e servir de gatilho disparador para descontroles pressóricos e picos hipertensivos (Almeida et al. 2013, Firmo et al. 2019, Pereira et al. 2019).

A associação entre o gênero feminino e a percepção de estresse emocional e laboral ajudou a explicar a maior prevalência de hipertensão neste gênero. Este achado concordou com Sadir et al. (2010) e Rinaldi (2007) discordando de outros que observaram associação direta entre estresse no trabalho e níveis de pressão arterial sistólica e/ou diastólica entre homens, mas não entre mulheres (Brisson 2000, Belkic et al. 2004, Ohlin et al. 2007, Yu et al. 2008).

Acredita-se que as diferenças na percepção do estresse no ambiente de trabalho observadas entre os gêneros masculino (menor percepção) e feminino (maior percepção)

tenham sido devidas a forma como cada gênero interpreta as situações estressoras, pois este tipo de estresse apresenta maior relação com as variáveis que envolvem a percepção do que com as variáveis mais concretas como remuneração, idade, tempo de serviço e carga horária (Plácido & Aguiar 2018).

O tipo de trabalho, com maior ou menor desgaste, também parece não influenciar o nível de estresse, tanto que Alves (2004) observou que a chance de desenvolver HAS não era associada com menor controle no trabalho ou com trabalhos com alto desgaste (maior demanda e menor controle) e era 35% maior entre mulheres com trabalhos passivos. Fatores estressantes no ambiente de trabalho como preconceitos, como o de que contratar mulheres ser mais caro que homens, e as desigualdades, como diferenças entre cargos e salários pró homens (Garcia & Conforto, 2012) também contribuem para que a percepção do estresse no ambiente de trabalho seja mais frequente nas mulheres.

O maior nível de estresse psicológico observado no gênero feminino corroborou com a literatura que inclui as mulheres entre os grupos mais vulneráveis ao estresse (Peres et al. 2008, Sparrenberger et al. 2003, Lessmann et al. 2011) e ao desenvolvimento de patologias decorrentes de sua exposição prolongada (Peres et al. 2008). Entre as causas estariam o maior número de demandas sociais a que elas estão expostas, tendo que se dividir entre as responsabilidades familiares e profissionais, papel de mãe, esposa e/ou avó, convívio com doenças e problemas familiares (Lipp 2004). Isto porque a sobrecarga causada pela multiplicidade de papéis e a dificuldade de conciliação entre eles podem gerar descontrole emocional e funcionar como um fator gerador da HAS (Bruschini 2006, Calais et al. 2007, Neuber *et al.*, 2007, Sadir et al. 2010).

Acredita-se que a dificuldade das mulheres para controlar o estresse seja devida a uma somatória de fatores, como condicionamento cultural, social, fisiologia, mudanças como as de estado civil e as hormonais e a personalidade, que alteram sua fisiologia e colaboram para que elas fiquem sujeitas a um estresse de longa duração (Calais et al. 2003, Neuber et al. 2007).

CONCLUSÃO

Conclui-se pelos resultados que as mulheres sentem mais o estresse que os homens devido à sobrecarga de trabalho causada pela multiplicidade de papéis que desempenham conciliando afazeres domésticos, atividade produtiva e reprodutiva, enquanto os homens apresentam menos dificuldade de controlar o estresse devido ao condicionamento cultural e social.

REFERÊNCIAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. *Critério de Classificação Econômica Brasil*. 2016. Disponível: www.abep.org/novo/Utils/Genenat.aspx?Id=197. Acesso em: 03 jun. 2018.

Almeida G.B.S., Paz E.P.A. & Da Silva G.A. Representações sociais de portadores de hipertensão arterial sobre a doença: o discurso do sujeito coletivo. *REME rev. min. Enferm.*, v.17, n.1, p. 46-53, 2013.

Alves M.G.M., Chor D., Faerstein E., Werneck G.L. & Lopes C.S. Job strain and hypertension in women: Estudo Pró-Saúde (ProHealth Study). *Rev. saúde pública*, v.43, n.5, p.1-4, 2009.

Alves M.G.M. *Pressão no trabalho: estresse no trabalho e hipertensão arterial em mulheres no estudo pró-saúde*. 2004, 259f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

Brasil. Ministério da Saúde. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvsmms/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 10 maio 2021.

_____. Ministério da Saúde. [Internet]. Hipertensão arterial atinge 23,3 % dos brasileiros. Brasília, DF; 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Atenção Básica* n° 15. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF; 2006.

Belkic K.L., Landsbergis P.A., Schnall P.L. & Baker D. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? *Scand. J. Work Environ. Health.*, v.30, n.2, p.85-128, 2004.

Brisson C. Women, work and cardiovascular disease. *Occup. Med. State Art. Rev.*, v.15, n.1, p.49-57, 2000.

Brito D.M.S., T.L. Araújo T.L., Galvão M.T.G., Moreira T.M.M. & Lopes M.V.O. Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. *Cad. Saúde Pública*, v.24, n.4, p.933-40, 2008.

Bruschini C. Trabalho doméstico: inatividade econômica ou trabalho não remunerado? *Rev. Bras. Estud. Popul.*, v.23, n.2, p. 331-53, 2006.

Calais S.L., Andrade L.M.B., Lipp M.E.N. Stress entre calouros e veteranos de jornalismo. *Estud. Psicol.*, v.24, p.69-77, 2007.

Castro L.S., Pessoa É.V.M., Pessoa N.M., Siqueira H.D.S. et al. Perfil epidemiológico da hipertensão arterial sistêmica em uma população da zona urbana do Maranhão. *Rev. Eletrôn. Acervo Saúde*, v.18, n.e125, p.1-10, 2019.

Cruz L.G., Neves T.D. & Giotto A.C. Estratégias de educação em saúde, para a adesão ao tratamento de pacientes hipertensos, nas Unidades Básicas de Saúde, com menos uso de medicamentos e mais qualidade de vida. *Rev. JRG Est. Acad.*, v.2, n.4, 2019.

Di Giosia P., Giorgini P., Stamerra C.A., Petrarca M., Ferri C. & Sahebkar A. Gender Differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. *Curr. Atheroscler. Rep.*, v.20, n.3, p.13, 2018.

Dourado C.S., Macêdo-Costa K.N.F., Oliveira J.S., Leadebal O.D.C.P. & Silva G.R.F. Adesão ao tratamento de idosos com hipertensão em uma unidade básica de saúde de João Pessoa, Estado da Paraíba. *Acta sci., Health sci.*, v.33, n.1., p.9-17, 2011.

Falcão A.S., Carvalho e Silva M.G., Rodrigues Junior A.F., Moura S.R., Soares e Silva F.R., Sousa A.S.J., Silva E.S. & Carvalho I.L.N. Estilo de vida e adesão ao tratamento de hipertensão arterial sistêmica em homens idosos. *Rev. Bras. Promoç. Saúde*, v.31, n.2, p.1-10, 2018.

Firmo J.O.A., Peixoto S.V., Loyola Filho A.I., Souza-Júnior P.R.B., Andrade F.B., Lima-Costa M.F. & Mambrini J.V.M. Health behaviors and hypertension control: the results of ELISI-BRASIL. *Cad. Saúde Pública*, v.35, n.7, p.e00091018, 2019.

Garcia L.S. & Conforto E. A inserção feminina no mercado de trabalho urbano brasileiro e renda familiar. *Saúde debate*, v.36, n.95, p.523-32, 2012.

Garcia R.W.D. Reflexos da globalização na cultura alimentar: considerações sobre as mudanças na alimentação urbana. *Rev. Nutr.*, v.16, n.4, p.483-92, 2003.

Gasperin D., Netuveli G., Dias-Da-Costa J.S., Pattussi M.P. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad. Saúde Pública*, v.25, p.715-26, 2009.

Guimont C., Brisson C., Dagenais G.R., Milot A., Vézina M., Mâsse B., Moisan J., Laflamme N. & Blanchette C. Effects of job strain on blood pressure: a prospective study of male and female white-collar workers. *Am. J. Public Health*, v.96, p.1436-43, 2006.

Harvey R.E., Coffman K.E. & Miller V.M. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Int. J. Womens Health*, v.11, n.2, p.239-57, 2015.

IBGE. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE [on-line]*. 2018. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ba/paulo-afonso.html>.

_____. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE [on-line]*. 2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indicisociedade/2009/indicisociedade.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2020.

Lessmann J.C., Silva D.M.G.V. & Nassar S.M. Estresse em mulheres com Diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Bras. Enferm.*, v.64, n.3, p.451-6, 2011.

Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.8, p.383-92, 2001.

Lima Jr. E. & Lima Neto E. Hipertensão arterial: aspectos comportamentais – Estresse e migração Hypertension: behavior aspects – Stress and migration. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.17, n.4, p.210-25, 2010

Lipp M.E.N. *Stress no Brasil: pesquisas avançadas*. Campinas: Papyrus; 2004.

Malta D., Moraes Neto O. & Silva Junior J. Apresentação do plano de ações estratégicas parágrafo o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol. serv. saúde*, v. 20, n. 4, p. 425-38, 2011.

Neuber L.M.B., Neme C.M.B., Rodrigues J.R.P., Pessoa E.C., Kamiya C.P., Véspoli H.M. & Uemura G. Aspectos psicossociais e afetivo-conjugais em mulheres com e sem câncer da mama. *Rev. Bras. Mastologia*, v.17, p.156-62, 2007.

Ohlin B., Berglund G., Nilsson P.M. & Melander O. Job strain, decision latitude and alpha 2B-adrenergic receptor polymorphism significantly interact, and associate with higher blood pressures in men. *J. Hypertens.*, v.25, n.8, p.1613-9, 2007.

Oliveira, J.N., Bezerra W.O., Lima I.C.S., Silva L.D.C. & Silva M.E.D.C. O idoso que vive com hipertensão arterial: percepção sobre a terapia medicamentosa. *Rev. Interdisci.*, v.6, n.3, p.132-42, 2013.

Pereira N.P.A., Lanza F.M. & Viegas S.M.F. Vidas em tratamento para Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus: sentimentos e comportamentos. *Rev. Bras. Enferm.*, v.72, n.1, p.102-10, 2019.

Pereira M., Lunet N., Azevedo A. & Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J. Hypertens.*, v.27, n.5, p.963-75, 2009.

Peres D.S., Franco L.J. & Santos M.A. Los sentimientos de las mujeres después del diagnóstico de diabetes tipo 2. *Rev. Latino-Am. Enf.*, v.16, n.1, p.1-9, 2008.

Plácido I.P. & Aguiar C.V.N. Estresse ocupacional em mulheres trabalhadoras: estudo de correlatos individuais, familiares e ocupacionais. *Rev. Psicol., Divers. Saúde*, v.7, n.3, p.414-22, 2018.

PNUD. *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013 (Com dados dos Censos 1991, 2000 e 2010)*. PNUD 2010. Disponível em <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>.

Radovanovic C.A.T., Santos L.A., Carvalho M.D.B. & Marcon S.S. Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. *Rev. latinoam. enferm.*, v.22, n.4., p.547-53, 2014.

Rinaldi A. *OMS coloca o estresse ocupacional como um fator social*. 2007. Disponível em: <http://www.fetecsp.org.br>. Acesso em: 16 jan. 2020.

Sadir, M.A., Bignotto, M.M. & Lipp, M.E.N. Stress e qualidade de vida: influência de algumas variáveis pessoais. *Paideia*, v.20, n.45, p.73-81, 2010.

Santos D.S., Tenório E.A., Brêda M.Z. & Mishima S.M. Processo saúde/doença e estratégia de saúde da família: o olhar do usuário. *Rev. latinoam. enferm.*, v.22, n.6., p.918-25, 2014.

Santos J.C. & Moreira T.M.M. Fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma regional sanitária do nordeste brasileiro. *Rev. Esc. Enferm. USP*, v.46, n.5, p.1125-32, 2012.

Sousa A.L.L., Batista S.R., Sousa A.C., Pacheco J.A.S., Vitorino P.V.O. & Pagotto V. Prevalência, tratamento e controle da hipertensão arterial em idosos de uma capital brasileira. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.112, n.3, p.271-78, 2019.

Souza C.S., Stein A.T., Bastos G.A.N. & Pellanda L.C. Controle da Pressão Arterial em Hipertensos do Programa Hiperdia: Estudo de Base Territorial. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.102, n.6, p.571-78, 2014.

Sparrenberger F., Santos I. & Lima R.C. Epidemiology of psychological distress: a population-based cross-sectional study. *Rev. saúde pública*, v.37, p.434-9, 2003.

Villela P.B., Klein C.H. & Oliveira G.M.M. Cerebrovascular and hypertensive diseases as multiple causes of death in Brazil from 2004 to 2013. *Public Health*, v.161, p.36-42, 2018.

Yu S.F., Zhou W.H., Jiang K.Y., Gu G.Z. & Wang S. Job stress, gene polymorphism of beta2-AR, and prevalence of hypertension. *Biomed. Environ. Sci.*, v.21, n.3, p.239-46, 2008.

WHO. World Health Organization. *Regional Strategy and Action Plan for an Integrated Approach to the Prevention and Control of Chronic Diseases*. Washington: [s.n], 2018.

Zdrojewski T., Wizner B., Więcek A., Ślusarczyk P., Chudek J., Mossakowska M., Bandosz et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J. Hypertens.*, v.34, n.3, p.532-8, 2016.

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM DIFERENTES MODALIDADES EM PREMATUROS: REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/08/2021

Brena Mirelly da Silva Vidal

Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU)
Recife-PE, Brasil

Andreza Tayonara Lins Melo

Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU)
Recife-PE, Brasil
ORCID: 0000-0002-2698-1949

Andreza de Lemos Bezerra

Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU)
Recife-PE, Brasil
ORCID: 0000-0002-4693-7486

RESUMO: **Introdução:** Recém-nascidos prematuros, frequentemente, apresentam distúrbios respiratórios que os levam a permanecerem em unidades de terapia intensiva, com necessidade de uso de suporte ventilatório não-invasivo que utiliza uma interface para aplicação de uma pressão positiva. Sabe-se que o aumento da pressão intratorácica pode levar a alterações na função cardiovascular, como redução do retorno venoso, da complacência dos ventrículos (o que diminui seu enchimento e, portanto, o volume de ejeção sistólico), ambos promovem a diminuição do débito cardíaco, podendo gerar repercussão negativa na perfusão tecidual. No entanto,

quando bem empregada, a VNI pode diminuir o consumo de oxigênio e melhorar a performance cardíaca **Objetivo:** Avaliar as repercussões hemodinâmicas decorrentes da ventilação não invasiva em prematuros. **Métodos:** Foram incluídos no presente estudo artigos científicos, estudos de revisão e ensaios clínicos, publicados nos últimos 15 anos nas bases de dados indexadas no PubMed/Medline, SciELO e Lilacs, utilizando as principais palavras-chave e seus respectivos descritores em inglês. **Resultados:** Foram encontrados 5 estudos relacionados à temática nos quais destacaram o uso da VNI em suas modalidades e suas repercussões hemodinâmicas em prematuros. **Resultados e Discussão;** Dentre os artigos excluídos pelo resumo: um usou como desfecho primário a variabilidade da frequência cardíaca em prematuros submetidos à ventilação não invasiva após a extubação; o outro avaliou o efeito da PEEP sobre o débito cardíaco em prematuros sob VM. O artigo excluído após leitura na íntegra utilizou a ventilação não invasiva apenas para terapia de expansão pulmonar, em que era aplicada por um curto período de tempo (10 minutos). **Considerações finais:** Diante dos cinco artigos, pode-se considerar que a aplicação da pressão positiva através de ventilação não invasiva não traz repercussões negativas para a função cardiovascular, com manutenção estável de pressão arterial, débito cardíaco direito e esquerdo, assim como fluxo de veia cava superior.

PALAVRAS-CHAVE: Prematuros; Fisioterapia; Ventilação não invasiva.

ABSTRACT: Introduction: Premature newborns often have respiratory disorders that lead them to remain in intensive care units, requiring the use of non-invasive ventilatory support that uses an interface to apply positive pressure. It is known that the increase in intrathoracic pressure can lead to changes in cardiovascular function, such as reduced venous return, ventricle compliance (which decreases their filling and, therefore, the systolic ejection volume), both of which promote a decrease in output heart, which can generate negative repercussions on tissue perfusion. However, when properly used, NIV can decrease oxygen consumption and improve cardiac performance **Objective:** To assess the hemodynamic repercussions of non-invasive ventilation in premature infants. **Methods:** Scientific articles, review studies and clinical trials, published in the last 15 years in databases indexed in PubMed/Medline, SciELO and Lilacs, using the main keywords and their respective descriptors in English, were included in this study. **Results:** There were found 5 studies related to the theme in which they highlighted the use of NIV in its modalities and its hemodynamic repercussions in preterm infants. **Results and discussion;** Among the articles excluded by the abstract: one used as the primary outcome heart rate variability in preterm infants undergoing noninvasive ventilation after extubation; the other evaluated the effect of PEEP on cardiac output in premature infants under MV. The article excluded after reading it in its entirety used noninvasive ventilation only for lung expansion therapy, in which it was applied for a short period of time (10 minutes). **Final considerations:** Considering the five articles, it can be considered that the application of positive pressure through non-invasive ventilation does not bring negative repercussions for cardiovascular function, with stable maintenance of blood pressure, right and left cardiac output, as well as vein flow upper armhole.

KEYWORDS: Infant, Premature; Physical Therapy Specialty; Noninvasive Ventilation.

INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida como nascimento antes da 37^a semana de idade gestacional (IG), apresenta prevalência elevada, mesmo em países desenvolvidos, segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (Silveira *et al.*, 2013). A população de recém-nascidos prematuros (RNPT) é mais susceptível a complicações respiratórias, às suas peculiaridades anatômicas e fisiológicas, predispondo-os a colapso alveolar e de vias aéreas, o que aumenta o trabalho respiratório e leva à fadiga muscular respiratória. (Michelin *et al.*, 2013; Silveira *et al.*, 2019).

Com base nas alterações respiratórias presentes nessa população, há maior necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), cuja permanência varia de acordo com a imaturidade do prematuro e a gravidade de suas alterações fisiológicas. (Cardoso *et al.*, 2003). Esses RNPT, especialmente, os prematuros extremos (IG < 30 semanas), apresentam necessidade de utilização de suporte ventilatório invasivo (Abreu-Pereira *et al.*, 2003), em que há necessidade de uma via aérea artificial. Contudo, a ventilação mecânica invasiva (VM) não é inócua e oferece riscos associados: ao procedimento da intubação orotraqueal (lesão da mucosa traqueal, cordas vocais e laringe); à lesão pulmonar induzida pela ventilação (um conjunto de alterações definidos

como atelectrauma, volutrauma, biotrauma, barotrauma e reotrauma) à ocorrência de infecção (pneumonia associada à ventilação).(Carvalho *et al.*, 2013; Reyburn *et al.*, 2012)

Atualmente, é preconizado o uso do suporte ventilatório não-invasivo, como uma forma mais segura de ventilar o prematuro na primeira semana de vida, evitando, desse modo, a lesão pulmonar e cerebral associada à ventilação mecânica (Abreu-Pereira *et al.*, 2018). Dentre as modalidades utilizadas para a ventilação não invasiva (VNI), é, frequentemente, utilizada a pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure* - CPAP). Nessa modalidade, é gerada uma pressão expiratória positiva final (*positive end expiratory pressure* – PEEP), que mantém a estabilidade alveolar, evitando o colapso e mantendo a capacidade residual funcional (CRF), o que melhora a troca gasosa; além de manter estabilidade de vias aéreas e impedir seu colapso durante o esforço inspiratório. (Gupta *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2016)

A vantagem desse suporte é a preservação da via aérea fisiológica, podendo ser aplicado através de diferentes dispositivos (ventilador, geradores de fluxo e selo d'água) e interfaces (máscara nasal e pronga nasal)(Carvalho *et al.*, 2003). Sabe-se que o aumento da pressão intratorácica, promovido pela aplicação da pressão positiva, pode levar alterações na função cardiovascular, que culminam com a redução do débito cardíaco, o que pode gerar repercussão negativa na perfusão tecidual. (Wall *et al.*, 2007) No entanto, quando bem empregada, a VNI pode diminuir o consumo de oxigênio e melhorar a performance cardíaca. (Manari *et al.*, 2017)

Considerando que a fisiologia cardíaca do prematuro é diferente do adulto, é importante investigar as repercussões relacionadas à aplicação da pressão positiva sobre a sua função cardiovascular, pois, por sua instabilidade respiratória esse perfil de pacientes é bastante dependente do uso de pressão positiva, sobretudo a PEEP, desde o nascimento para ajudar a gerar a CRF na transição fetal para a vida extrauterina e, principalmente nos primeiros 10 dias de vida, quando ainda está se estabelecendo sua CRF. (Hooper *et al.*, 2013)

Porém, ainda são escassos estudos que demonstrem as repercussões sobre o sistema cardiovascular associada à aplicação da pressão positiva através da ventilação não-invasiva, sobretudo acerca de valores seguros que possam ser utilizados. Diante disso, o presente estudo de revisão busca verificar as repercussões hemodinâmicas decorrentes da aplicação de pressão positiva, através de ventilação não invasiva, em prematuros.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, conduzida de setembro a novembro de 2019.

Para a captação de artigos, foram consultadas as bases de dados: MEDLINE/Pubmed, (SCIELO) e (Lilacs).

Foram utilizados os descritores, e seus similares em língua inglesa, de acordo, com os descritores em ciências da saúde (DECs), respectivamente: “premature”, “ventilação não invasiva”, “ventilação com pressão positiva intermitente”, “hemodinâmica”, “respiração com pressão positiva”. Assim como, os unitermos: “Efeitos”, “cardiovascular” “pressão positiva expiratória final” e seus respectivos cruzamentos.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos experimentais (ensaios clínicos, ensaios cruzados, quase experimentais, coorte, série de casos), que versassem sobre o tema proposto (repercussões hemodinâmicas da ventilação não invasiva em prematuros), publicados na íntegra, nos últimos 15 anos, sem restrição, linguística. As variáveis de desfecho consideradas para inclusão na presente revisão foram: repercussões hemodinâmicas representadas por alterações na função cardíaca (mensuradas através de ecocardiograma) e na pressão arterial sistêmica (avaliada de forma invasiva ou não invasiva).

Foram considerados critérios de exclusão: trabalhos apresentados apenas em forma de resumo/abstract, artigos publicados na íntegra, mas que fossem de relato de caso ou relato de experiência, os artigos que fugiram ao escopo desta revisão (população que não fosse prematura; efeitos cardiovasculares da ventilação mecânica invasiva), assim como revisões de literatura sobre este mesmo objeto de pesquisa. Artigos que utilizaram como desfecho a variabilidade da frequência cardíaca também foram excluídos, por se tratar de uma medida de avaliação da função de sistema nervoso autônomo.

Como trata-se de um tema restrito, e com uma população com peculiaridades fisiológicas, este estudo aborda uma breve explicação sobre o desenvolvimento cardiovascular e suas diferenças anátomo-fisiológicas no prematuro para melhor compreensão dos desfechos analisados na presente revisão.

Foi elaborado um fluxograma com as descrições dos processos de identificação e seleção dos artigos pesquisados, subdividido nos seguintes tópicos: identificação, seleção, elegibilidade e estudos incluídos (**Fluxograma 1**).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sequência de exclusão e seleção dos artigos está disposta no fluxograma 1. Não foram encontradas revisões de literatura que abordassem as alterações cardiovasculares decorrentes do uso da ventilação não invasiva como suporte em prematuros. Dos artigos excluídos pelo resumo: um usou como desfecho primário a variabilidade da frequência cardíaca em prematuros submetidos à ventilação não invasiva após a extubação; o outro avaliou o efeito da PEEP sobre o débito cardíaco em prematuros sob VM. O artigo excluído após leitura na íntegra utilizou a ventilação não invasiva apenas para terapia de expansão pulmonar, em que era aplicada por um curto período de tempo (10 minutos).

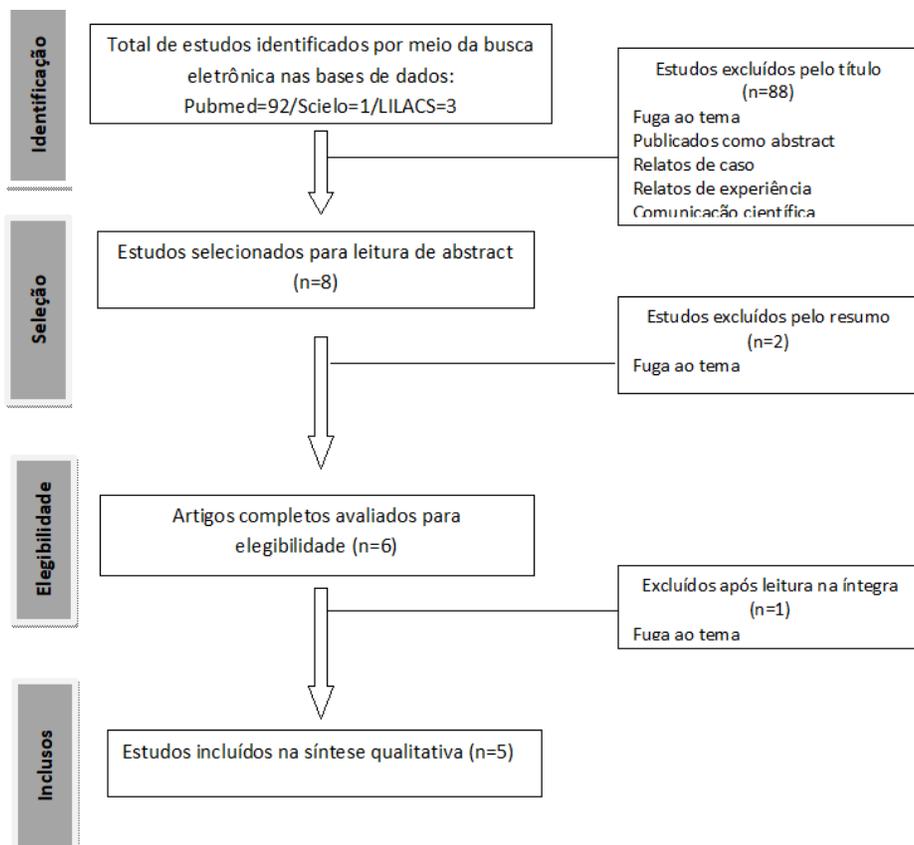


Figura 1. Fluxograma de captação dos estudos para a revisão de literatura.

Antes da análise dos artigos selecionados, segue uma breve revisão acerca do desenvolvimento do sistema cardiovascular e peculiaridades da função cardiovascular de prematuros.

Desenvolvimento intrauterino do sistema cardiovascular

Durante a gestação, o coração é um dos primeiros órgãos a completar sua formação e a exercer sua função de distribuição de oxigênio e nutrientes para outros sistemas, assim como de retirada de gás carbônico e metabólitos do feto. Tudo isso é atingido através da comunicação entre a circulação fetal e a placenta. (Kiserud *et al.*, 2004)

Durante a formação do coração, o miocárdio cresce por divisão celular até o nascimento, sendo seu crescimento pós-natal continuado pelo aumento das células. A densidade das miofibrilas aumenta, em particular, no início da gestação, porém a contratilidade melhora apenas na segunda metade da gestação. A baixa complacência pulmonar (em virtude de seu preenchimento por líquido) e de caixa torácica exercem um efeito constritor ao miocárdio, reduzindo sua capacidade de enchimento, o que limita o aumento do volume de ejeção sistólica, sendo o débito cardíaco fetal dependente de

elevação da frequência cardíaca. (Kiserud *et al.*, 2004)

Peculiaridades da função cardiovascular em prematuros

Apesar da formação precoce, o músculo cardíaco neonatal apresenta fibras ainda em organização e menor distribuição da actina miocárdica, o que os deixa menos complacentes, levando a menores volumes de ejeção sistólica, e maiores frequências cardíacas para manutenção do débito cardíaco (que, de uma forma geral, é maior que o fetal). Já a pressão arterial é menor, comparada a uma pessoa adulta, ficando em torno de 60mmHg (pressão arterial sistólica) e 30 (pressão arterial diastólica). (Tam *et al.*, 2019)

Essas características da imaturidade cardíaca deixam o sistema cardiovascular do prematuro mais suscetível a alterações funcionais negativas decorrentes do uso de pressões positivas intratorácicas, ofertadas durante a ventilação mecânica invasiva e não invasiva. Sendo descrito que o uso de pressões médias intrapulmonares elevadas causam redução do débito cardíaco (DC), por redução do retorno venoso e diminuição da contratilidade, tendo impacto negativo sobre a pressão arterial. (Farjado *et al.*, 2014)

Análise das repercussões hemodinâmicas da ventilação não invasiva em prematuros

Foram encontrados 5 artigos que investigaram as alterações cardiovasculares da aplicação não invasiva da pressão positiva em prematuros, através das modalidades de ventilação não invasiva: pressão positiva contínua de vias aéreas nasal (*nasal continuous positive airway pressure – NCPAP*), ventilação com pressão positiva intermitente nasal (*nasal intermittent positive pressure ventilation – NIPPV*) ou ambas. Seus principais achados estão dispostos na **tabela 1**.

Não foram encontrados artigos nacionais sobre o tema. Foram encontrados apenas ensaios cruzados, todos tiveram amostras calculadas e atingiram a cota necessária para a realização do estudo. Todos os desfechos foram avaliados de forma não invasiva. Não foi relatada necessidade de interrupção do protocolo em nenhum dos artigos analisados. O cegamento para as avaliações foi descrito apenas em dois estudos, o que diminui o risco de viés. Em relação às modalidades ventilatórias avaliadas, apenas 2 artigos utilizaram a NIPPV (que utiliza dois níveis de pressão – inspiratória e expiratória) e poderia apresentar maior impacto sobre a função cardíaca.(Beker *et al.*, 2014; Beker *et al.*, 2015)

Autor/ano	Tipo de estudo	Participantes	Variáveis avaliadas	Protocolo	Resultados
Kugelmari <i>et al</i> , 2008 ²²	Ensaio cruzado	IG 24-34sem6d N=54 Clinicamente estáveis Fase de desmame	PAS/PAD/PAM Não invasiva – 1 medida a cada 15 minutos. Escala de desconforto.	3h – VNI (NCPAP ou NIPPV) Interface=pronga NCPAP = 6-7cmH ₂ O NIPPV = PEEP(6-7cmH ₂ O)/PIP = 14-22 cmH ₂ O) Washout=NE 3h - RE	.Aumento significativo da PAS, PAD e PAM (p <0,001) durante aVNI, comparado a RE.
Moritz <i>et al</i> , 2008 ²⁰	Ensaio cruzado	IG < 32 semanas/ PN < 1500g/ <28 dias de vida N= 29	DC/VES/PAM Ecocardiografia – média de 6 ciclos cardíacos	90min – NPAP Interface=pronga NCPAP = até 7cmH ₂ O Washout= 1h 90min - RE	Sem diferença significativa para nenhum dos parâmetros
Beker <i>et al</i> , 2014 ¹⁵	Ensaio cruzado	IG 28-34semanas NCPAP 5cmH ₂ O, FiO ₂ 21%N=34 Clinicamente estáveis	Diâmetro e fluxo de VCS, AP e Ao/DC (direito e esquerdo)/PA/FC Ecocardiografia - 3 medidas cada	NCPAP 4, 6 e 8cmH ₂ O – ordem aleatória, por 15 minutos cada Interface=pronga Washout=NE	Sem diferença significativa para nenhum dos parâmetros
Beker <i>et al</i> , 2015 ¹⁶	Ensaio cruzado	IG 28-34semanas, com ≥ 2semanas de vida NCPAP 5-7cmH ₂ O, FiO ₂ 25-40%N=30 DBP em desenvolvimento	Fluxo de VCS e APE/DC (direito e esquerdo) Ecocardiografia	NCPAP 4, 6 e 8cmH ₂ O – ordem aleatória, por 15 minutos cada Interface=pronga Washout=NE	Sem diferença significativa para nenhum dos parâmetros
Chang <i>et al</i> , 2016 ¹⁸	Ensaio cruzado	IG < 34semanas/ PN < 1500g NCPAP ou NIPPV, FiO ₂ <30%N=20 Clinicamente estáveis	Fluxo de VCS/DC (D e E)/Diâmetro e fluxo pelo CA Ecocardiografia – 3 ciclos cardíacos (medidas de diâmetro); 6-10 ciclos cardíacos (medidas de fluxo)	30min – NCPAP e NIPPV (cada), ordem aleatória Interface=pronga NCPAP = prévia NIPPV = PEEP(prévia)/PIP = 15-20 cmH ₂ O) Washout=NE	Sem diferença significativa para nenhum dos parâmetros

Legenda: IG (Idade Gestacional); N (Número da amostra); NE (Não especificado); Washout (Tempo de intervalo); PAS (Pressão arterial sistólica); PAD (Pressão arterial diastólica); PAM (Pressão arterial média); VCS (Veia cava superior); AP (Artéria pulmonar); APE (Artéria pulmonar esquerda); DC (Débito cardíaco); VES (Volume de ejeção sistólica); Ao: (Artéria Aorta).

Tabela 1. Resumo dos principais achados dos artigos utilizados na revisão.

Dos desfechos avaliados, 4 artigos utilizaram o mesmo parâmetro: função cardíaca mensurada através de ecocardiografia, em que as medidas de velocidade de fluxo sanguíneo central são obtidas através de: fluxo de veia cava superior (reflete circulação sistêmica e avaliação de risco para sangramento intraventricular), débito cardíaco direito, débito cardíaco esquerdo (medidas da função da circulação pulmonar e sistêmica,

respectivamente). (Zamith *et al.*, 2019) Todos relataram não haver efeito significativo da alteração da PEEP (Beker *et al.*, 2014; Beker *et al.*, 2015) e apenas um estudo verificou o efeito da pressão média de vias aéreas (mais elevada em NIPPV) sobre a função cardíaca, também sem efeito significativo. (Kun Kun *et al.*, 2016).

Esses achados refletem uma interação cardiopulmonar diferente da esperada para a resposta cardíaca à aplicação de pressão positiva alveolar. Eles podem ser explicados por 3 fatores: o primeiro diz respeito a variações pequenas na pressão, considerando que o máximo valor de PEEP e de pressão média de vias aéreas foi de 8 cmH₂O, não sendo, portanto, suficientes para alterar diâmetro de grandes vasos e reduzir a complacência ventricular de forma extrínseca (por compressão), o que interferiria no retorno venoso (pré-carga), na pós-carga e contratilidade miocárdica, todos determinantes do débito cardíaco. (Farjado *et al.*, 2014) Outro fator está relacionado à conhecida queda de pressão das prongas binasais para a faringe (média de 2-3cmH₂O), não sabendo-se ao certo o quanto de pressão atinge os alvéolos, reduzindo a pressão intratorácica que é atingida. (De Paoli *et al.*, 2005) Essa propensão à redução da pressão ocorre tanto por escape (narinas e/ou boca aberta), como pelo aumento da resistência ofertada pelo diâmetro reduzido da pronga. (Colnaghi *et al.*, 2005; Green *et al.*, 2019)

Além disso, todos os estudos incluídos avaliaram prematuros com baixa complacência pulmonar (Beker *et al.*, 2015) (fato que reduz a transmissão da pressão positiva intratorácica para grandes vasos, mantendo, assim, estável a função cardiovascular) e clinicamente estáveis, considerando como critério de exclusão a presença de cardiopatia congênita ou alguma alteração da função cardíaca determinada pela imaturidade, como a patência do canal arterial ou presença de comunicação interatrial, tornando possível ao prematuro ajustar a função cardíaca e se adaptar ao aumento da pressão intratorácica. (Bezer *et al.*, 2015)

Apenas um estudo verificou aumento da pressão arterial estatisticamente significativo, porém de importância clínica duvidável. (Bar *et al.*, 2008) Os autores relacionaram aumento da pressão arterial ao aumento do desconforto experienciado pelo prematuro decorrente da interface utilizada. Foi suposto, também, que os níveis pressóricos utilizados na VNI, nesses prematuros estáveis, foram suficientes para recrutar alvéolos, melhorar a ventilação e circulação pulmonar, o que aumentou o débito cardíaco, com conseqüente aumento da pressão arterial. Porém os autores não conseguiram estabelecer correlação estatística entre desconforto e o aumento na pressão arterial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos cinco artigos, pode-se considerar que a aplicação da pressão positiva através de ventilação não invasiva não traz repercussões negativas para a função cardiovascular, com manutenção estável de pressão arterial, débito cardíaco direito e

esquerdo, assim como fluxo de veia cava superior. Foi possível obter dos artigos avaliados um valor máximo de pressão segura para ser aplicada nessa população, de até 8cmH₂O (tanto de PEEP, como de pressão média de vias aéreas), suficientes para recrutamento alveolar e estabilização de capacidade residual funcional, com consequente melhora de troca gasosa, mas insuficientes para alterar negativamente a função cardíaca.

No entanto, esses dados devem ser avaliados com cautela para a extrapolação de prematuros mais críticos (doenças respiratórias agudas, instáveis hemodinamicamente ou com cardiopatias congênitas), os quais tem a maior labilidade cardiovascular e menor capacidade de adaptação a alterações da pressão intratorácica.

REFERÊNCIAS

1- Abreu-Pereira S, Pinto-Lopes R, Flôr-de-Lima F, Rocha G, Guimarães H. Ventilatory practices in extremely low birth weight infants in a level III neonatal intensive care unit. *Pulmonol.* 2018, 24(6):337-344.

2- Beker F, Rogerson SR, Hooper SB, Sehgal A, Davis PG. Hemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with evolving chronic lung disease, a crossover randomized trial. *J Pediatr.*, 2015, v.166, n.2, p.477-479.

3- Beker F¹, Rogerson SR², Hooper SB³, Wong C², Davis PG². The effects of nasal continuous positive airway pressure on cardiac function in premature infants with minimal lung disease: a crossover randomized trial. *J Pediatr.* 2014, v.164, n.4, p.726-729.

4- Cardoso D, Andrea F, Foronda K, Troster EJ. Ventilação não invasiva em pediatria. *J. 2003;79(2):161-8.*

5- Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013, 25(4):319-326.

6- Colnaghi M, Matassa PG, Fumagalli M, Messina D, Mosca F. Pharyngeal pressure value using two continuous positive airway pressure devices. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008, 93(4):F302-4.

7- De Paoli AG, Lau R, Davis PG, Morley CJ. Pharyngeal pressure in preterm infants receiving nasal continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005, 90(1):F79-81.

8- Fajardo MF, Claire N, Swaminathan S, Sattar S, Vasquez A, D'Ugard C, Bancalari E. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Ductal Shunting and Systemic Blood Flow in Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 2014, 105:9-13.

9- Green EA, Dawson JA, Davis PG, De Paoli AG, Roberts CT. Assessment of Green EA, Dawson JA, Davis PG, De Paoli AG, Roberts CT. Assessment of resistance of nasal continuous positive airway pressure interfaces. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019, 104(5):F535-F539.

10- Gupta N, Saini SS, Murki S, Kumar P, Deorari A. Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Neonates: An Update of Current Evidence and Implications for Developing Countries. *INDIAN PEDIATRICS.* 2015, 52(4):319-328

- 11- Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2016, 21(3):204-11.
- 12- Hooper SB, Siew ML, Kitchen MJ, Pas AB. Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013,18:336-343.
- 13- Hemodynamic Effects of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in preterm lung cheng, Kun Kun-Shan Cheng, MD, Hou-Ling Lung,, Chien-Yu Lin, MD, Hung-Chang Lee, MD, Ching-Hsiao Lee, PhD, and Hsiao- Fang Hung, PhD. *Medicine* Volume 95, Number 6, February 2016 p1-5.
- 14- Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn*. 2004, 24:1049-1059. 13- Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and
- 15- Marini M , Caretta G , Vagnarelli F , Lucà F , Biscottini E , Lavorgna A , . et al. Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *G Ital Cardiol (Rome)* , 2017,v.18,n.6,p.505-512.
- 16- Michelin A, Proto M, Brito G, Andrade F, Bezerra A. Efeitos hemodinâmicos da ventilação não invasiva com máscara facial em prematuros. *Fisioter e Pesqui*. 2013;20(4):367–72.
- 17- Nasal respiratory support in premature infants: short-term physiological effects and comfort assessment A kugelmari (dramir@netvision.net.il), A Bar, A Riskin, I Chistyakov, F Mor, D Bader. *Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica* 2008 97, pp. 557–561
- 18- Reyburn B, Martin RJ, Prakash YS, MacFarlane PW. Mechanisms of Injury to the Preterm Lung and Airway: Implications for Long Term Pulmonary Outcome. *Neonatology*. 2012;101(4): 345–352.
- 19- Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. *Rev Saude Publica*. 2013;47(5):992–1003.
- 20- Tam CMJ, Fetal Development to Neonatal Life *Fetal Diagn Ther*. 2019,18(9):1-14.
- 21- Waal KA, Evans N, Osborn DA, Kluckow M. Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F444–F448.
- 22- Zamith MM, Figueira SAN, Oliveira AC, Metolina C, Castro JS, Santos CND *et al*. Functional echocardiography training in the neonatal intensive care unit: comparing measurements and results with the pediatric cardiologist. *J Pediatr (Rio J)*. 2019,6:1-7

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA MEDICINA VETERINÁRIA E SEU IMPACTO NA SAÚDE ÚNICA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 30/06/2021

Júlia Regis Rodrigues Vaz Teixeira

Instituto Federal Catarinense - Campus Araquari
Araquari SC
<https://orcid.org/0000-0002-5468-1353>

Elysa Alencar Pinto

Instituto Federal Catarinense - Campus Araquari
Araquari SC
<http://lattes.cnpq.br/2566564255010252>

Luísa Regis Rodrigues Vaz Teixeira

Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE
Joinville SC
<http://lattes.cnpq.br/6409262282447860>

Elizabeth Schwegler

Instituto Federal Catarinense - Campus Araquari
Araquari SC
<https://orcid.org/0000-0001-8028-491X>

Juliano Santos Gueretz

Instituto Federal Catarinense - Campus Araquari
Araquari SC
<https://orcid.org/0000-0002-4022-4426>

RESUMO: A resistência antimicrobiana ocorre desde o desenvolvimento dos primeiros antibióticos, porém se torna cada vez mais preocupante, devido à sua constante amplificação. Alguns fatores que contribuem para o aumento dessa taxa são o mau uso terapêutico e a dispersão de antibióticos no meio ambiente. É um problema que pode comprometer a saúde

humana, animal e ambiental, sendo portanto, de responsabilidade da saúde única. Não faltam evidências que comprovem a necessidade de uma intervenção a fim de retardar este processo, portanto o objetivo deste estudo foi enfatizar este aspecto e revisar estratégias úteis no combate à RA, por meio de revisão crítica da literatura. Se faz necessária a utilização das medidas que comprovadamente podem reduzir a propagação da resistência antimicrobiana, como a vacinação, restrição do uso de antibióticos, probióticos, bacteriófagos, entre outros.

PALAVRAS-CHAVE: Antibiograma, antibiótico, bactérias.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN VETERINARY MEDICINE AND ITS IMPACT ON UNIQUE HEALTH

ABSTRACT: The antimicrobial resistance (AMR) occurs since the advance of the first antibiotic, however it's becoming worrisome due to its constant amplification. Some factors that contribute to the rise of this rate are poor therapeutic usage and dispersion of antibiotics in the environment. It's a problem that can compromise human, animal and environmental health, being as such, responsibility of one health. There is a lot of evidence that corroborates the necessity of an intervention in order to retard this process. So, the aim of this study is to emphasize this aspect and revise useful strategies on the combat of AMR, by critical literature revision. Makes it necessary to use validated strategies that can reduce the propagation of AMR, such as vaccination, restriction on antibiotic usage, probiotics, bacteriophage, among others.

KEYWORDS: Antibiogram, antibiotic, bacteria.

INTRODUÇÃO

A descoberta de fármacos antimicrobianos revolucionou o tratamento de doenças infecciosas no século XIX, mas infelizmente, sua má utilização acarretou um processo intenso de resistência antimicrobiana (RA) adquirida. As bactérias desenvolveram estratégias para a dispersão dos genes de RA, podendo esta, ocorrer por transformação, quando a bactéria incorpora genes de resistência presentes no meio; transdução, quando o gene é transferido por intermédio de um bacteriófago; conjugação, por meio de uma ponte citoplasmática e; transposição, por meio de segmentos de DNA (SPINOSA et al., 2017).

Os mecanismos que os microrganismos utilizam, para a sobrevivência aos antimicrobianos, são divididos em quatro categorias: redução da permeabilidade, bomba de efluxo, inativação do antimicrobiano e modificação do alvo. Estes microrganismos tornam-se seletores, se multiplicando e proliferando genes de resistência (SPINOSA et al., 2017).

A RA é um processo que se observa naturalmente, que ocorre desde o desenvolvimento dos primeiros antibióticos, entretanto, o recente e crescente aumento das taxas de RA, aliado à dificuldade de criação de novos antibióticos é extremamente preocupante. A excessiva utilização de antimicrobianos sem uma prévia avaliação da sensibilidade ao mesmo, é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento da RA. No entanto, outros fatores podem atuar na propagação da RA, como o mau uso terapêutico e a dispersão de antibióticos no meio ambiente pela criação animal, por exemplo. O mecanismo de aquisição de RA ocorre quando um microrganismo sobrevive a exposição de uma substância que deveria eliminá-lo ou inibir seu crescimento (KIVITS et al., 2018; O'NEILL, 2018).

Os mesmos princípios ativos de antimicrobianos são utilizados na medicina humana e veterinária. Associando este fato a possibilidade de transmissão de bactérias de animais para humanos (CARVALHO et al., 2016) e a presença de resíduos de antibióticos no meio ambiente, torna-se evidente que o empenho para o combate da RA deve englobar o conceito de saúde única, que fundamenta a relação da saúde humana, animal e ambiental (AVMA, 2008). Na medicina humana prevê-se que, a menos que hajam intervenções significativas neste processo, no ano de 2050 haverá aproximadamente 10 milhões de mortes por bactérias resistentes (O'NEILL, 2018); portanto, o problema da RA é global e afeta todas as áreas da saúde de maneira preocupante.

No Brasil, algumas medidas já foram tomadas para retardar o processo de RA, como a regulamentação de compra de antibióticos determinada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2011. Foi estabelecida a venda de antibióticos somente mediante apresentação de receita de controle especial, em duas vias, sendo o prazo de validade de 10 dias para este tipo de receita.

No entanto, as evidências da RA crescente, reforçam a relevância da realização de pesquisas a respeito e a tomada de mais ações contra a referida resistência. Dentre elas, estão por exemplo, o cuidado com a higiene e a restrição do uso de antibióticos, promovendo um retardo nas taxas de RA (SAEZ-LLORENS et al., 2000). Portanto, o objetivo desta revisão da literatura é enfatizar os impactos do uso de antibióticos e consequentemente da RA na saúde animal e sua extensão, o meio ambiente e saúde humana. Também, demonstrar a importância da realização de estratégias no combate à RA, e revisar algumas destas estratégias úteis.

USO DE ANTIBIÓTICOS

Antibióticos são substâncias químicas, derivadas de compostos produzidos por microrganismos ou sinteticamente produzidas. É uma classe de fármacos amplamente utilizada na medicina humana e veterinária, onde além de utilizados de forma terapêutica e profilática, também tem sua utilização como aditivo, potencializando o crescimento animal. Agem sobre microrganismos, seja inibindo o crescimento ou destruindo estes. Para que isso ocorra de maneira efetiva, o agente deve ser suscetível à ação deste fármaco (SPINOSA et al., 2017; KIVITS et al., 2018).

Deve-se levar em conta o agente causador, o estado do paciente, assim como as propriedades do antimicrobiano. Algumas formas de favorecer a RA seriam a utilização destes fármacos em enfermidades não causadas por agente infeccioso, erro na escolha do princípio ativo, má instrução ao tutor ou paciente a respeito da administração e a má administração causada pela negligência do tutor ou paciente. A falha em qualquer um dos fatores de administração (dose, intervalo entre doses e duração do tratamento), como a subdosagem por exemplo, pode promover a RA adquirida (SPINOSA et al., 2017; AVMA, 2008).

Outros fatores importantes que levam à prescrição inadequada de antimicrobianos são o diagnóstico incorreto, a pressão do paciente ou do tutor para que sejam prescritos antimicrobianos, o uso exagerado de associações de antimicrobianos e dúvidas quanto à duração ideal do tratamento (O'NEILL, 2018). Há também insucessos que não estão ao alcance do médico veterinário impedir, como a persistência, onde um determinado microrganismo apresenta susceptibilidade *in vitro*, mas *in vivo* tem a capacidade de resistir, devido à fase de seu próprio ciclo em que se encontra, sendo refratário (SPINOSA et al., 2017).

Além de todos estes fatores, as causas da RA não se limitam à utilização destes fármacos de forma terapêutica. Animais e humanos podem entrar em contato com resíduos de antimicrobianos mesmo não sendo alvo da utilização do medicamento (KIVITS et al., 2018). Historicamente, os antimicrobianos foram utilizados indiscriminadamente como promotores de crescimento. Atualmente, existem regulamentações que restringem o uso

para este fim, com a proibição de diversos antimicrobianos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). No entanto, um levantamento realizado em 2005 no Estado do Paraná, Brasil, identificou o uso de tetraciclina e quinoxalínicos como promotores de crescimento, e também, o uso de tiamulina e ciprofloxacina, drogas indicadas para o uso terapêutico e sendo utilizadas como promotores de crescimento (ANVISA, 2005), proibidos pelo MAPA. Em 2018 o MAPA publicou uma portaria proibindo o uso de tilosina, lincomicina, virginiamicina, bacitracina e tiamulina com a finalidade de promover crescimento, no entanto a importância da fiscalização do cumprimento das leis é essencial (MAPA, 2018).

Os resíduos de antibióticos, originados da produção animal, são encontrados no meio ambiente e até mesmo em águas subterrâneas e, podem promover o aumento da RA, inclusive, de bactérias causadoras de sérias doenças oportunistas em humanos, como *Pseudomonas* e *Burkholderia*. Estes antimicrobianos podem atingir facilmente o solo por meio das fezes e do esterco utilizado na fertilização e chegam aos humanos ou aos próprios animais pelo contato com plantas, solo e água contaminados. Também, foram encontradas quantidades significativas de resíduos de antibióticos em estações de tratamento de água. Ao contrário do que se pensava anteriormente, a propagação de bactérias resistentes e seus genes não estão restritas ao ambiente hospitalar, mas sim disseminadas em todo o meio ambiente (ESIOBU et al., 2002; HALLER et al., 2002; TASHO e CHO, 2016; KIVITS et al., 2018; OBAYIUWANA et al., 2018).

As consequências de todas estas formas possíveis de contato, dos animais e humanos, com os antibióticos, na ausência das condições adequadas para eliminação dos agentes, são catastróficas: as bactérias resistentes ou multirresistentes.

O CONTATO ANIMAL HUMANO

No âmbito veterinário, o problema não está apenas na futura inviabilidade da utilização de antimicrobianos para o tratamento de afecções em animais, mas inclui a alarmante possibilidade de transmissão de patógenos para humanos. Já foram encontradas bactérias com padrões similares de resistência, genes de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), eletroforese de campo pulsado (PFGE) e grupos filogenéticos em cães e seus donos, residentes da mesma casa (CARVALHO et al., 2016), indicando esta transmissão.

Em um estudo vertical de cães e tutores acometidos por infecção no trato urinário, foram encontradas bactérias com mínimas diferenças genômicas, originárias das fezes dos animais e do trato urinário dos indivíduos, sugerindo a transmissão de patógenos das fezes como causa da infecção. No mesmo estudo foi relatada resistência à ampicilina, trimetoprima e sulfadiazina (DAMBORG et al., 2018). A transmissão de bactérias resistentes também ocorre de humano para animal, já tendo sido relatada a transmissão de bactérias multirresistentes provenientes de infecção hospitalar em humanos, para animais de companhia, podendo esta, ocorrer de forma direta ou pelo ambiente (FERNANDES

et al., 2018). É importante ressaltar que a transmissão não se limita a pessoas que possuem animais. Em um estudo na Coreia, foram observadas evidências que sugerem a transmissão de bactérias de cães para seus tutores e dos tutores para pessoas de sua convivência, indicando a transmissão cruzada de bactérias resistentes para indivíduos não possuidores de animais de companhia (CHUNG et al., 2017).

O AUMENTO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM ANIMAIS

Em cães, houve uma amplificação significativa da RA nos últimos anos, de bactérias presentes em diversas enfermidades. Alta resistência foi encontrada *in vitro* à sulfonamidas potencializadas de primeira e terceira geração, amoxicilina associada ao ácido clavulânico e às cefalexinas em feridas, que não eram relatadas anteriormente. Assim como maior resistência à fluorquinolonas em infecções no trato urinário de cães e resistência a amicacina, gentamicina e penicilina em microrganismos presentes no quadro de peritonite (ISHII et al., 2011).

Em um estudo realizado no Estado do Pará em 2015, foram analisadas amostras de secreções otológicas e urina de cães e concluiu-se que *Staphylococcus* sp. foi observada resistência à 93% dos 16 antibióticos testados. Os antibióticos com menor índice de resistência foram amicacina, ampicilina e ceftriaxona, no entanto nenhum deles foi eficaz para todos os microrganismos, ou seja, apresentaram resistência em ao menos um patógeno (GUIMARÃES et al., 2017). Estes relatos reforçam os riscos da utilização de tratamentos, descritos na literatura, sem a realização de antibiograma prévio.

Com a menor disponibilidade de eficácia dos antibióticos, médicos e veterinários estão utilizando antimicrobianos até então evitados, devido a sua capacidade tóxica e efeitos colaterais. A colistina é um exemplo, que teve sua utilização na última década, como uma alternativa ainda eficaz, apesar de seu possível comprometimento renal associado. No entanto, já foram encontradas evidências de resistência a este fármaco. Em decorrência da RA, os avanços na utilização destes medicamentos como na quimioterapia, tratamento de doenças infecciosas e possibilidade de procedimentos invasivos, como transplante de órgãos, com baixos riscos por meio da terapêutica posterior com antibióticos também podem ser perdidos (GRANATA e PETROSILLO, 2017; O'NEILL, 2018).

INTERVENÇÕES NECESSÁRIAS

Para combater a RA diversas estratégias podem ser utilizadas. Campanhas de conscientização da população e profissionais da área da saúde, podem ter bom resultado na redução da automedicação e má administração dos medicamentos. Melhorias na higiene e sanidade podem prevenir a transmissão de doenças, reduzindo a necessidade de exposição a antimicrobianos. Redução do uso desnecessário de antimicrobianos na

produção animal, poderá diminuir sua disseminação no meio ambiente. Outras estratégias são a vigilância da compra de antimicrobianos para animais e humanos, vigilância dos padrões de RA e desenvolvimento e uso de vacinas e outras alternativas. Estas políticas, para reduzir o aumento da RA, serão mais efetivas se utilizadas globalmente. O que é uma dificuldade, pois em alguns países, como os do continente Africano, ainda não existem leis que regulamentem a compra de antimicrobianos, evidenciando uma certa indiferença, proveniente de algumas nações a este problema (O'NEILL, 2018). O uso prudente e restrito de antibióticos é de extrema importância e medidas devem ser tomadas com urgência para assegurar que isso ocorra, seja buscando diminuir a necessidade de seu uso, ou encontrando substitutos. Dentre as medidas ou alternativas já encontradas estão:

Mudança de protocolos em sistemas de saúde

A prescrição desnecessária de antimicrobianos é um fator que aumenta a RA, assim como outras condutas em hospitais e clínicas podem ser revistas. Neste sentido, em um hospital na França, foi realizado um estudo, onde era feita a revisão pós-prescrição dos antibióticos, associada a restrição do uso de carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração e diminuição do tempo de permanência no hospital. Também, o favorecimento da ventilação não invasiva sobre a ventilação invasiva sempre que possível, em pacientes da Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), daquele hospital. Estes fatores levaram a uma redução de 50% na utilização de fluoroquinolonas, carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira geração. Conseqüentemente, foi observada uma diminuição na resistência de isolados de *Pseudomonas aeruginosa* para todos os antibióticos testados e a mortalidade hospitalar não foi aumentada (ABBARA et al., 2019).

Em outro estudo, que avaliou o impacto da restrição do uso de antibióticos, também num hospital, verificou-se que após 4 a 6 meses de restrição se observou melhoria na susceptibilidade aos fármacos. Além disso, o protocolo, promoveu uma diminuição de gastos, sem causar agravamento dos casos de tratamentos de doenças (SAEZ-LLORENS et al., 2000). Percebe-se então, que a mudança de alguns protocolos pode afetar positivamente na susceptibilidade de microrganismos e já existem orientações a este respeito. Em 2017 a ANVISA publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, que reúne orientações e programas para sistemas de saúde com objetivo de controlar a RA.

Vigilância dos padrões de RA

O antibiótico de escolha para determinado tratamento deve ter ação contra o agente etiológico, verificando por meio do antibiograma, técnica utilizada para determinação do perfil de RA. Este protocolo, muitas vezes não é realizado devido à urgência no tratamento e custo do teste. Os antibiogramas ou testes de suscetibilidade a antibióticos (TSA) são uma estratégia importante para definição do antimicrobiano de escolha para o tratamento,

assim como para a vigilância dos padrões de RA e bactérias multirresistentes (SPINOSA et al., 2017).

Em um estudo realizado no Estado do Paraná, Brasil, foram realizadas comparações entre tratamentos empíricos para infecção do trato urinário em humanos, com os seus posteriores resultados de TSA. Constatou-se que em 81,4% das prescrições empíricas havia suscetibilidade, enquanto que em 18,6% das prescrições o agente apresentava resistência. Alguns antibióticos como a ampicilina, apresentaram resultados tão baixos de susceptibilidade geral (45,7%), que indicar-se-ia o uso apenas mediante resultado de antibiograma (BAIL et al, 2006).

Uma opção para observar o crescimento das taxas de RA seria a implementação de sistemas com esta finalidade, como foi feito em um estudo no Vietnã entre 2012 e 2013. Neste, foi implementado um sistema de vigilância da RA, que demonstrou um índice alto de resistência em 16 hospitais daquele país. Também, foi observado a possibilidade e importância da utilização de um sistema de dados, que registrasse e monitorasse a RA, para um melhor controle (DUNG et al., 2019). As taxas de resistência a determinados antibióticos, em patógenos causadores de doenças em humanos e animais, variam muito de acordo com a localidade e com o passar do tempo. Portanto, devem ser constantemente avaliadas e documentadas, para um melhor controle da evolução da RA, informações a respeito de tratamentos viáveis e da necessidade de restrição de determinados medicamentos.

Modulação de microbiota com probióticos

A microbiota intestinal compreende a população de microrganismos, como bactérias, vírus e fungos, que habita todo o trato gastrointestinal. Por meio da competição, ela é responsável por controlar a proliferação de bactérias patogênicas. Sua composição pode sofrer alterações de acordo com a genética, alimentação, sistema imune, uso de probióticos, prebióticos ou fármacos antimicrobianos. Portanto, a utilização de antibióticos pode ter um efeito negativo na microbiota dos animais, causando um acréscimo das bactérias patogênicas e um decréscimo das bactérias benéficas (LEITE et al., 2014; MARTIN, 2017).

Em um estudo realizado na Finlândia, em 2009, que avaliou a administração de tilosina em cães, verificou-se alterações significativas na microbiota do intestino delgado daqueles animais. O protocolo causou um possível desequilíbrio, enquanto vários grupos bacterianos considerados sensíveis à tilosina aumentaram em suas proporções. Foi observada, a diminuição de *Fusobacteria*, *Bacteroidales* e *Moraxella* no intestino delgado, por outro lado, *Enterococcus*, *Pasteurella* spp., *Dietzia* spp. e *Escherichia coli*, foram encontradas aumentadas, apesar de não apresentarem efeitos clínicos. Em contrapartida, foi relatada a eficácia de *Bacillus pumilus* em suínos, impedindo a colonização de *Lawsonia intracellularis*, bactéria responsável por causar a enteropatia proliferativa suína, uma doença endêmica que causa prejuízos à cadeia produtiva de suínos (SUCHODOLSKI et al. 2009; OPRIESSNIG et al, 2019).

Em pintos de corte foi realizado um estudo em 2015, na Coreia do Sul, baseado na utilização de probióticos como uma alternativa ao uso de antibióticos na alimentação. Neste, obteve-se como resultado que os probióticos trouxeram uma melhora no ganho médio diário e no consumo médio de ração, enquanto que a taxa de conversão alimentar se apresentou reduzida. Também foi constatado o aumento do nível das imunoglobulinas IgG e IgA, mortalidade reduzida e menor quantidade de *Escherichia coli* e *Salmonella*, isoladas no ceco das aves, sugerindo um bom substituto aos antibióticos (ISLAM e YANG, 2017). Estes estudos demonstram a possível utilização de probióticos na modulação da microbiota, como uma promissora alternativa aos antibióticos.

Vacinação

A vacinação pode ser uma estratégia de combate à RA pela sua capacidade de reduzir a transmissão de patógenos por meio da imunização de suscetíveis, diminuindo a propagação de patógenos virais ou bacterianos. Assim, se reduz a necessidade de exposição a antimicrobianos, tanto para animais como para humanos. Além disso, em estudos recentes, já foi relatada a melhora na susceptibilidade de bactérias a antimicrobianos, posterior à utilização de vacinação. Um estudo epidemiológico, realizado no período de 2009 à 2017 em Tóquio, Japão, mostrou a diminuição da incidência de infecção e da taxa de RA da bactéria *Streptococcus pneumoniae* após introdução da vacinação (BRINK e RICHARDS, 2015; ANDO et al., 2020).

Bacteriófagos

Os bacteriófagos são vírus que infectam bactérias, utilizam-nas para se reproduzir e as lisam. Foram descobertos antes de 1917, como agentes capazes de eliminar colônias de bactérias. Seu uso, no entanto, foi praticamente interrompido após a criação e uso dos primeiros antibióticos. Atualmente é uma opção promissora como agente antimicrobiano, seja no tratamento de infecções, sanitização ou na área de saúde de alimentos, já sendo comprovada sua ação sobre diversos microrganismos como: *Aeromonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Lactococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Vibrio* (KWON et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; BARROS et al., 2019; KIM et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RA é um processo natural e esperado, no entanto as condutas que a favorecem, podem ser evitadas. A necessidade da utilização de antimicrobianos na terapia de animais e humanos é inquestionável, no entanto deve ser realizada com cautela. O contato próximo do animal com o humano deve ser considerado, avaliando os padrões de resistência ocorrentes nas diferentes espécies. Existem diversas estratégias possíveis a serem

utilizadas no combate à RA. A restrição do uso de antibióticos, utilização de probióticos, bacteriófagos, vacinação, dentre outros, já se provaram eficazes. Aliando-se a outros fatores como a conscientização da população e profissionais na área da saúde, vigilância do cumprimento das leis com relação à compra de antimicrobianos e observação dos padrões de RA, um impacto positivo pode ser gerado contra a amplificação da RA.

REFERÊNCIAS

ABBARA, S.; PITSCH, A.; JOCHMANS, S.; HODJAT, K.; CHERRIER, P.; MONCHI, M.; VINSONNEAU, C.; DIAMANTIS, S. Impact of a multimodal strategy combining a new standard of care and restriction of carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins on antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a French intensive care unit. *International Journal of Antimicrobial Agents*. v. 53, n. 4, p. 416-422, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.12.001>

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION (AVMA). **One Health: a new professional imperative**. One Health Initiative Task Force, 2008.

ANDO, T.; MASAKI, T.; KONO, M.; NAGANO, Y.; SAKAMOTO, K.; TAMURA, T.; ABE, M.; MATSUSHIMA, M.; NAKADA, K.; MATSUURA, T. The prevalence and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients at Jikei University Hospitals after the implementation of the pneumococcal vaccination program in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. v. 26, n. 7, p. 769-774, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.018>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - PAMvet-PR. **Levantamento do Uso e Comercialização de Medicamentos Veterinários em Frango de Corte**. 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução De Diretoria Colegiada – RDC Nº 20**, de 5 de Maio de 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. 2017.

BAIL, L.; ITO C.A.S.; ESMERINO L.A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 38, n. 1, p. 51-56, 2006.

BARROS, J.; MELO, L.D.; POETA, P.; IGREJAS, G.; FERRAZ, M.P.; AZEREDO, J.; MONTEIRO, F.J. Lytic bacteriophages against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* isolates from orthopaedic implant-associated infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. v. 54, n. 3, p. 329-337, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.007>.

BRINK, A.; RICHARDS, G.A. Use of vaccines as a key antimicrobial stewardship strategy. *South African Medical Journal*. v. 105, n. 5, p. 421, 2015. <http://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.9651>.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Portaria nº 171**, de 13 de Dezembro de 2018.

CARVALHO, A.C.; BARBOSA, A.V.; ARAIS, L.R.; RIBEIRO, P.F.; CARNEIRO, V.C.; CERQUEIRA, A.M.F. Resistance patterns, ESBL genes, and genetic relatedness of *Escherichia coli* from dogs and owners. **Brazilian Journal of Microbiology**. v. 47, n. 1, p. 150-158, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.11.005>

CHUNG, Y.S.; PARK, Y.K.; PARK YH, PARK KT. Probable secondary transmission of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* between people living with and without pets. **The Journal of Veterinary Medical Science**. 79, n. 3, p. 486-491, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0585>

DAMBORG, P.; GUMPERT, H.; JOHANSSON, L.; JANA, B.; FRIMODT-MØLLER, N.; GUARDABASSI, L. Dogs as reservoirs of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in their owners. **BioRxiv The Preprint Server For Biology**. v. 302885, 2018. <https://doi.org/10.1101/302885>

ESIOBU, N.; ARMENTA, L.; IKE, J. Antibiotic resistance in soil and water environments. **International Journal of Environmental Health Research**. v. 12, n.2, p. 133-144, 2002. <https://doi.org/10.1080/09603120220129292>

FERNANDES, M.R.; SELLERA, F.P.; MOURA, Q.; CARVALHO, M.P.; ROSATO, P.N.; CERDEIRA, L.; LINCOPAN, N. Zooanthroponotic transmission of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. **Emerging infectious diseases**. v. 24, n. 6, p. 1160-1162, 2018. <https://doi.org/10.3201/eid2406.180335>

GRANATA, G.; PETROSILLO, N. Resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*: a 4.0 strain? **Infectious disease reports**. v. 9, n. 2, p. 69-72, 2017. <https://doi.org/10.4081/idr.2017.7104>

GUIMARÃES, C.D.O.; FERREIRA, C.S.; DA SILVA, K.M.C.; VIEIRA, A.B.R.; VIEIRA, J.M.S. Isolamento bacteriano e suscetibilidade microbiana em amostras biológicas de cães. **PUBVET**. v. 11, n. 2. p. 168-175, 2017. <http://dx.doi.org/10.22256/pubvet.v11n2.168-175>

HALLER, M.Y.; MÜLLER, S.R.; Mc ARDELL, C.S.; ALDER, A.C.; SUTER, M.J.F. Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 952, n. 1-2, p. 111-120, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00083-3)

ISHII, J.B.; FREITAS, J.C.; ARIAS, M.V. Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 31, n. 6, p. 533-537, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2011000600013>

ISLAM, M.M.; YANG, C.J. Efficacy of mealworm and super mealworm larvae probiotics as an alternative to antibiotics challenged orally with *Salmonella* and *E. coli* infection in broiler chicks. **Poultry Science**. v. 96, n. 1, p. 27-34, 2017. <https://doi.org/10.3382/ps/pew220>

LEITE, L.; GULLÓN, B.; ROCHA, J.; KÜCKELHAUS, S. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**. v. 5, n. 2, p. 54-61, 2014. disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1884/1993>. Acesso em 28 de junho de 2021.

KIVITS, T.; BROERS, H.P.; BEELTJE, H.; VAN VLIET, M.; GRIFFIOEN, J. Presence and fate of veterinary antibiotics in age-dated groundwater in areas with intensive livestock farming. **Environmental pollution**. v. 241, p. 988-998, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.085>

KWON, A.S.; KANG, B.J.; JUN, S.Y.; YOON, S.J.; LEE, J.H.; KANG, S.H. Evaluating the effectiveness of *Streptococcus parauberis* bacteriophage Str-PAP-1 as an environmentally friendly alternative to antibiotics for aquaculture. **Aquaculture**. v. 468, n. 1, p. 464-470, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.11.013>.

MARTIN, C.C. **Influência do uso precoce de antibiótico no desenvolvimento da microbiota intestinal, resposta imune e incidência de diarreias em bezerras recém-nascidas**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

OBAYIUWANA, A.; OGUNJOBI, A.; YANG, M.; IBEKWE, M. Characterization of bacterial communities and their antibiotic resistance profiles in wastewaters obtained from pharmaceutical facilities in Lagos and Ogun States, Nigeria. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 15, n. 7, p. 1365, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071365>.

OLIVEIRA, J.; MAHONY, J.; HANEMAAIJER, L.; KOUWEN, T.R.H.M.; VAN SINDEREN, D. Biodiversity of bacteriophages infecting *Lactococcus lactis* starter cultures. **Journal of Dairy Science**. v. 101, n. 1, p. 96-105, 2018. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13403>.

O'NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations**. 2016. HM Government and Wellcome Trust: UK, 2018.

OPRIESSNIG, T.; KARUPPANNAN, A.K.; BECKLER, D.; AIT-ALI, T.; CUBAS-ATIENZAR, A.; HALBUR, P.G. *Bacillus pumilus* probiotic feed supplementation mitigates *Lawsonia intracellularis* shedding and lesions. **Veterinary Research**. v. 50, 85, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0696-1>.

SÁEZ-LLORENS, X.; CASTREJÓN DE WONG, M.M.; CASTAÑO, E.; DE SUMAN, O.; DE MORÓS D.; DE ATENCIO, I. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. **The Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 19, n. 3, p. 200-206, 2000. <https://doi.org/10.1097/00006454-200003000-00005>.

SPINOSA, H.D.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Edição 6. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017. 972 p.

SUCHODOLSKI, J.S.; DOWD, S.E.; WESTERMARCK, E.; STEINER, J.M.; WOLCOTT, R.D.; SPILMANN, T. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. **BMC Microbiology**. v. 9, n. 210, 2009. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-210>

TASHO, R.P.; CHO, J.Y. Veterinary antibiotics in animal waste, its distribution in soil and uptake by plants: a review. **Science of the Total Environment**. v. 563-564, p. 366-376, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.140>

CAPÍTULO 18

SINTOMAS VOCAIS AUTORREFERIDOS POR PROFESSORES DA REDE MUNICIPAL DE SÃO PAULO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 07/06/2021

Léslie Piccolotto Ferreira

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde;
Departamento de Teorias e Métodos em
Fonoaudiologia e Fisioterapia
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6606091691004002>
<https://orcid.org/0000-0002-3230-7248>

Marcela Pereira da Silva

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/0563798121965660>
<https://orcid.org/0000-0002-2602-8218?lang=en>

Junia Rusig

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Programa de Estudos Pós-Graduados em
Comunicação Humana e Saúde
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9092122857038921>
<https://orcid.org/0000-0001-7683-4042>

Alfredo Tabith Junior

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde;
Departamento de Teorias e Métodos em
Fonoaudiologia e Fisioterapia
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1687736693248152>

Thelma Mello Thomé de Souza

Prefeitura do Município de São Paulo/
Coordenação de Gestão de Saúde
do Servidor- COGESS/SEGES/PMSP
São Paulo – São Paulo
<http://orcid.org/0000-0002-2393-3888>

Thamiris Pereira Fonseca

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Programa de Estudos Pós-Graduados em
Comunicação Humana e Saúde
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2155658721198600>
<https://orcid.org/0000-0002-8597-6912>

Susana Pimentel Pinto Gianinni

Consultório particular
São Paulo- São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3361089610341375>
<https://orcid.org/0000-0002-1855-0655>

RESUMO: o objetivo deste estudo é analisar a autorreferência de sintomas vocais em professores da rede municipal de São Paulo, por meio de estudo retrospectivo, com acesso a banco de dados secundários de professores que preencheram o instrumento Índice de Triagem de Distúrbio Vocal (ITDV). Dentre os 391 professores analisados, 96,4% eram do sexo feminino, 65,7% apresentavam uma única atuação (educação infantil) e 57,3% registraram distúrbio de voz (DV). Dentre as diferenças estatisticamente significativas, observou-se associação entre a presença de DV e o tipo de atuação, carga horária e tempo de experiência ($p < 0,001$); professores com mais de 39 anos de idade e com mais de

12 anos de experiência apresentaram uma chance de $OR=2,54$ ($p<0,001$) de terem DV; e em relação ao tipo de atuação, professores da educação infantil apresentaram uma chance maior de terem DV quando comparados aos demais ($OR=1,73$; $p=0,016$).

PALAVRAS-CHAVE: Voz, Distúrbios da Voz, Disfonia, Rouquidão, Docentes.

SELF-REPORTED VOCAL SYMPTOMS IN TEACHERS FROM THE MUNICIPAL NETWORK OF SÃO PAULO

ABSTRACT: This study aims to investigate self-reported vocal symptoms in teachers from the municipal network of São Paulo, through a retrospective study using a secondary database of teachers who completed the Voice Disorder Screening Index (IDTV) instrument. Among the 391 participating teachers, 96.4% were female, 65.7% worked in a single level (child education) and 57.3% reported having a voice disorder (VD). Among the statistically significant differences, an association was found between the presence of VD and the type of activity, workload and length of experience ($p<0.001$); teachers over 39 years of age and with more than 12 years of experience had an $OR=2.54$ ($p<0.001$) of having a VD; in turn, regarding the type of activity, early childhood education teachers were more likely to have a VD when compared to others ($OR=1.73$; $p=0.016$).

KEYWORDS: Voice, Voice Disorders, Dysphonia, Hoarseness, Faculty.

1 | INTRODUÇÃO

Atualmente o fonoaudiólogo tem reservado especial atenção aos estudos e pesquisas com profissionais da voz. A forma como o professor, radialista, repórter, ator ou cantor utilizam a voz como instrumento de trabalho evidencia que o uso da voz sem o preparo vocal e sem atenção às condições de ambiente e de organização do trabalho, causam desgaste ao aparelho fonador. Esse contexto determinou o reconhecimento do Distúrbio de Voz Relacionado ao Trabalho (DVRT), publicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

Dentre esses profissionais da voz, o mais pesquisado é o professor. Esse achado era esperado, uma vez que os docentes sempre foram, dentre aqueles que utilizam a voz profissionalmente, o mais próximo ao fonoaudiólogo em razão da grande ocorrência de distúrbios de voz presente nessa categoria (DRAGONE et al., 2010).

Dentre as pesquisas realizadas muitas traçam o perfil vocal dos professores, e nesse momento, a prevalência do distúrbio de voz é identificada, devido a demanda vocal intensa dessa categoria profissional, que utiliza a voz em ambientes nem sempre adequados (presença de ruído, poeira, entre outros) além da presença de múltiplos fatores intercorrentes relacionados à organização de seu cotidiano (excesso de trabalho, indisciplina dos alunos entre outros) (MENDES et al., 2016; DORNELAS et al., 2017; REZENDE et al., 2019). Autores fazem referência a várias pesquisas e chegam a apontar a variação de ocorrência de distúrbio de voz entre 17% e 63%, atingindo uma porcentagem de até 80%, explicado pelo fato das amostras ou coleta de dados serem diferentes (UBILLOS et al.,

2015).

Os sintomas que mais aparecem como queixa entre os professores são rouquidão, pigarro/tosse, dor de garganta/ ardor, fadiga vocal, garganta seca, perda de voz ou afonia e variação na emissão vocal. Esses sintomas são mencionados em diferentes pesquisas, com porcentagens que variam de acordo com o grupo de professores pesquisados (LOPES et al., 2018; SILVA, 2018; FERREIRA E SILVA et al., 2019)

Nos finais dos anos 90, integrantes do Laboratório de Voz da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (LaborVox), em parceria com profissionais da Prefeitura do Município de São Paulo (PMSP), realizaram pesquisa com amostra de 422 professores (representativa de um total aproximado na época de 32 mil). Os participantes responderam um questionário de 87 questões, com o objetivo de conhecer as condições de produção vocal dos professores do município de São Paulo (FERREIRA et al., 2003).

Os resultados dessa pesquisa evidenciaram a prevalência de mulheres, com mais de nove anos de magistério, com média de idade entre 29 a 49 anos, sem orientação vocal, e que falavam excessivamente. Esses professores apresentaram em média dois sintomas vocais e porcentagem alta de alteração vocal (60%) percebida no momento do preenchimento do questionário ou no passado (FERREIRA et al., 2003).

A partir desses dados, os profissionais da PMSP se empenharam em elaborar e aprovar o Decreto nº 45.924, referente a Lei nº 13.778/2004 que estabelece o Programa Municipal de Saúde Vocal. Desde então experiências com ações presenciais e a distância tem se evidenciado positivas e fortalecido ainda mais a parceria entre PUC-SP e PMSP (POMPEU et al., 2016).

Dentre essas ações, destaque especial deve ser dado ao curso, denominado Promovendo o bem-estar do professor, que tem sido disponibilizado na plataforma *Moodle*, para professores da rede interessados. Com duração de 40 horas divididas em oito módulos, oito avaliações com a realização de tarefas e três encontros presenciais é oferecido a cada semestre e grupos de 20 a 30 participantes são acompanhados por um tutor, destacado para responder dúvidas e acompanhar os participantes (POMPEU et al., 2016; PERUCHI, 2017; FERREIRA, 2018; FERREIRA et al., 2019).

A primeira tarefa solicitada nesse curso é o preenchimento do instrumento Índice de Triagem do Distúrbio de Voz (ITDV) (GHIRARDI, 2012; GHIRARDI et al., 2013), com o objetivo de levantar quais professores apresentam distúrbio de voz, para, na sequência, caso se confirme a presença, ser feito o encaminhamento a médico otorrinolaringologista e fonoaudiólogo.

Pesquisa em que o ITDV foi aplicado constatou correlação negativa entre a presença de distúrbio de voz e as condições de trabalho dos professores de escola pública e particular. Os professores das escolas públicas relataram piores condições de trabalho, maior ocorrência de distúrbio da voz, com maior pontuação no ITDV (FREITAS et al., 2019)

É comum constatar, nas pesquisas realizadas com professores o predomínio de

mulheres, e conseqüentemente maior ocorrência de distúrbio de voz, acompanhada da justificativa relacionada a susceptibilidade biológica, ou seja dimensão reduzida da laringe e influência hormonal (DE SOUZA et al., 2011). O papel social que exercem, com sobrecarga de atividades profissionais, domésticas e pessoais de fato parecem favorecer a maior vulnerabilidade de mulheres no exercício da docência (FILLIS, 2017).

Outro fator apontado nas pesquisas é a idade, pois ao envelhecer há uma tendência para mudanças de voz, inerente ao próprio processo de declínio do organismo. Para alguns pesquisadores o professor idoso, provavelmente, irá carregar as conseqüências desse abuso e ter uma voz menos agradável que a de idosos não professores, uma vez que em função do envelhecimento pode surgir a presbifonia (GAMPEL; KARSCH; FERREIRA, 2008). Por outro lado, alguns autores evidenciaram diminuição de queixas de voz durante a carreira dos professores, provavelmente por terem encontrado melhores estratégias de uso, durante os anos de docência (PRECIADO et al., 2005; KOOIJMAN et al., 2007; TAVARES; MARTINS, 2007).

Quanto a situação funcional, pesquisa que avaliou os fatores associados à insatisfação com a saúde em professores do ensino fundamental da rede pública municipal de Cuiabá, evidenciou, entre outras queixas, a presença de transtornos mentais, sintomas musculoesqueléticos e distúrbio de voz (SANTOS et al., 2020)

Diehl e Marin (2016) realizaram revisão da literatura sobre os diversos níveis de ensino e apontaram que a organização do trabalho, falta de reconhecimento, problemas motivacionais, e comportamentais dos alunos, pouco acompanhamento familiar e problemas no ambiente físico, são os principais fatores para o adoecimento dos professores, evidenciando ser esse um assunto multidisciplinar.(DIEHL; MARIN, 2016)

Frente aos dados coletados por meio do instrumento ITDV do curso Promovendo o bem-estar do professor considerou-se a análise de associação com as variáveis relacionadas a sexo, idade e situação funcional por duas motivações: atualizar o perfil do professor atuante na rede de ensino da PMSP, comparando os dados levantados anteriormente (FERREIRA et al., 2003). e auxiliar o grupo gestor a repensar estratégias mais adequadas quando o curso for apresentado a próximas turmas.

Dessa forma o objetivo desta pesquisa foi analisar a ocorrência de sintomas vocais em professores da rede municipal de São Paulo, segundo sexo, idade e situação funcional.

2 | MÉTODO

Esta pesquisa, de natureza quantitativa e retrospectiva, foi aprovada pela Comissão de Ética da Pontifícia Universidade Católica, sob número CAEE 52496715.9.0000.5482.

Foram utilizados os dados de duas turmas que realizaram o Curso “Promovendo o Bem-Estar Vocal do Professor”, realizado pela Prefeitura do Município de São Paulo em parceria com o LaborVox (PUC-SP).

A Coordenadoria de Gestão de Saúde do Servidor – COGESS, por meio de nota em Diário Oficial, fez o convite para professores da rede municipal de São Paulo, interessados em participar do referido curso. Dentre aqueles inscritos, todos receberam esclarecimentos sobre os objetivos, riscos e contribuições deste estudo e apenas participaram aqueles que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

A seguir, foi solicitado que todos os professores preenchessem questões referentes a identificação e situação funcional (sexo, idade, há quanto tempo é professor, tipo de vínculo na escola, quantas horas por semana permanece com alunos) e para análise da ocorrência de sintomas na população estudada, foi utilizado o instrumento denominado Índice de Triagem para o Distúrbio de Voz – ITDV (GHIRARDI, 2012; GHIRARDI et al., 2013). Os professores deveriam assinalar a ocorrência de sintomas, dentre os 12 apresentados no instrumento (rouquidão, perda de voz, falha na voz, voz grossa, pigarro, tosse seca, tosse com secreção, dor ao falar, dor ao engolir, secreção na garganta, garganta seca, cansaço ao falar), com registro de frequência (escala *Likert* - nunca, raramente, às vezes e sempre).

Segundo o escore do ITDV, o indivíduo avaliado apresenta um provável distúrbio de voz (DV) frente a cinco ou mais respostas registradas em frequência às vezes e sempre.

Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo). O professor cuja somatória foi ≥ 5 pontos foi contatado quanto ao fato de possivelmente apresentar um distúrbio de voz, e informado quanto a locais de atendimento.

Para verificar a associação entre as variáveis independentes (sexo, idade e situação funcional) ao desfecho (DV) foi utilizado o teste do Qui-Quadrado e nas variáveis quantitativas, primeiramente, foi avaliada a aderência a curva normal e, após a verificação, aplicou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O modelo de regressão logística múltiplo foi aplicado para identificar os fatores independentes ao desfecho. As variáveis que apresentaram valor de $p < 20\%$ na análise univariada foram testadas no modelo múltiplo pela técnica *Stepward*.

Para a significância estatística, assumiu-se um nível descritivo de 5%. Os dados foram digitados em Excel e analisados em SPSS versão 22.0 para Windows.

3 | RESULTADOS

Foram analisados 391 professores, sendo a média de idade de 40,4 anos ($dp=8,3$), mediana de 39 anos, variando entre 25 e 64 anos e a média do tempo de atuação de 13,1 anos ($dp=8,0$), mediana de 12 anos, variando de 0,5 a 38,0 anos. Registrou-se 96,4% professores do sexo feminino, com classe definida 84,7%), atuando na educação infantil (65,7%), sendo que 70,4% apresentam carga horária semanal de 21 horas ou mais (Tabela 1). Evidencia-se na mesma tabela que a frequência de DV entre os professores foi de

57,3%

Variável	Categoria	n	(%)	
Sexo	Feminino	377	(96,4)	
	Masculino	14	(3,6)	
Nível de atuação	Educação infantil	257	(65,7)	
	Educação fundamental I	69	(17,6)	
	Educação fundamental II	39	(10,0)	
	Ensino Médio	1	(0,3)	
	Ed. infantil + Fund. I	9	(2,3)	
	Ed. infantil + Fund. II	1	(0,3)	
	Ed. infantil + Ens. Médio	2	(0,5)	
	Fund. I + Fund. II	8	(2,0)	
	Fund. II + Ens. Médio	2	(0,5)	
	Ed. infantil + Fund. I + Fund. II	1	(0,3)	
	Fund. I + Fund. II + Ens. Médio	2	(0,5)	
	Vínculo	Professor com classe definida	331	(84,7)
		Professor substituto	35	(9,0)
Readaptado provisório		10	(2,6)	
Readaptado definitivo		5	(1,5)	
Coordenador pedagógico		5	(1,5)	
Assistente de direção		4	(1,0)	
Diretor		1	(0,3)	
Carga horária com alunos (horas semanais) (n=3/0)	- 10 h/s	42	(11,3)	
	11 a 20 h/s	68	(18,3)	
	21 a 30 h/s	142	(38,4)	
	31 a 40	59	(16,0)	
	= 40 h/s	59	(16,0)	
DV	Ausente	167	(42,7)	
	Presente	224	(57,3)	

Tabela 1 – Número e Percentual de professores, segundo características demográficas e Distúrbio Vocal (ITDV).

Na Tabela 2, observa-se a distribuição quantitativa do escore do ITDV

Variável	n	Média (dp)	mediana	mínimo	máximo
Escore ITDV	391	5,2 (3,3)	5,0	0,0	12,0
Escore Sem DV	167	1,99 (1,49)	2,0	0,0	4,0
Escore Com DV	224	7,64 (1,87)	8,0	5,0	12,0

Tabela 2- Tabela 2 – Distribuição quantitativa do escore do Índice de Triagem de Distúrbio da Voz (ITDV)

Na Tabela 3, verifica-se que para os professores com DV as colunas às vezes e sempre apresentaram percentual mais elevado em relação aos professores sem DV. Por exemplo, para a variável falha na voz entre os professores sem DV os valores observados foram 16,2% e 0,6%, respectivamente, para as categorias às vezes e sempre. Para os professores com DV esses percentuais aumentaram para 62,1% na frequência às vezes e 13,8% para sempre.

Os sintomas mais referidos, considerando as frequências às vezes e sempre e os dois grupos (com e sem DV) foram garganta seca, cansaço ao falar, tosse seca e rouquidão.

ITDV Sintomas	Ausente DV				Presente DV			
	nunca	raramente	às vezes	Sempre	nunca	raramente	às vezes	sempre
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
rouquidão*	40 (24,0)	96 (57,4)	30 (18,0)	1 (0,6)	5 (2,2)	47 (21,1)	137 (61,4)	34 (15,2)
perda de voz*	100 (59,9)	61 (36,5)	6 (3,6)	0 (0,0)	35 (15,7)	98 (43,9)	84 (37,7)	6 (2,7)
falha na voz	66 (39,5)	73 (43,7)	27 (16,2)	1 (0,6)	8 (3,6)	46 (20,5)	139 (62,1)	31 (13,8)
voz grossa	106 (63,5)	40 (24,0)	15 (9,0)	6 (3,6)	53 (23,7)	59 (26,3)	82 (36,6)	30 (13,4)
Pigarro	78 (46,7)	57 (34,1)	32 (19,2)	0 (0,0)	12 (5,4)	40 (17,9)	129 (57,6)	43 (19,2)
tosse seca	50 (29,9)	74 (44,3)	42 (25,1)	1 (0,6)	6 (2,7)	50 (22,3)	144 (64,3)	24 (10,7)
tosse com secreção*	66 (39,8)	90 (54,2)	10 (6,0)	0 (0,0)	31 (13,8)	81 (36,2)	108 (48,2)	4 (1,8)
dor ao falar*	108 (65,1)	49 (29,5)	9 (5,4)	0 (0,0)	51 (22,8)	71 (31,7)	93 (41,5)	9 (4,0)
dor ao engolir**	92 (55,4)	70 (42,2)	4 (2,4)	0 (0,0)	49 (22,0)	93 (41,7)	79 (35,4)	2 (0,9)
secreção na garganta*	78 (46,7)	70 (41,9)	17 (10,2)	2 (1,2)	24 (10,8)	59 (26,4)	120 (53,8)	20 (9,0)
garganta seca**	31 (18,6)	62 (37,1)	63 (37,7)	11 (6,6)	4 (1,8)	18 (8,1)	133 (59,9)	67 (30,2)
cansaço ao falar**	61 (36,7)	65 (39,2)	37 (22,3)	3 (1,8)	13 (5,8)	16 (7,2)	145 (65,0)	49 (22,0)

Tabela 3 – Número e percentual de professores segundo sintomas do ITDV, estratificados por Distúrbio de Voz (DV).

Observa-se na Tabela 4 que houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de atuação e carga horária com a presença de DV. Professores da Educação infantil apresentam percentual superior para DV em relação aos professores de outras categorias (61,1% *versus* 48,8%; $p=0,022$). Quanto à carga horária, trabalhar acima de 30 h/s apresentou uma proporção superior para DV ($p=0,003$).

Variáveis	DV		p	
	Ausente n (%)	Presente n (%)		
Sexo				
	Feminino	160 (42,4)	217 (57,6)	0,574
	Masculino	7 (50,0)	7 (50,0)	
Atuação profissional				
	Única	154 (42,1)	212 (57,9)	0,332
	Mais de um tipo	13 (52,0)	12 (48,0)	
Tipo de atuação (única)				
	Educação infantil	105 (38,9)	165 (61,1)	0,022
	Fund.I / II / Ens. Médio	62 (51,2)	59 (48,8)	
Vínculo				
	Professor com classe definida	140 (42,3)	191 (57,7)	0,697
	Outros	27 (45,0)	33 (55,0)	
Carga horária com alunos (horas semanais)				
	= 20 h/s	47 (42,7)	63 (57,3)	0,003
	21 a 30 h/s	76 (53,5)	66 (46,5)	
	> 30 h/s	38 (32,2)	80 (67,8)	
	Não atua com crianças	5 (27,8)	13 (72,2)	
Total		167 (42,7)	224 (7,3)	

Tabela 4 – Número e percentual de professores, segundo sexo e atuação e distúrbio de voz (DV).

Verifica-se na Tabela 5 que os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa, na análise da idade e tempo de experiência. A média de idade de professores com DV foi superior em relação aos professores sem DV ($p=0,004$) e o mesmo observa-se para o tempo de experiência ($p<0,001$).

Variáveis	DV	Média (dp)	Mediana	Mínimo - Máximo	p
Idade (anos)	Ausente	38,9 (7,8)	37,0	27,0 – 59,0	0,004
	Presente	41,5 (8,5)	41,0	25,0 – 64,0	
Tempo de experiência (anos)	Ausente	11,3 (7,5)	10,0	0,5 – 36,0	<0,001
	Presente	14,6 (8,1)	14,0	1,0 – 38,0	

Tabela 5 – Análise quantitativa entre os professores sem e com distúrbio de voz (DV), segundo idade e tempo de experiência.

Na análise múltipla as variáveis idade e tempo de experiência foram categorizadas pelos valores medianos. Após isto, ambas foram testadas no modelo múltiplo de forma isolada e pela interação. Por fim o melhor modelo foi dado pela interação das variáveis idade e tempo de experiência, mais tipo de atuação.

Destaca-se na Tabela 6 que, professores com mais de 39 anos de idade e com 12 anos de experiência ou mais apresentam uma chance de OR=2,53 ($p<0,001$) de terem DV, quando comparados aos professores com idades menores ou iguais a 39 anos e menos de 12 anos de experiência. Em relação ao tipo de atuação, professores da educação infantil apresentam uma chance maior de terem DV quando comparados ao demais (OR=1,73; $p=0,016$).

Modelo final	n (%)	OR _{ajustada}	IC _{95%}
Interação			
= 39 anos e < 12 anos de experiência	130 (33,8)	1.0	
= 39 anos e = 12 anos de experiência	68 (17,6)	1,37	0,75 – 2,49
> 39 anos e < 12 anos de experiência	57 (14,8)	1,31	0,69 – 2,47
> 39 anos e = 12 anos de experiência	130 (33,8)	2,53	1,52 – 4,22
Tipo de atuação (única)			
Educação infantil	265 (68,8)	1,73	1,11 – 2,17
Fund.I / II / Ens. Médio	120 (31,2)	1.0	

Tabela 6 – Análise de regressão binária múltipla, segundo interação idade e tempo de experiência para o desfecho presença de distúrbio de voz (DV).

4 | DISCUSSÃO

A predominância de mulheres encontrada na população estudada é confirmada em outras pesquisas, pois essa prevalência na área pedagógica deve-se ao fato de a profissão ainda ser vista como tradicionalmente feminina. Ou seja, o número de homens nesta amostra bem inferior ao de mulheres, é fato registrado na maioria das pesquisas que tem como sujeito o docente. (FERREIRA et al., 2003; PIZOLATO et al., 2013; FREITAS et al., 2019). Dessa forma ainda é frágil levantar a hipótese de o registro do distúrbio de voz estar associado a demanda vocal excessiva, mais do que as características do sexo, considerando que mulheres tem maior predisposição a apresentarem distúrbio de voz por conta de configuração laríngea diferenciada (ROY et al., 2004; LIMA, 2008); DE SOUZA et al., 2011)

A média de idade dos professores analisados foi de 40,4 anos variando entre 25 a 64 anos. Observa-se que os professores com idade mais elevada autorreferiram DV frequentemente, mostrando semelhança com outras pesquisas que evidenciam que conforme a idade aumenta as alterações vocais são mais comuns (SILVA et al., 2016). Esta variável, em análise estatística evidenciou uma chance maior de ocorrência de DV (OR=2,53 - $p<0,001$), destacando assim sua relevância. A literatura corrobora esse dado destacando que a idade predispõe a alterações vocais, pois ao envelhecer há uma tendência para mudanças de voz inerente ao próprio processo de envelhecimento (GAMPEL; KARSCH;

FERREIRA, 2008).

A porcentagem de sujeitos que fizeram autorreferencia a manifestar distúrbio de voz (57,3%) é próxima à registrada por Ferreira et al. (2003) com professores da mesma rede municipal de ensino, em pesquisa realizada nos finais dos anos 90 do século passado, quando o registro foi de 60% (FERREIRA et al., 2003).

Pesquisa realizada com professores da rede pública do município de Londrina-PR (FILLIS, 2017) constata que dos pesquisados apenas 25,7% apresentou distúrbio de voz, sugerindo que a diferença quanto ao contexto de trabalho como por exemplo o índice de violência, má remuneração, tipo de contrato e satisfação com o trabalho podem justificar diferenças no registro da ocorrência. Vale destacar, porém, que no questionário utilizado por Fillis (2017) há apenas uma pergunta sobre a presença de distúrbio de voz, que foi cruzada com outras variáveis (FILLIS, 2017).

Em pesquisa que comparou professores da rede pública e privada do município de João Pessoa, Paraíba, que atuavam no ensino fundamental e médio, a porcentagem de DV registrada foi de 86,89% (n=106) em escolas públicas e 63,93% (n=34) na privada, com constatação de associação significativa ($p < 0,001$) e 3,74 vezes mais chance de referência entre professores da rede pública (FREITAS et al., 2019)

Dentre os professores com DV, os sintomas mais frequentes foram garganta seca, cansaço ao falar e rouquidão, os mesmos também registrados na pesquisa de Ferreira et al. (2003). Esses sintomas, que identificam o uso em demasia da voz, são os mencionados em diferentes pesquisas, em porcentagens diferentes (SERVILHA; PENA, 2010; CAPOROSSI; FERREIRA, 2011; CARREGOSA et al., 2016; FREITAS et al., 2019).

Chama atenção o fato de os sintomas terem sido mencionados pelos docentes, independente de apresentarem ou não DV. Pesquisa que analisou professores da mesma rede, ora pesquisada, destaca em especial os sintomas de rouquidão, cansaço ao falar e esforço ao falar como não distinguíveis de indivíduos com e sem DV (GIANNINI, 2010). Esses são constantemente referidos pelos docentes, e relacionados com alterações climáticas, falta de hidratação, uso excessivo de voz, fatores ambientais e insatisfação na atividade letiva (FERREIRA et al., 2003).

Quanto ao número de sintomas referidos, observa-se que entre os 391 professores analisados, a maioria faz referência a presença de sintomas vocais. Os que apresentam DV (277) têm em média sete sintomas autorreferidos, e os que não apresentaram DV (167), dois sintomas, fato que evidencia que o exercício docente por si predispõe a problemas vocais. Nos resultados da pesquisa de Ferreira et al. (2003), realizada com professores da mesma rede municipal aqui pesquisada, também há o registro da média de dois sintomas por sujeito. Na pesquisa de Freitas et al.(2019) a média do ITDV foi menor do que o obtido neste estudo, e menor ainda entre os professores da rede privada de ensino (respectivamente 4,88 e 3,69).

Entre os professores pesquisados, os que atuam na Educação infantil apresentaram

percentual superior para ocorrência de DV em relação aos professores de outras categorias (61,1% *versus* 48,8%; $p=0,022$). A atividade desenvolvida com as crianças pequenas demanda um uso de voz, por parte dos professores, diferenciado. Falar em lugar aberto, cantar, repetir várias vezes a mesma coisa, chamar atenção e controlar crianças ainda em fase de desenvolvimento são algumas dessas tarefas que podem determinar o DV. Essa variável, em análise estatística evidenciou chance maior de ocorrência de DV ($OR=1,73$; $p=0,016$), quando comparada a outros níveis de atuação.

Esse dado aparece na literatura, quando Angelilo et al (2009) e Martis et al (2014) destacam que professores da educação infantil tem uma maior demanda do uso vocal devido ao fato de que seus alunos ainda estão em processo de alfabetização, além do fato de que os mesmos têm de competir com os ruídos produzidos pelas crianças durante períodos mais longos com pausas mais curtas, uma vez que todas as matérias são ministradas por um único professor.

Quanto à carga horária, entre aqueles que trabalham acima de 30 horas/semana o registro de DV foi maior ($p=0,003$), sugerindo que quanto maior a carga horária, maior o uso da voz e maior seu desgaste. Essa associação foi concordante com Ceballos et al (2011) quando os autores apontam que a carga horária semanal predominante entre os professores, foi de 40 horas semanais e estava significativamente associada com a alteração vocal (DE CEBALLOS et al., 2011). Sampaio et al (2009) também apontam que 78% dos docentes afastados de sala de aula no Estado do Rio de Janeiro tinham carga horária maior que 40 horas semanais (SAMPAIO et al., 2012).

Em relação ao tempo de atuação constatou-se que os docentes com mais de 39 anos de idade e com 12 anos de experiência ou mais apresentam uma chance de $OR=2,53$ ($p<0,001$) de terem DV, quando comparados aos professores com idades menores ou iguais a 39 anos e menos de 12 anos de experiência. Alguns pesquisadores (ROY et al., 2004; THIBEAULT et al., 2004; ESCALONA, 2006; GAÑET BENAVENTE; ESTRADA; GALLEGO PULGARÍN, 2007) verificaram que quanto maior o tempo de profissão maior a prevalência de professores com sintomas vocais. Contudo o tempo de serviço também pode ser um fator protetor, pois a prática da sala de aula pode contribuir para melhorar a experiência (PRECIADO et al., 2005; KOOIJMAN et al., 2007; TAVARES; MARTINS, 2007; UBILLOS et al., 2015) uma vez que o professor adquire estratégias para uso mais adequado de sua voz, conforme descrito anteriormente.

Ao finalizar, especial destaque deve ser dado ao grupo gestor do curso “Promovendo o Bem Estar Vocal” quanto a maior atenção na elaboração das estratégias e acompanhamento dos tutores junto aos professores de Educação Infantil, por esses terem manifestado mais DV e por serem os que em maior número se inscrevem no curso. Necessitam também maior atenção os que trabalham em carga acima de 30 horas semanais e com mais tempo de atuação e conseqüentemente de idade.

Importante destacar que sendo o público predominantemente feminino as

duas últimas questões (maior tempo de atuação e idade) coincidem com a chegada da menopausa e das mudanças de vida pessoal que certamente podem interferir no desempenho profissional dos professores (ROBAINA et al., 2015).

5 | CONCLUSÃO

Observou-se maior chance para a presença de DV em professores que atuam no nível infantil, têm tempo de experiência maior ou igual a 12 anos e idade igual ou acima de 39 anos.

REFERÊNCIAS

ANGELILLO, M. et al. Prevalence of occupational voice disorders in teachers. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 50, n. 1, p. 26–32, mar. 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Distúrbio de Voz Relacionado ao Trabalho – DVRT / Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/disturbio_voz_relacionado_trabalho_dvrt.pdf

CAPOROSSI, C.; FERREIRA, L. P. Sintomas Vocais e Fatores relativos ao estilo de vida em professores [Vocal symptoms and factors related to teachers' lifestyle]. **Revista CEFAC**, v. 13, n. 1, p. 132–139, 2011.

CARREGOSA, E. S. et al. Autopercepção da função glótica e análise perceptivoauditiva de professores de escolas municipais. **Revista CEFAC**, v. 18, n. 2, p. 481–490, abr. 2016.

DE CEBALLOS, A. G. da C. et al. Avaliação perceptivo-auditiva e fatores associados à alteração vocal em professores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 2, p. 285–295, 2011.

DE SOUZA, C. L. et al. Fatores associados a patologias de pregas vocais em professores. **Revista de Saude Publica**, v. 45, n. 5, p. 914–921, 5 out. 2011. Disponível em: <www.scielo.br/rsp>. Acesso em: 2 jun. 2021.

DIEHL, L.; MARIN, A. H. Disorders in brazilian teachers: systematic review of literature. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v. 7, n. 2, p. 64–85, dez. 2016. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/eip/v7n2/a05.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

DORNELAS, R. et al. Violence in schools and the voice of teachers. **CODAS**, v. 29, n. 4, 10 ago. 2017.

DRAGONE, M. L. S. et al. Voz do professor: uma revisão de 15 anos de contribuição fonoaudiológica. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 15, n. 2, p. 289–296, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-80342010000200023&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 3 jun. 2021.

ESCALONA, E. Programa para la preservación de la voz en docentes de educación básica. **Salud de los Trabajadores**, v. 14, n. 1, p. 31–49, 2006.

FERREIRA E SILVA, L. et al. Qualidade vocal dos professores de uma universidade pública em Belém, Pará. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 16, n. 58, p. 36–48, 15 abr. 2019. Disponível em: <https://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/5427>. Acesso em: 3 jun. 2021.

FERREIRA, L. P. et al. Condições de produção vocal de professores da prefeitura do município de São Paulo. **Distúrbios da Comunicação**, v. 14, n. 2, 2003. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/11333>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

FERREIRA, L. P. et al. Intervenção fonoaudiológica com professores: análise de uma proposta realizada à distância. **Distúrbios da Comunicação**, v. 31, n. 2, p. 234–245, 24 jul. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.23925/2176-2724.2019v31i2p234-245>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

FERREIRA, M. R. **Bem-estar vocal de professores: aquisição de conhecimentos em ação oferecida na modalidade a distância**. 2018. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <[https://tede.pucsp.br/bitstream/handle/21479/2/Raiza Mendes Ferreira.pdf](https://tede.pucsp.br/bitstream/handle/21479/2/Raiza%20Mendes%20Ferreira.pdf)>. Acesso em: 6 jun. 2021.

FILLIS, M. M. A. **Percepção de distúrbios de voz relacionado ao trabalho em professores da rede estadual de ensino e fatores ocupacionais associados**. 2017. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.uel.br/document/?code=vtls000213407>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

FREITAS, C. N. J. de et al. Condições de trabalho e de voz em professores de escolas públicas e privadas. **Audiology - Communication Research**, v. 24, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2151>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

GAMPEL, D.; KARSCH, U.; FERREIRA, L. P. Agradabilidade da voz de sujeitos idosos professores e não professores. **Rev. Kairós**, p. 215–234, 2008.

GAÑET BENAVENTE, R. E.; ESTRADA, C. S.; GALLEGO PULGARÍN, M. I. **Patología vocal en trabajadores docentes: influencia de factores laborales y extralaborales** Arch Prev Riesgos Labor. [s.l.: s.n.].

GHIRARDI, A. C. D. A. M. et al. Screening index for voice disorder (SIVD): Development and validation. **Journal of Voice**, v. 27, n. 2, p. 195–200, 1 mar. 2013.

GHIRARDI, A. C. de A. M. **Distúrbio de voz em professores: identificação, avaliação e triagem**. 2012. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://tede2.pucsp.br/tede/handle/handle/11939>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

GIANNINI, S. P. P. **Distúrbio de voz relacionado ao trabalho docente: um estudo caso-controle**. 2010. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-24052010-083813/>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

KOOIJMAN, P. G. C. et al. Psychosocial Impact of the Teacher's Voice Throughout the Career. **Journal of Voice**, v. 21, n. 3, p. 316–324, 1 maio 2007.

LIMA, M. F. B. de. **Sintomas vocais, alterações da qualidade vocale laríngea em professores: análise de instrumentos**. 2008. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://tede2.pucsp.br/tede/handle/handle/12165>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

LOPES, M. C. L. de A. et al. Factors associated with vocal health and quality of life in teachers/professors. **Revista CEFAC**, v. 20, n. 4, p. 515–531, ago. 2018.

MARTINS, R. H. G. et al. Voice disorders in teachers. A review. **Journal of Voice**, v. 28, n. 6, p. 716–724, 1 nov. 2014.

MENDES, A. L. F. et al. Teacher's voice: Vocal tract discomfort symptoms, vocal intensity and noise in the classroom. **CODAS**, v. 28, n. 2, p. 168–175, 2016.

PERUCHI, V. S. **Condições do trabalho docente na perspectiva de professores do município de são paulo [dissertação]**. 2017. São Paulo: Faculdade de Ciências Humana e da Saúde da PUC-SP, 2017.

PIZOLATO, R. A. et al. Evaluation of the effectiveness of a voice training program for teachers. **Journal of Voice**, v. 27, n. 5, p. 603–610, 1 set. 2013.

POMPEU, A. T. S. et al. Bem-estar vocal de professores: uma proposta de intervenção realizada à distância Vocal welfare of teachers: a proposal for intervention developed by distance mode learning Bien-estar vocal de profesores: una propuesta de intervención realizada a distanc. **Distúrbios da Comunicação**, v. 28, n. 2, p. 350–62, 6 jul. 2016. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/24771>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

PRECIADO, J. et al. Frecuencia y factores de riesgo de los trastornos de la voz en el personal docente de la Rioja. Estudio transversal de 527 docentes: Cuestionario, examen de la función vocal, análisis acústico y vídeolaringoestroscofia. **Acta Otorrinolaringologica Espanola**, v. 56, n. 4, p. 161–170, 1 abr. 2005.

REZENDE, B. A. et al. Factors associated with perception of loud occupational noise by school teachers in basic education in Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190063, 5 dez. 2019.

ROBAINA, J. R. et al. Fatores psicossociais e socioeconômicos relacionados à insônia e menopausa: Estudo Pró-Saúde. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 3, p. 597–606, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00045014>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

ROY, N. et al. Prevalence of Voice Disorders in Teachers and the General Population. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, v. 47, n. 2, p. 281–293, abr. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157130/>>. Acesso em: 3 jun. 2021.

SAMPAIO, M. C. et al. Vocal effort and voice handicap among teachers. **Journal of Voice**, v. 26, n. 6, p. 820.e15-820.e18, 1 nov. 2012.

SANTOS, E. C. et al. Factors associated with health dissatisfaction of elementary school teachers. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. suppl 5, 21 dez. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0832>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

SERVILHA, E. A. M.; PENA, J. Tipificação de sintomas relacionados à voz e sua produção em professores identificados com ausência de alteração vocal na avaliação fonoaudiológica. **Revista CEFAC**, v. 12, n. 3, p. 454–461, 30 abr. 2010.

SILVA, G. J. da et al. Sintomas vocais e causas autorreferidas em professores. **Revista CEFAC**, v. 18, n. 1, p. 158–166, fev. 2016.

SILVA, S. S. L. da. Principais patologias laringeas em professores. **Distúrbios da Comunicação**, v. 30, n. 4, p. 767–775, 12 dez. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.23925/2176-2724.2018v30i4p767-775>>. Acesso em: 2 jun. 2021.

TAVARES, E. L. M.; MARTINS, R. H. G. Vocal Evaluation in Teachers With or Without Symptoms. **Journal of Voice**, v. 21, n. 4, p. 407–414, 1 jul. 2007.

THIBEAULT, S. L. et al. Occupational risk factors associated with voice disorders among teachers. **Annals of Epidemiology**, v. 14, n. 10, p. 786–792, 1 nov. 2004.

UBILLOS, S. et al. Protective and risk factors associated with voice strain among teachers in castile and leon, Spain: Recommendations for voice training: Factores de riesgo y protección de los tratamientos foniátricos en docentes de castilla y león: Pautas para la formación vocal. **Journal of Voice**, v. 29, n. 2, p. 261.e1-261.e12, 1 mar. 2015.

TÉCNICAS DE ANÁLISE ESPACIAL APLICADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE EM FORTALEZA NO CEARÁ: ESTUDO DE CASO DA DENGUE NO CONTEXTO SÓCIO SANITÁRIO DA PANDEMIA DA COVID-19 NA UAPS MAURÍCIO MATTOS DOURADO

Data de aceite: 01/09/2021

Débora Gaspar Soares

Mestra em Geografia pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Aluna do Curso de Pós-Graduação em Análise Ambiental e Gestão do Território na ENCE.

Membro do grupo de pesquisa: Para uma crítica da Economia Política do Espaço, do(a) Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/1106186788602404>

Ivan Paulo Bianco da Silva

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Especialista em Entomologia Médica pela Fiocruz Manguinhos

RESUMO: Este artigo discute a importância da territorialização em saúde para manejo e prevenção da COVID-19 na área epidêmica de dengue de atuação da Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará. A justificativa para o presente estudo foi refletir sobre o contexto atual da COVID-19 destacando que é imprescindível que as políticas públicas de saúde articulem-se em torno da prevenção e pela absoluta empatia por sua comunidade. O panorama adverso da pandemia que não apresentou nada de novo, trouxe à luz a precariedade sócio sanitária e de saneamento ambiental do país. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi identificar

onde podem ocorrer os casos de dengue na área de atuação dessa UAPS, durante a pandemia da COVID-19, e analisar se essas áreas são de saneamento inadequado. Foi realizada uma pesquisa quantitativa utilizando os procedimentos dos seguintes Testes Estatísticos Espaciais: Densidade de Superfície (Simple e Kernel) e Interpolador Local (Interpolador Inverso de Distância (IDW), analisando-se essa área epidêmica de dengue de atuação de Vigilância em Saúde na Atenção Básica da mesma. Por fim, o resultado com esse trabalho foi que devido à ausência de disponibilidade de vacina para a COVID-19, nos domicílios da área de atuação dessa UAPS, protocolos de prevenção e atendimento primário à saúde são indispensáveis para o diagnóstico diferencial clínico de pacientes da COVID-19 com sinais e sintomas semelhantes, correlacionando-se um monitoramento da dengue positivo.

PALAVRAS-CHAVE: Territorialização em saúde, dengue, COVID-19.

SPACE ANALYSIS TECHNIQUES APPLIED IN PRIMARY HEALTH CARE IN FORTALEZA, CEARÁ: A CASE STUDY OF DENGUE IN THE SOCIAL HEALTH CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AT UAPS MAURÍCIO MATTOS DOURADO

ABSTRACT: This article discusses the importance of territorialization in health for the management and prevention of COVID-19 in the dengue epidemic area of operation of UAPS Maurício Mattos Dourado in the Edson de Queiroz neighborhood in Fortaleza, Ceará. The objective was to identify where dengue cases can

occur in the area of operation of UAPS Maurício Mattos Dourado in the Edson de Queiroz neighborhood in Fortaleza, Ceará, during the COVID-19 pandemic, and to analyze whether these areas are of inadequate sanitation. A quantitative research was carried out using the procedures of the following Spatial Statistical Tests: Surface Density: Simple and Kernel, and Local Interpolators: Inverse Distance Interpolator (IDW), analyzing the epidemic area of dengue activity of UAPS Maurício Mattos Dourado in the Edson neighborhood de Queiroz in Fortaleza, Ceará. Finally, the result of this work was that due to the absence of vaccine availability for COVID-19, in the homes of the area of operation of UAPS Maurício Mattos Dourado in the Edson de Queiroz neighborhood in Fortaleza, Ceará, protocols for prevention and primary care to health are essential for the differential clinical diagnosis of COVID-19 patients with similar signs and symptoms, correlating with positive dengue monitoring.

KEYWORDS: Health territorialization, dengue, COVID-19.

1 | INTRODUÇÃO

No contexto sócio sanitário mundial historiou-se que no fim de dezembro de 2019, diversas pessoas que estanciavam na cidade Wuhan, província de Hubei, China, apresentavam quadro de pneumonia por causa desconhecida. Em março de 2020 foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a pandemia pela COVID-19. Segundo as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19 (do inglês, Coronavirus Disease 2019), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

No Brasil, o caso com diagnóstico confirmado da COVID-19 foi em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo, tratando-se de um homem de 61 anos que retornava de uma viagem para Itália, região da Lombardia, marcando o início da contaminação na América Latina. Já a primeira referência de óbito no país por COVID-19 foi em 17 de março 2020. O Ministério da Saúde do Brasil reconheceu o rápido, preocupante alastramento da COVID-19, e sua aguda, sua violenta contaminação comunitária (por exemplo: os estados de São Paulo e do Rio de Janeiro, visto que uma pessoa infectada pode transmitir a COVID-19 de duas a três pessoas), que como calamidade dissipa a economia do país e sobrecarrega os serviços de saúde. Segundo as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil alguns esforços e medidas para prevenção e atendimento aos pacientes da COVID-19 foram necessárias, tais como:

“Entre essas medidas estão o Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)(14), o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) (14), a Nota Informativa nº 6/2020 - DAF/SCTIE/MS (15), entre outros documentos.”

Tanto o Brasil quanto a América Latina, de uma forma geral, encontram-se

suscetíveis a diversas e distintas doenças endêmicas que têm numerosos sinais e sintomas, que também estão correlacionados à doença causada pela COVID-19. Dessa forma, o diagnóstico eficiente pode ser um diferencial de atendimento e prevenção das UAPS do país, tornando-se vital a importância e reconhecimento sobre a distribuição dos casos de dengue, dados que são fornecidos pelos sistemas de vigilância em saúde dos municípios. Em relação ao impacto socioeconômico e sócio sanitário da COVID-19, e das circunstâncias que a tornaram uma ameaça a vida humana, Harvey (2020, p.18) elucida que:

“A indústria farmacêutica têm pouco ou nenhum interesse na pesquisa sem fins lucrativos sobre doenças infecciosas (como toda a classe de coronavírus conhecidos desde os anos 60). A indústria farmacêutica raramente investe em prevenção. Tem pouco interesse em investir na preparação para uma crise de saúde pública. Adora desenhar curas. Quanto mais doentes nós estamos, mais eles ganham. A prevenção não contribui para uma valorização dos acionistas. O modelo de negócio aplicado à oferta de saúde pública eliminou a capacidade de resposta que seria necessária em caso de emergência. A prevenção nem sequer era um ramo de trabalho sedutor o suficiente para justificar parcerias público-privadas.”

No entendimento, que não há políticas públicas de saúde que se articulem em torno da prevenção e pela absoluta empatia por sua comunidade. A dengue merece atenção no contexto sócio sanitário da COVID-19, especialmente, por ser a arbovirose de maior relevância, mais agravante e de alta expansão dentre os países tropicais. E ainda, por ser uma patologia viral que possui sinais e sintomas iniciais semelhantes àqueles norteadores para a COVID-19, a dengue precisa ser descartada e controlada. No presente estudo na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará. De acordo com o módulo 3, aula3, do curso COVID-19, manejo da infecção causada pelo novo *coronavírus* tem-se que:

“Dengue, Zika e Chikungunya são patologias virais que também devem ser descartadas uma vez que podem cursar com sinais e sintomas iniciais semelhantes àqueles descritos para a COVID-19. Nesses casos, é muito importante o conhecimento sobre a distribuição de casos nas áreas geográficas, dados fornecidos pelos sistemas de vigilância em saúde dos municípios.”

Essa investigação busca analisar algumas técnicas de Análise Espacial para o estudo de geografia da saúde¹ do caso da dengue no contexto sócio sanitário da pandemia da COVID-19 na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz. O objetivo desse trabalho foi identificar onde podem ocorrer os casos de dengue na área de atuação dessa UAPS, durante a pandemia da COVID-19, e analisar se essas áreas são de saneamento inadequado, destacando a falta de investimentos públicos e privados nas infraestruturas para fortalecimento da saúde pública e como consequência

1 Esse trabalho estuda Espaço e Territorialização em Saúde em concordância com as contribuições de Milton Santos e David Harvey como norteadores de uma nova concepção de espaço inserida na concepção da Geografia Crítica.

uma articulação para erigir uma base socioeconômica urbana. Para esse fim, o presente estudo observa os estudiosos que tratam dessa reflexão. Pela contemporaneidade do tema, citamos alguns teóricos que o fundamentem como (TEIXEIRA, 2004; NORONHA, 2007; SUCUPIRA, 2003; SANTOS E RIGOTTO, 2010; Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), a Nota Informativa nº 6/2020 - DAF/SCTIE/MS; SANTOS, 1997; SILVA, 1985; HARVEY, et al, 2020; dentre outros).

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho foi uma pesquisa quantitativa, que investigou a correlação existente entre a epidemia de dengue e a COVID-19 na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará. Para elaboração exigiu-se a recorrência à literatura pertinente, uma pesquisa ao software que foi empregado nessa pesquisa para análise do banco de dados SIGs utilizado, e a representação das interações locais que podem envolver agentes econômicos e agentes de conhecimento.

O instrumento de campo utilizado para essa pesquisa foi primeiro a identificação e caracterização da área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará. Em segundo foi descrever a relação e às características dos atores-chave, foi realizada a verificação do papel da proximidade territorial, do ponto de vista das práticas produtivas, da ação cooperativa e das fontes de informação e conhecimento para inovação, respeitantes às características da amostra de estudo. Fundamentado em técnicas de estatística espacial, essa etapa é essencial para a descrição pormenorizada da ação e interação local desses atores-chave, pois utiliza as principais técnicas de análise espacial com os procedimentos dos seguintes testes Estatísticos Espaciais: Superfície de Densidade: Simples e de Kernel, que é a análise da concentração espacial das observações dos eventos pontuais (linhas também); e Interpoladores locais: Interpolador pelo Inverso da Distância (IDW), essa abordagem baseia-se em Modelos determinísticos de efeito local (Vizinho mais próximo, Média simples e Média ponderada pela distância): a estimativa foi realizada a partir da interpolação de amostras mais próximas, analisando-se a área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará que ocorreram a dengue. Aplicou-se uma função de ponderação com base nas distâncias das amostras.

Após estas etapas de revisão e investigação, os resultados obtidos foram organizados de modo a oferecer características importantes para a identificação dos domicílios dessa área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará, e que durante a pandemia da COVID-19 indicam a ocorrência de dengue concomitante, e que essas áreas, infelizmente, são áreas de saneamento inadequado. O resultado com esse trabalho foi que devido à ausência de disponibilidade

de vacina para a COVID-19, nos domicílios da área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará, protocolos de prevenção e atendimento primário à saúde são indispensáveis para o diagnóstico diferencial clínico de pacientes da COVID-19 com sinais e sintomas semelhantes, correlacionando-se um monitoramento da dengue positivo.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O manejo, vigilância e prevenção da dengue no país tem se caracterizado como uma tarefa árdua e desafiadora tanto para os serviços de saúde quanto para a população. No Brasil e na América Latina, as nossas condições precárias saneamento ambiental afetam ora qualidade de vida ora as condições socioambientais, e ampliam o vetor agente de dispersão. No contexto sócio sanitário da pandemia da COVID-19 tornou-se vital a importância e reconhecimento sobre a distribuição dos casos de dengue, a avaliação dos fatores socioambientais relacionados, e a identificação de áreas geográficas mais suscetíveis a essa endemia. Esses dados são fornecidos pelos sistemas de vigilância em saúde dos municípios e são primordiais para execução de programas de manejo e prevenção da dengue, de outras endemias e de outras pandemias. Em outros termos, o estudo sobre o espaço e a territorialização em saúde para a Epidemiologia segundo Silva (1985) “é pensar essa categoria enquanto relação social e assim permitir pensar a doença enquanto processo de mudança da estrutura espacial, não meramente descrevendo-a”. Nesse sentido, o uso de Técnicas de Análise Espacial Aplicadas à Vigilância em Saúde na Atenção Básica, especialmente, no mapeamento de casos de dengue em diferentes regiões do Brasil ganha destaque como instrumento eficiente, e básico no campo da saúde pública. Desde a apuração de dados para geração de mapas de identificação de áreas de risco até o atendimento diferenciado nas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS). Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar a epidemia de dengue em relação ao contexto sócio sanitário da pandemia da COVID-19. Segundo o Guia de Vigilância em Saúde (2016, p. 436) a dengue se caracteriza como:

“Doença febril aguda, que pode apresentar um amplo espectro clínico: enquanto a maioria dos pacientes se recupera após evolução clínica leve e autolimitada, uma pequena parte progride para doença grave. É a mais importante arbovirose que afeta o homem, constituindo-se em sério problema de saúde pública no mundo. Ocorre e é disseminada especialmente nos países tropicais e subtropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*.”

Já as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil (2020, p. 10) relacionam a presença de febre como recomendação para diagnóstico da COVID-19:

“Para diagnóstico e notificação de Síndrome Gripal (SG) - e demais medidas correspondentes previstas no Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária, a serem adotadas pelos serviços de saúde-, é necessário seguir critérios atuais que exigem a presença de febre.”

Nesse panorama, as distintas técnicas de análise espacial baseadas em dados fornecidos pelos sistemas de vigilância em saúde dos municípios devem ser utilizadas para identificação de áreas mais suscetíveis e endêmicas da dengue para o atendimento diferenciado de paciente da COVID-19 nas Unidades de Atendimento Primário à Saúde (UAPS) de todo o país. Por consequência, há a necessidade de uma Geografia da Saúde que dê sentido de entender “o espaço como processo e produto das relações sociais, que se realiza enquanto uma instância social” (SANTOS, 1997) num contexto de pandemia.

O presente trabalho destaca que há um padrão de distribuição irregular dos bairros de Fortaleza com diagnóstico positivo para dengue. O georreferenciamento desses bairros tem por finalidade atribuir às coordenadas geográficas aos dados. Como óbice de se conseguir a acurácia desse, refletiu-se na dificuldade dos dados fornecidos pelos sistemas de vigilância em saúde do município de Fortaleza, para realizar esse georreferenciamento, a partir dos endereços dos pacientes. Assim, isso impediu esse georreferenciamento por setores censitários, portanto, o presente trabalho optou pela unidade territorial classificada bairros. Nesse sentido, Santos e Rigotto (2011, p.388) orientam sobre a importância da análise do Território em saúde da seguinte maneira:

“A execução das práticas de saúde sobre um substrato territorial já vem sendo utilizada por distintas iniciativas no âmbito do SUS, como a Estratégia Saúde da Família, a Vigilância em Saúde Ambiental, a proposta dos municípios/cidades saudáveis e a própria descentralização prevista na Constituição Federal.”

Assim, a epidemia de dengue, em Fortaleza, possui relação ao contexto socioambiental da pandemia da COVID-19, uma vez que, o alastramento dessa em áreas urbanas intensamente habitadas é denso. O que representa um fator de gravidade e de colapso para essas Unidades de Atendimento Primário à Saúde (UAPS) de Fortaleza e para realização de um diagnóstico diferencial para a COVID-19. Já que a epidemia de dengue possui diversos sinais e sintomas, que também estão relacionados à COVID-19. O quadro abaixo apresenta esses principais sinais e sintomas.

Doença	Sinais e Sintomas
Dengue	dor de cabeça intensa, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, erupção cutânea e manifestações hemorrágicas.
COVID-19	febre, tosse geralmente seca, dor de garganta, congestão nasal, mal-estar geral, cefaleia, mialgia.

Quadro 1: Principais sinais e sintomas da dengue que estão relacionados a COVID-19.

Fonte: Ministério da Saúde.

Como o quadro 1 acima apresenta, a epidemia de dengue pode evoluir para sinais e sintomas de infecção viral iniciais muito semelhantes e relacionados a COVID-19. O georreferenciamento dos casos positivos de dengue nos bairros de Fortaleza é muito importante tanto para o conhecimento sobre a distribuição de casos nessas unidades territoriais classificadas bairros quanto para o reconhecimento dos principais quadros clínicos que fazem parte do diagnóstico diferencial da COVID-19. Nessa circunstância, as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil (2020, p. 13) enfatizam que ainda não há uma vacina disponível para a população. As vacinas estão em desenvolvimento, mas podem ser necessários de 12 a 18 meses para que uma vacina esteja disponível e recomendam:

“Embora não haja vacina específica para SARS-CoV-2, até o momento, recomenda-se que a população mantenha o calendário vacinal em dia, de forma a evitar infecções que poderiam ser confundidas com a COVID-19 ou mesmo que poderiam debilitar o organismo e agravar uma possível infecção por esse agente.”

O entendimento desse cenário de estudo é relevante para a categorização do “espaço” segundo Santos (1997) e análise das condições de ocorrência da dengue nessa área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará, que é de muita desigualdade socioeconômica e socioambiental. As características desse território de saúde são uma população de 21.870 pessoas. Apresenta diversas áreas com aglomerados subnormais: ocupações desordenadas e invasões. Possui área de conservação (mangue), áreas comerciais, e áreas de residência de classe média (Cidade Ecológica/Condomínios). Nesse contexto, Santos e Rigotto (2011, p.289) elucidam que a estratégia de territorialização em saúde, sobretudo no contexto das ações da Atenção Básica à Saúde, possui elevadas limitações entre as pessoas e os serviços de saúde local do SUS assim:

“Em verdade, a operacionalização da categoria ‘território’ por parte dos profissionais do SUS vem sendo tratada de forma parcial, de modo que o conceito de espaço, consagrado a fins administrativos que se voltam para a dimensão gerencial dos serviços de saúde, tem limitados seu potencial e suas possibilidades na identificação de questões de saúde e das correspondentes iniciativas de intervenção concreta na realidade cotidiana das coletividades

humanas.”

Como os autores afirmaram acima, a Atenção Básica é, ao mesmo tempo, um nível de atenção e uma proposta estruturante para a organização do sistema de saúde, sendo uma Estratégia Saúde da Família como modelo escolhido para a organização da Atenção Básica em nosso país.

Dada a importância do georreferenciamento dos casos positivos de dengue nos bairros de Fortaleza tanto para o conhecimento sobre a distribuição de casos nessas unidades territoriais classificadas bairros quanto para o reconhecimento dos principais quadros clínicos que fazem parte do diagnóstico diferencial da COVID-19. A Figura 2 abaixo apresenta a intensidade de casos de dengue, especificamente, dos domicílios na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza. O Território de saúde da Unidade de Atenção Primária de Saúde (UAPS) Maurício Mattos Dourado possui uma área de abrangência formada por 5 microáreas (aproximadamente 4000 pessoas por microárea). Essa UAPS possui 19 salas para atendimento, 3 salas para atendimento odontológico, “escovódromo”, sala de observação, recepção, sala de pequenas cirurgias, auditório, além de sala de vacinação e espaço de apoio como cantina e sala de gestão.

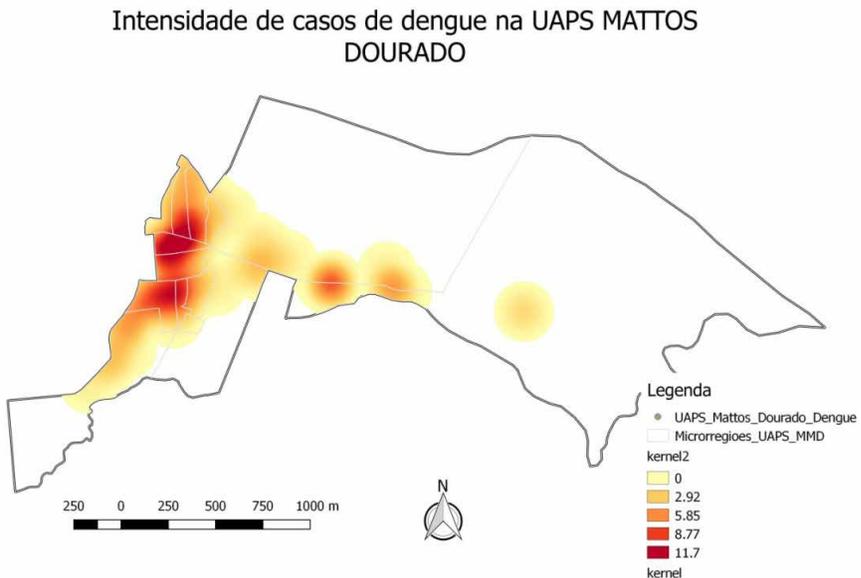


Figura 1: Intensidade de casos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza.

Fonte: Bases de malhas digitais do IBGE. Disponível em: <https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

A Figura 1 utilizou os dados georreferenciados dos bairros com diagnóstico positivo de dengue, especificamente, dos domicílios com diagnóstico positivo de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza para elaboração desse Mapa de Kernel. As áreas quentes desse “mapa de calor” representam locais de alta ocorrência de dengue dando fortes indícios de que essa ocorrência foi devido à elevada densidade populacional nessa área. Essa concentração da dengue devido à elevada densidade populacional é um indicador de alteridades de saneamento básico nesse território de saúde e que relacionam o mau abastecimento de água proveniente da rede pública, precariedade de logradouros ligados à rede pública de esgoto, carência de serviço de coleta de lixo nesses logradouros e com isso a elevada proporção de logradouros desse bairro que jogam lixo em terreno baldio. No contexto sócio sanitário da pandemia da COVID-19 tornou-se vital a importância e reconhecimento sobre a distribuição dos casos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza, essa figura 1 apresenta a identificação de domicílios mais suscetíveis a essa endemia de dengue nesse território de saúde e dá indícios fortes das alteridades socioambientais relacionadas. Essa identificação de domicílios mais suscetíveis a essa endemia de dengue permite uma ação diferencial nesse território de saúde para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica para enfrentamento da COVID-19, que em uma concepção ampliada, é definida como um conjunto articulado de ações destinadas a controlar determinantes, riscos e danos e danos à saúde de populações que vivem em determinados territórios, sob a ótica da integralidade do cuidado, o que inclui tanto a abordagem individual quanto a coletiva dos problemas de saúde (TEIXEIRA; PINTO; VILASBÔAS, 2004). Tanto quanto permite a Estratégia Saúde da Família essa ação diferencial nesse território de saúde, baseando-se em princípios de integralidade do cuidado e de responsabilização pela saúde da população, além de estar em íntimo contato com a comunidade, constitui o “lugar natural” para o desenvolvimento da Vigilância em Saúde (NORONHA, PENNA, 2007). Nesse sentido, as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil (2020, p. 14) previnem tanto a população quanto aos profissionais do SUS sobre as precauções para enfrentamento da COVID-19 assim:

“O modo de transmissão do SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidado. Acredita-se que o SARS-CoV-2 seja transmitido por meio de contato e gotículas que se formam quando uma pessoa infectada fala, tosse ou espirra ou aerossóis, nos casos de realização de procedimentos que gerem aerossóis. A transmissão pode ocorrer pessoa a pessoa ou a curtas distâncias. Entretanto, transmissões por via fecal-oral foram relatadas e evidências recentes sugerem que esse mecanismo não pode ser descartado.”

Como exemplo para o desenvolvimento da Vigilância em Saúde, a necessidade do reforço de medidas de prevenção como a da correta higienização das mãos. Por consequência, a influência da análise dos conceitos de “espaço” e “território” em Santos

(1997) possibilita mudar o cerne de atenção, que antes era centrado na doença, para os determinantes socioambientais das condições de saúde nesse território de saúde.

Essa identificação de domicílios mais suscetíveis a essa endemia de dengue nesse território de saúde apresenta indícios fortes das alteridades socioambientais relacionadas. Essas informações, juntamente com a análise das condições socioambientais da área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz são fortes elementos de investigação e compreensão das demandas e necessidades desse território de saúde. A figura 4 abaixo apresenta a aglomeração da incidência dos diagnósticos positivos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza. A análise desse trabalho sobre essa figura 2 considera a existência da interdisciplinaridade no cuidado e a vinculação da população com os serviços de saúde, e que essa pode subsidiar informações importantes para um planejamento desse território de saúde baseado na realidade local.

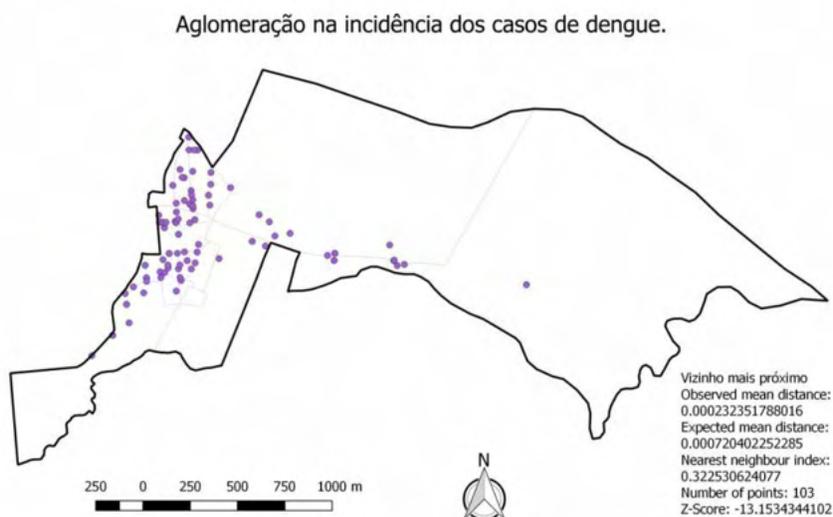


Figura 2: Aglomeração da incidência dos diagnósticos positivos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza.

Fonte: Bases de malhas digitais do IBGE. Disponível em: <https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

A Figura 2 apresenta pontos cujo padrão espacial indica uma certa aglomeração. O Nearest Neighbour Index (NNI) evidencia o padrão de distribuição dos casos de diagnóstico positivo para dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro

Edson de Queiroz, o valor do NNI = 0,3225, o valor do NNI é menor do que 1, o que evidencia o indício de aglomeração dos casos de diagnóstico positivo de dengue. Esse indício de aglomeração dos casos de diagnóstico positivo de dengue foi devido à elevada densidade populacional nessa área, e é forte um elemento de investigação e compreensão das demandas e necessidades desse território de saúde. Como exemplo da complexidade dessa compreensão para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica tem-se a análise da faixa etária para o diagnóstico positivo de dengue. O diagnóstico de dengue em crianças pode ser mais difícil do que no adulto, pois as manifestações clínicas podem ser ainda mais inespecíficas. Diante à situação epidêmica de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz a Vigilância em Saúde na Atenção Básica precisa levar em consideração a suspeita clínica de dengue em caso exantemático agudo. Outro fator que merece atenção é uma boa história epidemiológica (viagens recentes, contato com carrapatos, contato com ratos ou água de enchente) e o histórico vacinal, além do exame físico completo. A figura 2 é forte elemento de investigação e compreensão das demandas e necessidades desse território de saúde porque esclarece para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica os indícios locais de aglomeração dos casos de diagnóstico positivo de dengue, essa área da figura caracteriza-se por becos, ruela, escadarias, de logradouros subnormais: ocupações desordenadas e invasões. No contexto sócio sanitário da pandemia da COVID-19 tornou-se vital a importância e reconhecimento sobre a distribuição dos casos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza, essa figura 2 apresenta indício de aglomeração dos casos de diagnóstico positivo de dengue, e é um forte elemento de investigação e compreensão das demandas e necessidades desse território de saúde. Para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica essa figura constitui-se como informação importante para a constituição dessa territorialização, pois permite descrever, compreender, e analisar aspectos singulares como: perfil demográfico, perfil epidemiológico, perfil socioeconômico, perfil socioambiental, e as necessidades de saúde desse território de saúde, e para o reconhecimento dos principais quadros clínicos que fazem parte do diagnóstico diferencial da COVID-19. Nesse cenário de estudo, Guia de Vigilância em Saúde (2016, p. 438) caracteriza os fatores de risco para dengue como:

“Fatores de risco individuais determinam a gravidade da doença e incluem idade, etnicidade e, possivelmente, comorbidades (asma brônquica, diabetes *mellitus*, anemia falciforme) e infecção secundária. Crianças mais novas, particularmente, podem ser menos capazes que adultos de compensar o extravasamento capilar e estão conseqüentemente em maior risco do choque da dengue. Estudos soropidemiológicos em Cuba e na Tailândia consistentemente corroboram o papel da infecção heterotípica secundária como um fator de risco para dengue grave, embora existam alguns relatos de casos de dengue grave associados com a infecção primária. A dengue grave é também regularmente observada durante infecção primária em bebês nascidos de mães imunes à dengue.”

TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE NA UAPS MATTOS DOURADO

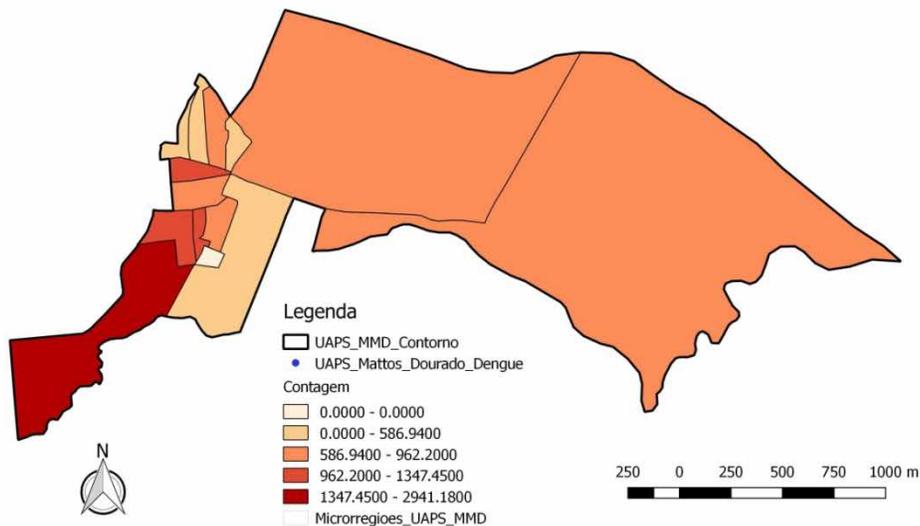


Figura 3: Taxa de Incidência de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza.

Fonte: Bases de malhas digitais do IBGE. Disponível em: <https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

A Figura 3 apresenta a taxa de incidência de dengue e revela a frequência da incidência de dengue em relação à população local da área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza. Esse mapa temático apresenta que a incidência de dengue não ocorre igualmente em todas as áreas. A legenda da Figura 3 apresenta as áreas de incidência endêmica dos casos de diagnóstico positivo de dengue. As unidades de área com valores semelhantes foram agrupadas em classes para facilitar a visualização espacial da distribuição da incidência de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza. A técnica utilizada foi a de Quebras Naturais, a fim de encontrar a melhor maneira de organizar as classes, e buscar reduzir a variação dos valores dentro das classes e maximizando a variação entre as classes. Essa técnica leva em consideração a distribuição da variável, permitindo revelar seu comportamento na área estudada. As áreas de maior incidência apresentam problemas socioeconômicos como precariedade de saneamento ambiental, debilidade do serviço de coleta de lixo, o mau abastecimento de água proveniente da rede pública, e a precariedade de logradouros ligados à rede pública de esgoto.

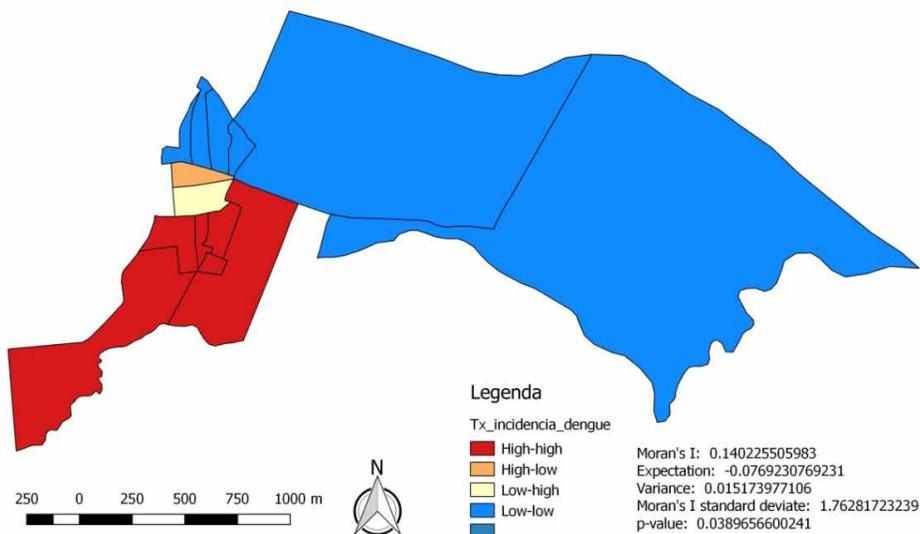


Figura 4: Autocorrelação Espacial da Taxa de incidência de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza.

Fonte: Bases de malhas digitais do IBGE. Disponível em: <https://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/malhas-digitais>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

Como resultado importante desse trabalho a Figura 4 apresenta fortes indícios de autocorrelação entre a alta taxa de incidência de dengue nos locais de precariedade socioambiental. Ela destaca onde podem ocorrer os casos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz em Fortaleza no Ceará, durante a pandemia da COVID-19, e que essas áreas são áreas de saneamento ambiental inadequado. A Figura 4 acima permite identificar padrões de distribuição espacial da incidência de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz. A Figura 4 apresenta a concentração de áreas com altas taxas de incidência de dengue e que há maior número de incidência de dengue na área com maior número de residentes em áreas da figura que caracterizam uma precariedade de saneamento ambiental, por becos, por ruelas, por escadarias, de logradouros subnormais: ocupações desordenadas e invasões. Cabe ressaltar que a precariedade de saneamento ambiental pode indicar condições agudamente favoráveis e determinantes para incidência de transmissão de dengue. Nesse sentido, o presente trabalho utilizou a técnica de autocorrelação espacial porque avalia se as taxas de incidência de dengue de áreas vizinhas são semelhantes, ou seja, que existem fatores de riscos subjacentes semelhantes nessas áreas, e que o mecanismo de contaminação justifica essa similaridade. A estatística do teste do Índice de Moran foi de 0,1402, ele é maior do zero que apresenta uma autocorrelação espacial positiva, ou seja, indica uma aglomeração de áreas com taxa de incidência de

dengue semelhantes. Além disso, o p-valor é de 0.03896, esse valor é estatisticamente significativo. Portanto, o presente trabalho pode afirmar que há evidências de aglomerados de áreas com taxas de incidência de dengue semelhantes na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz. Com base na visualização da Figura 4 essas áreas possuem alta taxa de incidência de dengue. A legenda da Figura 4 apresenta o resultado do LISA (estatística de autocorrelação para cada área de estudo) e indica as áreas que apresentam autocorrelação espacial com a taxa de incidência de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz. Como análise a Figura 4 apresenta uma área classificada como high-high, com p-valor menor que 0,05. É uma área de taxa elevada de incidência de dengue e que possui vizinhos com taxas de incidência de dengue elevadas. Indica que essa área, especificamente, necessita que sejam intensificadas as ações de controle da incidência da dengue uma ação diferencial nesse território de saúde para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica para enfrentamento da COVID-19. Por consequência, o módulo 3, aula3, do curso COVID-19, manejo da infecção causada pelo novo *coronavírus* explica a importância dos exames laboratoriais de definição etiológica da COVID-19 em contextos epidemiológicos assim:

“O teste sorológico - sejam os testes rápidos imunocromatográficos ou os testes tradicionais de ELISA - visam identificar a presença de anticorpos contra o vírus, em geral detectáveis a partir do 8o dia e, principalmente, após o 14o dia . Também existe a possibilidade de resultado “falso negativo”, bem como não há garantia de que o resultado positivo assegure a imunidade contra a doença. Portanto, os testes sorológicos em geral não são úteis para o manejo clínico imediato, mas podem ser importantes em estudos epidemiológicos e em decisões relativas ao retorno de profissionais às atividades, entre outras possibilidades.”

Em vista do que foi mencionado, o modo de transmissão da COVID-19 ainda não foi plenamente esclarecido, estamos num momento de estudos e pesquisas sobre essa doença. Diante à situação epidêmica de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado no bairro Edson de Queiroz a Vigilância em Saúde na Atenção Básica precisa levar em consideração a carência de testes disponíveis para o diagnóstico da COVID-19, devido criteriosa e rígida distribuição de insumos para sua realização. E ainda há a possibilidade da infecção concomitante entre dengue e a COVID-19 em áreas endêmicas, o que pode contribuir para o alastramento da COVID-19 em virtude do aumento do tempo para conclusão de um diagnóstico.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho considera imprescindível a territorialização em saúde para a Vigilância em Saúde na Atenção Básica no enfrentamento da COVID-19. As Técnicas de Análise Espacial para o estudo de caso da dengue no contexto sócio-sanitário da pandemia da COVID-19 na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado, no bairro Edson de

Queiroz possibilitou caracterizações, identificações e informações relevantes que podem ser úteis e eficazes na organização de um processo de planejamento desse território de saúde para enfrentamento da COVID-19 pela Vigilância de Saúde na Atenção Básica, que possibilitem uma ação diferencial de medidas de atuação que contemplem as demandas/necessidades sentidas pela população local. Esse trabalho apresenta que onde há indício de aglomeração dos casos de diagnóstico positivo de dengue podem ocorrer os casos de dengue na área de atuação da UAPS Maurício Mattos Dourado, no bairro Edson de Queiroz, em Fortaleza no Ceará, durante a pandemia da COVID-19. Essas áreas são áreas de saneamento inadequado, caracterizam-se por becos, ruelas, escadarias, de logradouros subnormais: ocupações desordenadas e invasões. Esse reconhece a carência de insumos e de testes diagnósticos para COVID-19 e não descarta a possibilidade de infecção concomitante entre dengue e a COVID-19. Portanto, essas, juntamente, as limitações de estudos e pesquisas sobre a COVID-19 podem aumentar o tempo para o diagnóstico diferencial da COVID-19 nas áreas endêmicas de dengue, podem corroborar para o alastramento da transmissão do vírus da COVID-19, e podem dificultar muito o tratamento clínico adequado desse território de saúde. Por consequência, essas informações de territorialização em saúde aliadas a capacitação dos profissionais do SUS podem salvar as vidas da população residente no bairro Edson de Queiroz.

REFERÊNCIAS

HARVEY, David, et al. Coronavírus e a luta de classes. Terra sem amos. Brasil. 2020. p.48.

TEIXEIRA, C. F.; PINTO, L.L.; VILASBÔAS, A.L.Q. *O Processo de Vigilância em Saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/EPSJV/Proformar, 2004, 60p. (Série: Material Didático do Programa de Formação de Agentes Locais de Vigilância em Saúde;5).

NORONHA, J.C.; PENNA, G.O. Saúde da Família e Vigilância em Saúde: em busca de integração de práticas. *Revista Brasileira Saúde da Família*, Brasília, ano VIII, n.16, p.4-9, 2007. Entrevista concedida a Patrícia Álvares.

SUCUPIRA, A.C. Marco conceitual da promoção da saúde no PSF. *SANARE (Sobral)*. 2003; 4 (1): 11-4.

SANTOS, A.L; RIGOTTO, R.M.; Território e territorialização: Incorporando as relações de trabalho, ambiente e saúde na atenção básica à saúde. *Trab Educ Saúde (Rio de Janeiro)*. 2010; 8(3):387-406.

SANTOS, M. Espaço e Método. 4. ed. São Paulo: Nobel, 1997.

SILVA, L., J. Organização do Espaço e Doença. In: CARVALHEIRO, J. R (Org.). *Textos de Apoio: Epidemiologia I*. 2. ed. Rio de Janeiro, v. 1, p. 159-185, 1985a.

PORTAL FIOCRUZ. Curso COVID-19: Manejo da infecção causada pelo novo coronavírus. Disponível em: < <https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/coronavirus/modulo3/aula3.html>>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

PORTAL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Disponível em: < <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

PORTAL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: < <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>>. Acesso em 21 de setembro de 2020.

TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 03/07/2021

Ana Beatriz Pereira Castro Camilo

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína – Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/1448072544641561>

Pedro Gabriel Yeis Petri

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína – Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/6622102224298121>

Ana Carolinne Figueirêdo Alencar

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – UNITPAC
Araguaína – Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/4147610115009720>

José Walter Lima Prado

FACIMPA - Faculdade de Ciências Médicas do
Pará
Marabá – Pará
<http://lattes.cnpq.br/7544118278561869>

RESUMO: O Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), denominado de Transtorno Disfórico da Fase Lútea Tardia (LLDD) até o DSM-IV (1994), sendo incluído como transtorno de humor no DSM-V, é definido como uma forma grave da Síndrome Pré-Menstrual pela Associação Americana de Psiquiatria (APA). O TDPM é uma variante da síndrome pré-menstrual, de

manifestações mais graves e mais numerosas, que apresenta como principais características as profundas alterações do humor. Os sintomas iniciam-se na fase lútea do ciclo menstrual e desaparecem na fase folicular. Diminui o bem-estar, influencia negativamente no funcionamento social, acadêmico e profissional, além de agravos matrimoniais, relacionais e quadros clínicos depressivos. Tem ampla associação aos transtornos de humor, ansiedade, personalidade e em casos severos, suicídio.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno Disfórico Pré-Menstrual. Síndrome Pré-Menstrual. Depressão.

PRE-MENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD), called the Dysphoric Disorder of The Late Luteal Phase (LLDD) until the DSM-IV (1994), being included as humor disorder in the DSM-V, is defined as a severe form of pre-menstrual syndrome by the American Association of Psychiatry (APA). The PMDD is a variant of the Pre-Menstrual Syndrome, of more serious and more numerous manifestations, which presents as main characteristics the profound changes of the mood. The symptoms begin in the luteal phase of the menstrual cycle and disappear in the follicular phase. Diminishes well-being, influences negatively on social, academic and professional functioning, as well as marital grievances, relational and depressive clinical tables. It has extensive association with mood disorders, anxiety, personality and in severe cases, suicide.

KEYWORDS: Dysphoric Pre-Menstrual Disorder. Pre-Menstrual Syndrome. Depression.

1 | INTRODUÇÃO

Até meados da década de 50, as mulheres com Tensão Pré-Menstrual, ou Síndrome Pré-Menstrual (SPM), eram atendidas quase que exclusivamente por profissionais da ginecologia e endocrinologia. Os aspectos psiquiátricos da SPM, todavia, foram sendo gradativamente enfatizados à medida em que as mudanças disfóricas do humor (depressão, irritabilidade e ansiedade) foram sendo reconhecidas como os sintomas mais marcantes da síndrome, firmando-a, então, como questão importante dentro do campo da saúde mental.

A Síndrome Pré-Menstrual, ainda é a afecção de mais alta importância para a ginecologia, afetando 20% das mulheres em idade fértil. Porém, seu conceito é controverso, visto que o quadro clínico é bastante variado.

O Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), denominado de Transtorno Disfórico da Fase Lútea Tardia (LLDD) até o DSM-IV (1994), sendo incluído como transtorno de humor no DSM-V, é definido como uma forma grave da Síndrome Pré-Menstrual pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), e acomete de 2 a 9% das mulheres em idade fértil, caracterizando-se como um transtorno de humor presente na fase lútea tardia do ciclo reprodutivo, fase em que as mulheres apresentam respostas imunológicas e neuroendócrinas ao estresse.

Pesquisas sobre o TDPM levantam hipóteses de função ovariana, hormonal, andrógena, endócrina, neurotransmissores, fatores genéticos, ambientais, estresse psicológico e vitaminas que desencadeiam alterações de humor. Todavia, a ação hormonal é a principal fonte de influência sobre o comportamento, como também sobre as alterações do humor ao longo do ciclo.

Dessa forma, é uma comorbidade que interfere no cotidiano de muitas mulheres. Seus papéis ocupacionais, sociais, de rotina, lazer e autocuidado são prejudicados, bem como seus desempenhos acadêmicos e/ou profissionais, além de agravos matrimoniais, relacionais e quadros clínicos depressivos, diminuindo assim o bem-estar geral.

Diante desta abordagem, a partir de uma revisão literária sobre o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual, busca-se compreender sobre as causas envolvidas e o seu quadro clínico, pois ele constitui, atualmente, como um importante problema de saúde.

2 | OBJETIVOS

Caracterizar as mulheres vulneráveis ao TDPM, diferenciar TDPM de Síndrome Pré-Menstrual (SPM), descrever as principais comorbidades e qual a magnitude das suas consequências, para que propostas futuras de diagnóstico, prevenção e tratamento sejam aplicadas.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, na qual há uma revisão não-sistemática de literatura referente aos artigos publicados no período de 2006 a 2021. Para a coleta de dados foi utilizado levantamento eletrônico de artigos nacionais indexados na base de dados Bireme, Lilacs e Scielo, além do buscador Google Acadêmico, dando-se preferência ao idioma português.

4 | REVISÃO DE LITERATURA

Segundo Valadares *et al.* (2006), a SPM é primariamente reservada para sintomas físicos moderados, acrescidos de leves variações de humor. Tamashiro *et al.* (2017) afirma que o quadro clínico é variado, com a intensidade dos sintomas podendo ser acentuados em um ciclo e inexistentes no outro. Já a TDPM, de acordo com Carvalho *et al.* (2009), se caracteriza como um “transtorno de humor” presente na fase lútea tardia do ciclo reprodutivo.

O quadro clínico se caracteriza por sintomas somáticos e de humor recorrentes (como exemplos, cefaleia, enjoo, vertigem, sensação de fadiga, irritabilidade extrema, dificuldade de concentração, insônia ou hipersonia) (ABDO, 2014).

Apresenta um período assintomático, de duração variável, entre o segundo e o décimo quarto dia do ciclo menstrual, possuindo padrão cíclico, por vários meses (ABDO, 2013).

Segundo Valadares *et al.* (2006), o TDPM tem sido descrito desde a menarca até a menopausa. Atinge, para Abdo (2013), entre 2% e 9% das mulheres em idade reprodutiva e se manifesta por sintomatologia intensa, com elevação da sua incidência nas classes socioeconômicas mais baixas, na etnia branca, tabagismo atual ou passado, na população com história patológica familiar de doenças psiquiátricas e ao longo da vida, associada também ao aumento da severidade e da duração dos sintomas (DE CARVALHO, 2016).

Valadares *et al.* (2006) expõe que não existem alterações consistentes de disfunção no eixo hipotálamo-pituitário- adrenal, nem na tireoide destas mulheres. Concomitantemente, Abdo (2013), afirma que a função ovariana normal deflagraria eventos bioquímicos associados ao TDPM.

A ação hormonal (estrogênio, progesterona, endorfinas, prostaglandinas, melatonina e serotonina) é a principal fonte de influência sobre o comportamento e alterações do humor ao longo do ciclo menstrual (TAMASHIRO *et al.*, 2017).

No hipotálamo, o estrogênio induz a flutuação diária da serotonina, enquanto a progesterona aumenta seu metabolismo. Significativa redução de serotonina total é observada nos últimos dez dias do ciclo menstrual em mulheres com transtornos do humor, havendo maior sensibilidade ao receptor 5-HT (ABDO, 2014).

Hábitos alimentares também influenciam no desenvolvimento do transtorno,

sobretudo o uso contínuo ou abusivo de chocolate, cafeína e álcool. Supõem-se, ainda, sobre a abordagem das vitaminas A, E e B6, além dos minerais magnésio, zinco, cobre e cálcio como possíveis desencadeadores das alterações humorais vivenciadas (BARREIROS, 2015; TAMASHIRO *et al.*, 2017).

Tem ampla associação aos transtornos depressivo maior e bipolar, desordens de ansiedade, distímia, transtorno de pânico, transtornos de personalidade e risco de suicídio, nos casos mais severos (DE CARVALHO, 2016).

O TDPM além de diminuir o bem-estar, influencia negativamente no funcionamento social, acadêmico ou profissional. Durante a sua ocorrência, mulheres sofrem agravos matrimoniais e relacionais intensos. As comorbidades têm um impacto negativo na sua evolução, sendo depressão, a mais frequente (DE CARVALHO, 2016).

Torna-se importante diferenciá-lo também da amplificação de sintomas de outras doenças psiquiátricas, desordens clínicas gerais que podem apresentar padrão de exacerbação na fase lútea (principalmente, cefaleia migratória, epilepsia, síndrome do colo irritável e hipotireoidismo) e doenças sem padrão na fase lútea (como anemia, endometriose, doença fibrocística da mama e lúpus eritematoso sistêmico) (VALADARES *et al.*, 2006).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome Pré-Menstrual consiste em um conjunto de alterações físicas – predominantes – e psíquicas, manifestado através de um padrão temporal cíclico em associação com o período pré-menstrual. Apresentando uma sintomatologia mais exuberante, o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual difere-se da SPM pela maior prevalência dos sintomas de humor – ansiedade, irritabilidade, labilidade afetiva, e em casos graves, depressão, responsáveis pelos déficits no funcionamento social, familiar, acadêmico e profissional.

De etiopatogênese ainda não precisa, acredita-se na causa multifatorial do TDPM e devido a sua associação e semelhança com quadros depressivos, a serotonina é avaliada como elemento mais importante e influenciador na geração e evolução do transtorno.

Ademais, também foi identificado que mulheres com alterações de humor no período pré-menstrual apresentam redução significativa dos níveis de serotonina, e aquelas que estão no climatério, perimenopausa e menopausa possuem sensibilidade alterada às variações hormonais habituais.

Dessa forma, os medicamentos que aumentam os níveis de serotonina – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) - são agentes de primeira linha para o tratamento, e sua dosagem contínua além de ser eficaz contra os sintomas pré-menstruais, favorece a efetividade.

Drogas que suprimem a ovulação também podem ser utilizadas, desde que a

paciente deseje a contracepção. Terapia cognitivo-comportamental e psicoeducação podem ser aliadas para o alcance de maiores resultados.

REFERÊNCIAS

ABDO, Carmita H. N. **Novas diretrizes no tratamento e na conduta ante o transtorno disfórico pré-menstrual**. 4f. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas Ltda., 2013.

ABDO, Carmita Helena Najjar. **Transtorno Disfórico Pré-Menstrual**. Revista Diagnóstico e Tratamento, v. 19, n. 4, p.182-186, out./dez. 2014.

BARREIROS, Fabiana Fernandes. **Alimentação, stresse e ciclo menstrual**. 2015. 78f. (Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Porto, Universidade Fernando Pessoa, 2015.

DA SILVA MAIA, Mirian *et al.* **Qualidade de vida de mulheres com tensão pré-menstrual a partir da escala WHOQOL-BREF**. Ciência, Cuidado e Saúde, v. 13, n. 2, p.236-244, 2014.

DE CARVALHO, Adriana Bezerra. **Prevalência e fatores associados ao transtorno disfórico pré-menstrual: uma amostra comunitária de adultos jovens**. 40f. (Dissertação de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento). Pelotas, UCPel, 2016.

DE CARVALHO, Valéria Conceição Passos *et al.* **Repercussões do transtorno disfórico pré-menstrual entre universitárias**. Rev. Psiquiatr. RS, v. 31, n. 2, p.105-111, 2009.

DE SANTANA, Emmily Firmino. **Transtorno Disfórico Pré-Menstrual: Uma possível abordagem da saúde mental**. In: 3º Fórum de Direitos Humanos e Saúde Mental da Associação Brasileira de Saúde Mental. Florianópolis: Centro de Cultura e Eventos/UFSC.

DUTRA, Chayana Moraes. **REPERCUSSÕES DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL NA VIDA DA MULHER**. 68f. (Monografia de Bacharelado em Enfermagem). Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

HENZ, Aline. **Diagnóstico da Síndrome Pré-Menstrual: comparação de dois instrumentos – Registro Diário da Intensidade dos Problemas (DRSP) e Instrumento de Rastreamento de Sintomas Pré-Menstruais (PSST)**. 78f. (Dissertação de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia). Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

MENDES, Natalia Alves; DE SOUZA, Anderson Pereira. **Alterações Fisiológicas relacionadas à Síndrome da Tensão Pré-Menstrual na vida da mulher**. Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia, v. 10, n. 33, p.01-09, 2017.

TAMASHIRO, Leilane Aparecida Diniz *et al.* **SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL: A TERAPIA COGNITIVA COMPORTAMENTAL COMO TRATAMENTO**. Revista Debates em Psiquiatria, p.15-23, 2017.

VALADARES, Gislene C. *et al.* **Transtorno disfórico pré-menstrual revisão—conceito, história, epidemiologia e etiologia**. Rev. Psiquiatr. Clin., v. 33, n. 3, p.117-123, 2006.

SOBRE O ORGANIZADOR

LUIS HENRIQUE ALMEIDA CASTRO - Possui graduação em nutrição pela Universidade Federal da Grande Dourados concluída em 2017 com a monografia “*Analysis in vitro and acute toxicity of oil of Pachira aquatica Aublet*”. Ainda em sua graduação, no ano de 2013, entrou para o Grupo de Pesquisa Biologia Aplicada à Saúde sendo um de seus membros mais antigos em atividade realizando projetos de ensino, pesquisa e extensão universitária desde então. Em 2018 entrou no Curso de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados com o projeto de pesquisa: “Avaliação da Toxicidade Reprodutiva Pré-clínica do Óleo da Polpa de Pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.)” no qual, após um ano e seis meses de Academia, obteve progressão direta de nível para o Curso de Doutorado considerando seu rendimento acadêmico e mérito científico de suas publicações nacionais e internacionais; além disso, exerce no mesmo Programa o cargo eletivo (2018-2020) de Representante Discente. Em 2019 ingressou também no Curso de Especialização em Nutrição Clínica e Esportiva pela Faculdade Venda Nova do Imigrante. Atua desde 2018 enquanto bolsista de Pós-Graduação pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) desenvolvendo pesquisas em duas principais linhas de atuação: nutrição experimental, na qual desenvolve estudos farmacológicos e ensaios de toxicidade com espécies vegetais de interesse para a população humana; e, nutrição esportiva, no tocante à suplementação alimentar, metabolismo energético, fisiologia do exercício e bioquímica nutricional. Atualmente é revisor científico dos periódicos *Journal of Nutrition and Health Sciences*, *Journal of Human Nutrition and Food Science* e do *Journal of Medicinal Food*. É ainda membro do Corpo Editorial do *Journal of Human Physiology* e membro do Conselho Técnico Científico da própria Atena Editora.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alcoolismo 32, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 96, 139, 141, 144, 146

Análise espacial 198, 200, 201, 202, 203, 211

Anamnese 15, 97, 98, 99, 100, 104, 105

Atenção primária em saúde 198

Atendimento psiquiátrico 12

C

Carcinoma epidermoide bucal 122, 124, 126

Cirurgia torácica 40

Citocinas pró-inflamatórias 67, 139, 144, 145

Coronavírus 199, 200, 201, 203, 211, 212, 213

COVID-19 44, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 210, 211, 212, 213

D

Dengue 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212

Determinante social 97

Disfonia 184

Distúrbios da voz 184

E

Epilepsia 29, 30, 31, 32, 33, 34, 67, 74, 217

Estilo de vida 43, 97, 98, 99, 101, 105, 152, 159, 194

Estresse 9, 16, 67, 68, 85, 86, 87, 88, 89, 143, 144, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 215

Evocados auditivos de média latência 76, 82, 83, 84

F

Fibromialgia 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11

G

Gênero 31, 33, 87, 124, 125, 127, 151, 153, 154, 155, 156, 157

Gestação 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 65, 67, 87, 88, 94, 139, 140, 143, 144, 145, 149, 166

Gestante tabagista 26

H

Hanseníase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 66

Hipertensão arterial sistêmica 38, 151, 152, 158, 159, 160

M

Medicina veterinária 151, 172, 182

Melatonina 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 216

Mortalidade infantil 57, 58, 59, 60, 61

P

Pandemia 44, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 212

Placenta 21, 68, 107, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 166

Prolactina 106, 107, 120

Proteína PTEN 122, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131

Q

Qualidade de vida 29, 33, 52, 60, 61, 93, 100, 158, 160, 202, 218

R

Resistência antimicrobiana 172, 173, 176

Rouquidão 184, 185, 187, 189, 192

S

Saúde única 172, 173

Saúde vocal 185

Sistema único de saúde 21, 26, 31, 53, 57, 58, 158

T

Transtorno disfórico pré-menstrual 214, 215, 217, 218

Transtorno do espectro autista 62, 67, 72, 73, 75, 80

Transtornos alimentares 12, 13, 14, 18, 19

Treinamento aquático aeróbico 3

V

Ventilação não invasiva 162, 164, 165, 167, 169, 170, 171, 177

Vigilância sanitária 173, 180

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

5


Atena
Editora
Ano 2021

CIÊNCIAS DA SAÚDE:

PLURALIDADE DOS
ASPECTOS QUE
INTERFEREM NA
SAÚDE HUMANA



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

5