

A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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 Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-973-5

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.735221502>

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

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

Iniciamos o ano de 2022 com mais um projeto de qualidade na área da saúde, trata-se da obra “A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde - volume 1” coordenada pela Atena Editora, e inicialmente, compreendida em dois volumes.

Sabemos que o olhar técnico é de extrema importância na determinação dos processos patológicos, assim como o desenvolvimento de metodologias que sejam cada vez mais acuradas e assertivas no diagnóstico. Uma consequência desse processo é o estabelecimento de práticas otimizadas e eficazes para o desenvolvimento da saúde nos âmbitos sociais e econômicos.

Todo material aqui disposto, está diretamente relacionado com o trabalho constante dos profissionais da saúde na busca deste desenvolvimento mencionado, mesmo em face dos diversos problemas e dificuldades enfrentados. Assim, direcionamos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, o que a qualifica mais ainda diante do cenário atual e aumentando a importância de se aprofundar no conhecimento nas diversas técnicas de estudo do campo médico que tragam retorno no bem estar físico, mental e social da população. Esta obra, portanto, compreende uma comunicação de dados muito bem elaborados e descritos das diversas áreas da medicina oferecendo uma teoria muito bem elaborada em cada capítulo.

Por fim, oferecer esses dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, evidencia a importância de uma comunicação sólida com dados relevantes na área médica, deste modo a obra alcança os mais diversos nichos das ciências médicas.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

(HYDROXY)CHLOROQUINE, HEPARINS, AND GLUCOCORTICOIDS IN COVID-19 TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW


Jucier Gonçalves Júnior
Thais Helena Bonini Gorayeb
Carolina Teixeira Cidon
Maria Eugênia Teixeira Bicalho
Victor Caires Tadeu
João Calvino Soares de Oliveira
Vitor Antonio de Angeli Oliveira
Ana Luísa Cerqueira de Sant'Ana Costa
Samuel Katsuyuki Shinjo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215021>

CAPÍTULO 2..... 24

A INFLUÊNCIA DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL NO PROCESSAMENTO DA DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA – UMA REVISÃO DE LITERATURA


Bárbara Andrade Lima
Keyla Iane Donato Brito Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215022>

CAPÍTULO 3..... 34

ANÁLISE INTEGRATIVA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA


Júlia Ferrari Paulista
Andressa Delponte Sagrillo
Julia Teston
Fátima Abrahão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215023>

CAPÍTULO 4..... 43

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS METABÓLICOS E DOENÇAS AUTOIMUNES


Gabriela de Sena Garcia Maia
Helena de Jesus Souza
Roberta de Almeida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215024>

CAPÍTULO 5..... 58

ABORDAGEM DE HEPP-COQUINAUD EM PACIENTE COM SÍNDROME DE MIRIZZI IV: RELATO DE CASO


Thais Gomes de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215025>

CAPÍTULO 6..... 66

ANAL CYTOLOGY IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS WITH HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CIN II AND CIN III)


Marcio Erik Franco Ribeiro
Lyliana Coutinho Resende Barbosa
Taylor Brandão Schnaider
Bruno Alexandre Napoleão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215026>

CAPÍTULO 7..... 80

DOSIMETRIA FRICKE: UMA METODOLOGIA PARA DETERMINAR O VALOR DO RENDIMENTO QUÍMICO DA RADIAÇÃO PARA HDR COM FONTES DE 192IR


Andrea Mantuano Coelho da Silva
Camila Salata
Carla Lemos da Silva Mota
Arisa Pickler de Oliveira
Mariano Gazineu David
Paulo Henrique Gonçalves Rosado
Vanessa Mondaini de Castro
Glorimar Jesus de Amorim
Luis Alexandre Gonçalves Magalhães
Carlos Eduardo Veloso de Almeida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215027>

CAPÍTULO 8..... 94

ESTRESSE OXIDATIVO E A RIBOFLAVINA: UMA ABORDAGEM FISIOPATOLÓGICA DA SÍNDROME METABÓLICA

Ricardo Braga Varella
Rodrigo Suiter Dias Malpaga
Eitor Moraes Alves de Toledo
Leonardo Bartolomeu Coradini Impaléa
Guilherme Chohfi de Miguel

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215028>

CAPÍTULO 9..... 102

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA VIDEOENDOSCÓPICA DA URETROTOMIA INTERNA CLÁSSICA COM FACA FRIA E DA URETROTOMIA INTERNA COM HO: YAG LASER NO TRATAMENTO DE ESTENOSE DA ANASTOMOSE VESICO-URETRAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL RETROPÚBICA

Henrique Donizetti Bianchi Florindo
André Guilherme Lagreca da Costa Cavalcanti
Irineu Rubinstein


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7352215029>

CAPÍTULO 10..... 143

A FEMINIZAÇÃO NA NEUROCIRURGIA

Maria Clea Marinho Lima


Renata Alves de Sousa
Giovanni Silveira Maioli
Ernesto Gomes da Silva Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150210>

CAPÍTULO 11..... 153

MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA HEMORRÁGICA EM PACIENTE JOVEM PÓS COVID-19: UM RELATO DE CASO


Letícia Gusso Scremin
Shema El- Iaden Hammound
João Victor Rodrigues Bubicz
Nick Dorneli de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150211>

CAPÍTULO 12..... 164

INFLUÊNCIA DE ANDRÓGENOS NA MASSA CORPORAL E NO OSSO


Trayse Graneli Soares
Isabel Rodrigues Rosado
Julia Perinotto Picelli
Renato Linhares Sampaio
Ian Martin
Endrigo Gabellini Leonel Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150212>

CAPÍTULO 13..... 178

MICROCEFALIA


Aline Rabelo Rodrigues
Beatriz Pereira Vilela
Danielly Maximino da Rocha
Enzo Lustosa Campos
Geovana Sousa Macedo
Igor Costa Santos
João Victor Carvalho da Paz
Larissa Alves Peixoto
Natália da Silva Fontana
Valdecir Boeno Spenazato Júnior
Bruno Borges Ferreira Gomes
Eduardo Beneti

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150213>

CAPÍTULO 14..... 188

O PAPEL DO PROCESSO INFLAMATÓRIO NA DOENÇA DE CHAGAS E SUAS POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS


Daniel Evangelista de Miranda
Renata Dellalibera-Joviliano
Reinaldo Bulgarelli Bestetti

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150214>

CAPÍTULO 15..... 192

O USO DA LAPAROSCOPIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HÉRNIA DE SPIEGEL – UMA SÉRIE DE CASOS


Alexandra Mano Almeida
Daniel Souza Lima
Roberto Sérgio de Andrade Filho
Hélio José Leal Silva Júnior
Gleydson César de Oliveira Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150215>

CAPÍTULO 16..... 202

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE TIREOIDE NO BRASIL: UM ESTUDO DESCRITIVO DE 2015 A 2019

Arthur Silva da Silva
Brunna Machado Medeiros
Vinicius Kaiser Queiroz
Pablo Enrique Sanabria Rocha
Luana de Oliveira Rodrigues
Maria Alice Souza de Oliveira Dode

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150216>

CAPÍTULO 17..... 208

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO NO ESTADO DE MATO GROSSO, NO PERÍODO DE 2015 A 2019


Giovana Elisa Rosa Galiassi
Thayná Garcia Strey
Emerson Giuliano Palacio Favaro
Gisele do Couto Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150217>

CAPÍTULO 18..... 224

REVISÃO LITERÁRIA SOBRE OBSTRUÇÕES ARTERIAIS DECORRENTES DE PREENCHIMENTOS NA FACE E SEUS POSSÍVEIS PREJUÍZOS NA VISÃO

Gabriela Ferreira Kozlowski
Ana Paula Müller Penachio
Carla Mottin


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150218>

CAPÍTULO 19..... 226

SÍNDROME DE MOEBIUS: RELATO DE CASO

Paula de Carvalho Bacelar
Maria Raimunda Brito Pinheiro Ramos
Maria Cláudia Pinheiro Rufino Ribeiro
Luma Solidade Barreto
Paulo Ricardo Martins Almeida
Daniel Oliveira Coelho
Micaela Henriette Gaspar Souza


Marcella Queiroz Bacelar Nunes
Ana Helena Lobato Jinkings Pavão
Maurício Luis Dall'Agnol
Giovana de Paiva Adler
Maria Zilda Pinheiro Ribeiro Reis Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150219>

CAPÍTULO 20..... 235

TUBERCULOSE INTESTINAL PERFURADA SIMULANDO EXACERBAÇÃO DE DOENÇA DE CROHN

João Felipe Federici de Almeida
Everton Bruno Castanha
Guilherme Lourenço de Oliveira Silva
Ricardo Lima Lopes
Carlos Henrique Arruda Salles

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.73522150220>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 239

ÍNDICE REMISSIVO..... 240

CAPÍTULO 1

(HYDROXY)CHLOROQUINE, HEPARINS, AND GLUCOCORTICOIDS IN COVID-19 TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

Data de aceite: 01/02/2022

Samuel Katsuyuki Shinjo

Jucier Gonçalves Júnior

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Thais Helena Bonini Gorayeb

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Carolina Teixeira Cidon

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Maria Eugênia Teixeira Bicalho

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Victor Caires Tadeu

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

João Calvino Soares de Oliveira

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Vitor Antonio de Angeli Oliveira

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Ana Luísa Cerqueira de Sant'Ana Costa

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil (BR)

ABSTRACT: Objective: The aim was to perform a systematic literature review based on the following guiding question: What practical contributions can the current scientific literature provide regarding the use of antimalarial drugs, heparins, and glucocorticoids in COVID-19 treatment? **Methods:** A systematic literature review according PRISMA protocol was performed in three electronic databases: Medline, PubMed, and Scientific Electronic Library Online, between November 2019 and April 2021, to search three subcategories of the therapeutic approaches to treating COVID-19: (i) hydroxychloroquine (HCQ) or chloroquine (CQ), (ii) heparins, and (iii) glucocorticoids. **Results:** Of the 1996 manuscripts found, 64 met the eligibility criteria. Of these manuscripts, 42.3% of the studies were about HCQ and CQ, 31.2% were about GCs, and 26.5% were about heparins. HCQ and GCs are not the treatments of choice or intended for prophylactic use against COVID-19. Heparins appear to be useful as prophylaxis against thromboembolic events. GCs are useful for patients on mechanical ventilation or who are oxygen-dependent. **Conclusions:** Some perspectives in treatment COVID-19 are already clear, such as the use of GC and heparins. However, studies with combined treatments, longer follow-ups, and the mapping of medium and long-term consequences are essential for

rational decision-making.

KEYWORDS: COVID-19; chloroquine; glucocorticoids; hydroxychloroquine; heparins.

RESUMO: Objetivo: realizar uma revisão sistemática da literatura a partir da seguinte pergunta norteadora: Quais as contribuições práticas a literatura científica atual pode oferecer em relação ao uso de antimaláricos, heparinas e glicocorticoides no tratamento do COVID-19?

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de acordo com o protocolo PRISMA em três bases de dados eletrônicas: Medline, PubMed e Scientific Electronic Library Online, entre novembro de 2019 e abril de 2021. Três subcategorias surgiram a partir da análise da amostra - a abordagem terapêutica no tratamento de COVID-19: (i) hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ), (ii) heparinas e (iii) glicocorticóides. **Resultados:** Dos 1996 artigos encontrados, 64 atenderam aos critérios de elegibilidade. Desses manuscritos, 42,3% dos estudos eram sobre HCQ e CQ, 31,2% sobre GCs e 26,5% sobre heparinas. HCQ e GCs não são os tratamento de escolha ou para uso profilático contra COVID-19. As heparinas parecem ser úteis como profilaxia contra eventos tromboembólicos. Os GCs são úteis para pacientes em ventilação mecânica ou que são dependentes de oxigênio. **Conclusões:** Algumas perspectivas no tratamento do COVID-19 já são claras, como o uso de GC e heparinas. No entanto, estudos com tratamentos combinados, acompanhamentos mais longos e mapeamento das consequências de médio e longo prazo do uso das medicações supracitadas são essenciais para a tomada de decisão racional.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; cloroquina; glicocorticóides; hidroxicloroquina; heparinas.

INTRODUCTION

COVID-19 is intrinsically correlated with increased inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1 β , IL-1R α , IL-2, IL-10, macrophage alpha-1 inflammatory protein (MIP1-A), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor (TNF α), interferon- γ -inducible protein (IP-10), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), monocyte chemoattractant protein (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) [1,2]. Because an intense systemic inflammatory response is observed in COVID-19 patients, especially in the cases of SARS-CoV-2, drugs with immunomodulation action paradoxically are selected as possible treatments for COVID-19. In this context, medications such as glucocorticoids (GCs) [3], heparins [4], and antimalarials [5] have been publicized widely as potential treatments.

The use of GCs has shown benefits in cases of COVID-19 with greater severity [2]. However, their use was controversial at the beginning of the pandemic [6]. Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) are known immunomodulators among rheumatologists. Because their application in cell cultures decreased intracellular replication in previous in vitro studies [7], they were widely advertised as “early treatments”, including by populist governments [8].

In clinical practice, heparins are applied for COVID-19 patients with severe forms of the SARS-CoV-2 infection because, as in other infections, the coagulation pathways

are hyperactivated by the immune response. Elevated levels of D-dimer, as well as the increased risk of deep vein thrombosis or pulmonary thromboembolism in these hospitalized patients are indicative of prothrombotic status [5].

Therefore, we conducted a systematic literature review based on the following guiding question: What practical contributions could the current scientific literature provide regarding the use of HCQ, CQ, heparins, and GCs in treating patients with COVID-19? This review highlights that the antimalarial drugs seem to have no important effect on the follow-up of patients with COVID-19, but GCs and heparins seem to be interesting drugs for disease management.

METHOD

Literature review

A systematic literature review was performed according to the PRISMA protocol (<http://prisma-statement.org/Protocols/>) in three electronic databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed and Medline. The electronic searches used variants of the following research terms with a syntax adjusted to each database: #1 “COVID-19” OR “Coronavirus Infections” (Medical Subject Headings - [MeSH term] AND #2 “Hydroxychloroquine” (MesH) and #3 “Chloroquine” (MesH). In the second search strategy: #1 AND #4 “Heparin” (MesH). In the third search strategy: #1 AND #5 “glucocorticoids”.

Data collection

The papers were selected primarily by analyzing their abstracts and titles. Two researchers collected data individually to ensure the trustworthiness of the findings, and divergences were resolved by a third senior researcher. Each paper selected for the sample was read in full. Their information is tabulated in Tables 1 to 3, included the author, publication year, sample, and main findings.

Eligibility criteria

The papers were analyzed based on the following criteria: one combination of the Boolean descriptors in the title, as described in the search strategy; written in Portuguese, Spanish or English; and addressing the use of GCs, HCQ/CQ, or heparin in COVID-19 treatment; original researches with the full text available through the Journal Portal of the Brazilian Coordination for the Qualification of Higher Education Students (CAPES), which is a virtual library created by the Brazilian Department of Health where content is restricted to authorized users. Monographs, dissertations, thesis, and short communications (Comments, Editorials, and Letters to the Editor) were excluded (Figure 1).

Manuscripts in duplicate were counted only once and studies addressed other viruses/pandemics were excluded.

Ethical considerations

Considering this is a systematic literature review, Resolution 510/16 of the Brazilian National Health Council (CNS, acronym in Portuguese) waives the submission to an Ethics Research Committee (Human Beings).

RESULTS

Of the 1996 manuscripts found, 378 were duplicates in more than one of the consulted databases; 1524 were excluded because they did not cover the theme of this paper and 30 were excluded because they presented drug associations between the medications covered in this study and others not covered here and/or were still in progress, with only partial results (Figure 1). Thus, according with Figure 1, 64 papers met the eligibility criteria.

Of these studies, 42.3% were about HCQ and CQ; 31.2% were about GCs, and 26.5% about heparins. Regarding the types of articles, most were randomized controlled trials (32.8%) followed by cohorts (20.3%), observational studies (18.7%) and systematic reviews (17.1%). Case series, experimental studies, cross-sectional studies comprised between 1.5% and 3.1%.

The findings were then divided into three subcategories of therapeutic approaches to COVID-19: (i) HCQ or CQ, (ii), heparins, and (iii) GCs (Tables 1-3).

DISCUSSION

Hydroxychloroquine, chloroquine in the therapeutic approach to COVID-19

HCQ and CQ has shown benefits *in vitro* against several viruses. HCQ and CQ had already demonstrated anti-viral activity against the SARS-CoV-1 in 2020, they showed similar results for SARS-CoV-2 in 2020. Therefore, they were used initially for treating COVID-19 [2, 9-11].

The exact mechanism of action is unknown; however, these drugs interfere in the glycosylation of ACE, angiotensin-converting enzyme, thus increasing the endosomal pH in the host cell of the virus, and interfering with viral entry and proliferation. Furthermore, its immunomodulatory effect reduces interleukin production, mainly of IL-1 and IL-6. Some studies have also demonstrated an anti-thrombotic effect [10,11]. Notably, to inhibit the cell replication of SARS-CoV-2, these drugs require greater plasma levels than those recommended to treat malaria [2].

Observational studies conducted early into the pandemic showed some evidence of antimalarial drugs being effective for treating SARS-CoV-2. The COVID-19 diagnosis and treatment protocol from China recommended CQ as an anti-coronavirus drug in Trial Version 6 [12]. The CORIST group [11] showed a 30% risk reduction in mortality among hospitalized patients when using HCQ. Furthermore, they found that early treatment is more

beneficial compared to when the drugs are used in post-inflammatory phases. However, as limitations of the findings, the study mentions that the study was non-randomized and non-blinded. Other studies had the same limitation [10,13-15].

However, several randomized studies published sometime later showed different results. In the Recovery Trial [2], whose outcomes were mortality, length of stay, and evolution to mechanical ventilation, the data showed statistically significant worst-case scenarios in the group that received HCQ.

In a multicenter, randomized, and controlled study, Tang et al. [16] evidenced that the intervention group (that is, those who received the drug) had higher risk of evolving to a worse respiratory outcome. They also found that this group experienced greater side effects compared to the group that received only clinical support. Cavalcanti et al. [17], Neto et al. [18], and Chen et al. [19] found similar results. By contrast, Skipper et al. [20] did not show any benefit from HCQ in the clinical follow-up of non-hospitalized patients.

Regarding the application of CQ or/and HCQ as a prophylaxis against COVID-19, Thakal et al. [21] showed that using inhaled chloroquine is useful for symptomatic prophylaxis after exposure to coronavirus, as compared to not using the drug. This administration route, allows the drug to reach higher serum and tissue levels, with good tolerance. However, the study had a small sample (N=60) and did not show statistical significance concerning clinical and virological outcomes. Nevertheless, Boulware et al. [9] conducted a study to determine whether HCQ would be an option as a post-exposure prophylaxis against the virus. However, no specific therapeutics for clinical picture by SARS-CoV-2. Thus, a randomized, controlled, and double-blind trial was conducted comparing HCQ with a placebo. This study showed that the drug does not prevent symptomatic coronavirus infection, and patients exposed to HCQ also experienced greater side effects. Mitjá et al. [22] demonstrated that antimalarial drugs (e.g., HCQ) do not have beneficial effects for COVID-19 management and that is exposed the patients who took it to side effects.

Tang et al. [16] concluded that HCQ use did not lead to a higher number of negative events, as compared to standard treatment, for patients with mild to moderate forms of COVID-19, but adverse events were more frequent compared to those who did not receive HCQ. In the study, 148 patients had pneumonia caused by mild to moderate COVID-19, of whom only two evolved severely. At the end of 28 days, the percentage of patients who contracted pneumonia reached 85.4% in the group that received standard therapy with HCQ, a value close to that of the standard treatment group (81.3%), with a difference of 4.1%. In total, 9% of those who did not receive HCQ experienced adverse events, as compared to 30% of those who received HCQ. Diarrhea was the most common adverse event.

Cardiovascular toxicity is the main concern of using 4-aminoquinoline at high doses, which may occur in the short term. HCQ causes predictable prolongation of the QT interval. This effect can be enhanced, even when using 4-aminoquinoline is administered with other drugs [2]. A prolonged QT interval may increase the risk of ventricular arrhythmias, the

most common being the torsade pointes, which because it is a malignant arrhythmia, can progress to ventricular fibrillation and death, if not reverted in a timely manner. The risk of drug-induced QT interval prolongation can exist due to several factors, such as electrolyte disturbances, organic failures (e.g., kidney or liver), structural heart disease and female gender [23-25]. Abdelmaseih [23] reported a case with multiple episodes of non-sustained ventricular tachycardia shortly after the onset of HCQ.

Nevertheless, Rosemberg et al. [26] showed similar ECG changes when comparing two groups: one receiving only HCQ and another receiving HCQ plus azithromycin. Neto et al. [18] showed a similar result - no significant differences between groups and low incidence of arrhythmias. However, in this paper [18], patients used the lowest dose proposed for antimalarial drugs and patients with arrhythmia or heart diseases were excluded from the baseline. Satlin et al. [27] and Thakar et al. [28] did not demonstrate any serious adverse events in their studies.

According to Haghjoo et al. [29], some factors that contribute to the risk of QT interval prolongation include being female, acute heart failure, kidney failure, or liver failure. Association with other drugs also contributed to this outcome, including with azithromycin, furosemide, and beta blockers.

Heparins in the therapeutic approach to COVID-19

Among the various presentations associated with COVID-19, its influence on blood coagulation stands out, including the possibility of intravascular pulmonary coagulation, arterial or venous thrombosis, and microangiopathy [30,31]. Some autopsy data have shown pulmonary embolism as an important fatal cause among COVID-19 patients, which is also related to important increases in D-dimer values and unfavorable evolution. The presence of concomitant risk factors in patients with venous thromboembolism such as immobilization, admission to intensive care, previous thrombotic events, and old age reinforce this hypothesis [32]. Thus, thromboembolic phenomena associated with COVID-19 have a strong implication with increased mortality [33].

Although patients who evolve with acute respiratory distress syndrome usually have high levels of fibrinogenic activity, their D-dimer levels, number of platelets, fibrinogen, and usual coagulation tests do not show changes associated with disseminated intravascular coagulation [34]. Given this scenario, some observational studies have shown potential benefits of anticoagulation, including reduced in mortality, especially in those who progress to mechanical ventilation [4]. Based on the knowledge of the prothrombotic state in patients with SARS-CoV-2, several hospital services have indicated the use of pharmacological prophylaxis for thrombosis for patients hospitalized with the disease [35].

Evidence suggests that hypercoagulability has two phases during COVID-19: initial thrombotic and inflammatory phenomena, followed by the onset of hemorrhagic events, which are corroborated by fibrinogen and D-dimer measurements. Much of this bleeding

was associated with an excessive dose of heparin, so dose monitoring is essential during disease's course. Pharmacological prophylaxis of thrombotic events can be managed according to this two-phase presentation, which initially requires higher doses that are subsequently reduced, once the risk of thrombosis is lower, to avoid bleeding [36]. Enoxaparin or others low molecular weight heparins (LMWH) are commonly used to reduce the risk of thrombotic events in hospitalized patients, and of death among patients with COVID-19 undergoing mechanical ventilation or admitted to intensive care [37,38].

Heparin may function as an anti-inflammatory and endothelial protector in managing SARS-CoV-2 patients, in addition to having anticoagulant effects. It reduced severity of the severe acute respiratory distress syndrome, increased oxygen supply, and had potential antiviral properties [39]. LMWH starts to show results when leukocytes migration into the tissues is inhibited, thus reducing the release of pro-inflammatory cytokines. Some non-anticoagulant species of LMWH can improve lymphopenia, due to their anti-inflammatory property, if used in doses above the usual [40]. Thus, a more potent anticoagulation scheme reduced inflammatory parameters, including serum fibrinogen and fibrinogen-dependent hypercoagulation, based on evidence from a thromboelastographic assay [41].

LMWH inhibit the action of heparanase, which is an endoglycosidase involved in viral spread and infection. The enzyme may be involved in an action that changes cell behavior, so that instead of favoring viral entry and fixation, it allows for virus release and exit [42]. However, in patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2 who require hospitalization, prophylactic doses of enoxaparin showed similar overall hospital mortality to higher doses [43]. The early use of prophylactic anticoagulation in patients hospitalized with COVID-19 was associated with a lower risk of mortality within 30 days, as compared to patients not receiving anticoagulation, without association with severe hemorrhagic phenomena [44]. The use of prophylactic doses of LMWH can be a safe and plausible option, although more studies are needed on the subject [45]. By decreasing the risk of thrombosis, LMWH can help to protect patients with COVID-19 from experiencing delirium. Thrombosis is a strong predictor of prolonged hospitalization, increased cost, and loss of functionality. The use of heparin may reduce in these complications [40].

Glucocorticoids in the therapeutic approach to COVID-19

GCs are hormones derived from cortisol and synthesized by the cortex region of the adrenal gland. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) regulates its production [3,46-48], maintains homeostasis and increases GCs synthesis in states of metabolic stress, such as trauma, sepsis or emotional stress [47-49]. Additionally, GCs have strong anti-inflammatory and immunomodulatory effects [3].

GCs have genomic and non-genomic mechanisms of action. The former is mediated by intracellular receptors call GC receptor (CGR) and produces immunosuppressive or anti-inflammatory effects by DNA interactions [47-50]. The GCR, originally located in the

cytoplasm, shuttles to the nucleus after binding with GC [48,49]. The complex generated after the GCR - GC acts as a transcription factor and promotes up- or downregulation in genes [46]. The interaction between GCR-GC and genes regulates the endothelial, epithelial and stromal cells; inhibits the activation of leukocytes and reduces Th2 responses that decrease the production of molecules involved in cellular adhesion, chemokines, cytokines, and other enzymes involved in inflammatory response [48,50].

GCs also exert their effects via the following rapid non-genomic mechanisms, independently of gene transcription and protein synthesis [51,52]. They involve non-specific interactions with the cell membrane or specific interactions with receptors in the cellular membrane (e.g., membrane-bound GRs - mGR) or cytosol (e.g., cytosolic GRs - cGR) [53].

- **Interactions with cellular membranes:** By interacting with receptors on the plasma membranes of immune system cells, GCs reduce the flux of sodium and calcium across the membranes as well as ATP production. Decreased ATP biosynthesis, directly impairs phagocytosis, the presentation of antigens, cytokine production, and cell migration, therefore, it promotes anti-inflammatory and immunosuppressive effects [46].
- **Effects caused by the cytosolic glucocorticoid receptor:** The cytosolic GC receptor promotes the inhibition of phospholipase A2. Thus prevents the formation of cyclooxygenase and lipoxygenase by arachidonic acid cleavage, which suppresses the initial of the inflammatory process are efficiently suppressed [50].
- **Effects dependent on membrane-bound glucocorticoid receptors:** Membrane-bound GC receptors play an important role in T-cell receptor (TCR) signaling by promoting its regulation [54]. Thus, they play key roles in cellular migration, proliferation and cytokine synthesis [51].

Thus, GC is expected to inhibit the “cytokine cascade” produced by SARS-CoV-2. In our study, six systematic reviews and meta-analyses showed that steroid therapies may be beneficial for severe cases of SARS-CoV-2 infection, by reducing mortality or the need for mechanical ventilation [55-60]. While one study demonstrated favorable outcomes of steroid treatment for myocarditis associated with COVID-19 [61], three other studies had inconclusive results [62-64], and one meta-analysis demonstrated possible deleterious effects of GC treatment in these patients [65].

Below is an analysis of the main GCs used to manage COVID-19 and the most current scientific evidence on the subject.

Dexamethasone: Among the titles about the GCs used for SARS-CoV-2 treatment, four randomized and controlled trials (RCTs) have analyzed dexamethasone [66-68]. The Coalization Trial [68] involved 299 patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) and showed that patients who received 10 mg/day of dexamethasone for five days lower mechanical ventilation rates over 28 days, but there was no difference

in mortality. The Recovery Trial [2] studied 6,000 patients. This RCT showed that the use of 6mg/day of dexamethasone for 10 days decreased mortality rates among oxygen users who were not on mechanical ventilation as well as among patients on mechanical ventilation. The control group (without ventilatory support) did not obtain this benefit. Hosseinzadeh et al. [66] also investigated hypoxia diagnoses in groups using 0.1 and 1 mg/kg/doses, especially among hemic murine models, and demonstrated a protective effect when GC was used over 10 days of treatment [66]. Finally, one study showed that higher doses (20 mg/day) of dexamethasone had no clinical benefit in patients with milder cases of ARDS but may shorten the duration of their hospitalization (the number of days in intensive care units) [67].

Methylprednisolone (MP): Two other RCTs have tested the effects of methylprednisolone. Ranjbar et al. (2021) tested the superiority of this drug (2 mg/kg/day) as compared to dexamethasone (6 mg/day) in 86 patients, finding significantly less need for ventilatory support in the intervention group of hospitalized hypoxic COVID-19 patients. Another smaller study showed that pulse therapy with methylprednisolone (250 mg/day for three days), as compared to a group not receiving GCs, significantly decreased mortality among the intervention group, suggesting this drug could be an effective therapy for hospitalized severe COVID-19 patients at the pulmonary phase [69]. The analysis of one of the papers suggests that methylprednisolone can reduce the risk of developing ARDS or severe respiratory failure. However, it is important to remember that the study was completed before the full sample was included. Therefore, the results must be analyzed very carefully [70].

Using a different approach, a Chinese paper evaluated the clinical response and time of SARS-CoV-2 spread among a small group receiving methylprednisolone (1 mg/kg/day, seven days). The groups showed no statistically significant differences. However, some studies demonstrated that the early use of GCs can lead to immunosuppression and, therefore, prolong the infection process in COVID-19 [71].

Glucocorticoids and tocilizumab: A combination of high-dose GCs and tocilizumab has also been tested as a treatment for COVID-19 in RCTs. According to the literature, combining GC and tocilizumab may reduce the need for invasive mechanical ventilation, accelerate respiratory recovery and lower mortality [71]. Another study compared treatment with high-dose corticosteroids versus in tocilizumab as monotherapies. The GC group showed great improvement in respiratory parameters and better survival [72];

Since the large Recovery Trial [2], a growing number of titles have shown the benefits of using GCs for managing moderate and severe forms of ARDS caused by SARS-CoV-2. Currently, evidence points to higher survival rates and less need for mechanical ventilatory support among patients receiving GCs. The protocols using GCs are still very divergent, with most studies testing dexamethasone and methylprednisolone. To the best of our knowledge, the dosage, time of onset, and duration of GC use still must be defined better.

FINAL CONSIDERATIONS

In COVID-19 patients, HCQ and CQ seem to have no in vivo effects on disease outcome (decreased morbidity and mortality). Heparins seem to be well indicated for intensive care or ward patients who need thromboprophylaxis for events such as deep vein thrombosis or pulmonary thromboembolism. GCs seems to prevent avoid mortality in oxygen-dependent or mechanically ventilated patients, especially in the so-called “inflammatory phase” of the disease.

Finally, the limitations of this study included the sample heterogeneity and the large number of observational studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) - Institution linked to the Brazilian Department of Science, Technology.

FUNDING

The authors declare that they have no funding.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Perricone C, Tiggrianese P, Bartoloni E et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;111:102468-102247. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468
2. RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
3. Alexaki VI, Henneicke H. The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19. *Horm Metab Res.* 2021;53:9-15. doi: 10.1055/a-1300-2550.
4. Stattin K, Lipcsey M, Andersson H, et al. Inadequate prophylactic effect of low-molecular weight heparin in critically ill COVID-19 patients. *J Crit Care.* 2020;60:249-252. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.026.
5. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde H, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102569. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102569.
6. Ouédraogo D-D, Tiéndrebéogo WJS, Kaboré F, et al. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2069-2075. doi: 10.1007/s10067-020-05189-y.

7. Georgiev T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anti-rheumatic drugs. *Rheumatol Int.* 2020; 1-2. doi: 10.1007/s00296-020-04570-z
8. Cândido EL, Gonçalves Júnior J. COVID-19 Syndemic, Government and impact on mental health: A Brazilian reality. *Front. Psychiatry.* 2021;12:671449-671453. doi: 10.3389/fpsy.2021.671449.
9. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
10. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:396-403. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099
11. The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur. J. Intern Med.* 2020;82:38-47. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.019
12. Mo L, Zheng P. Chloroquine phosphate: therapeutic drug for COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40:586-594. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.04.22
13. Ayerbe L, Risco-Risco C, Ayis, S. The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15:1501-1506. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02505-x>
14. Xue H, Liu Y, Luo P, et al. Hydroxychloroquine treatment in COVID-19: A descriptive observational analysis of 30 cases from a single center in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92:2523-2527. doi: 10.1002/jmv.26193
15. Ip A, Ahn J, Zhou Y, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: A multi-center observational study. *BMC Infect Dis.* 2021;21:sp..org/10.1186/s12879-021-05773-w
16. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
17. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014
18. Neto AR, Bernardelli RS, Camara BMD, et al. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11:9023. doi.org/10.1038/s41598-021-88509-9
19. Cheng PC, Lin YC, Chen TC, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PloS One.* 2020;15:e024276. doi: 10.1371/journal.pone.0242763. eCollection 2020.
20. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173:623-631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>

21. Thakar A, Panda S, Sakthivel P, et al. Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2021;153:151-158. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20
22. Mitjà O, Monnè MC, Ubals M et al. A Cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801
23. Abdelmaseih R, Abdelmaseih R, Hasan M, et al. Serious adverse events associated with hydroxychloroquine amidst COVID-19 pandemic: Case series and literature review. *Cureus.* 2020;12:e8415. doi: 10.7759/cureus.8415
24. Murt A, Dincer MT, Karaca C. Sudden cardiac death in haemodialysis patients under hydroxychloroquine treatment for COVID-19: A report of two cases. *Blood Purif.* 2021;50:402-404. doi: 10.1159/000511392
25. Szekely Y, Lichter Y, Shrkhi BA, et al. Chloroquine-induced torsades de pointes in a patient with coronavirus disease 2019. *Heart Rhythm.* 2020;17:1452-1455. doi:10.1016/j.hrthm.2020.04.046
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323:2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
27. Satlin M J, Goyal P, Magleby R, et al. Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease. *PLoS One.* 2020;15:e0236778. doi: 10.1371/journal.pone.0236778. eCollection 2020.
28. Thakar A, Panda S, Sakthivel P, et al. Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2021;153:151-158. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20
29. Haghjoo M, Golipra R, Kheirkhah J, et al. Effect of COVID-19 medications on corrected QT interval and induction of torsade de pointes: Results of a multicenter national survey. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14182. doi: 10.1111/ijcp.14182.
30. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120:1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
31. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020;120:1597-1628. doi: 10.1055/s-0040-1715798
32. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026
33. Hasan SS, Radford S, Kow CS, et al. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:814–821. doi: 10.1007/s11239-020-02235-z

34. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:286-292. doi: 10.1007/s11239-020-02243-z
35. Canoglu K, Saylan B. Therapeutic dosing of low-molecular-weight heparin may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infection. *Ann Saudi Med*. 2020;40:462-468. doi: 10.5144/0256-4947.2020.462.
36. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 Patients: A retrospective cohort study. *Clin Transl Sci*. 2020;13:1087-1095. doi: 10.1111/cts.12880.
37. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:653. doi: 10.1186/s13054-020-03375-7
38. Lu YF, Pan LY, Zhang WW, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:34-41. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.023
39. Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1223-1229. doi: 10.1007/s11739-020-02585-9
40. D'Ardes D, Carrarini C, Russo M, et al. Low molecular weight heparin in COVID-19 patients prevents delirium and shortens hospitalization. *Neurol Sci*. 2021;42:1527-1530. doi: 10.1007/s10072-020-04887-4
41. Yormaz B, Ergün D, Tülek B et al. Impact of low molecular weight heparin administration on the clinical course of the COVID-19 disease. *Turk J Med Sci*. 2021;51:28-38. doi: 10.3906/sag-2006-184.
42. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. *BMJ*. 2021;372:n311. doi: 10.1136/bmj.n311.
43. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, et al. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;1-9. doi: 10.1007/s11239-021-02401-x
44. Vaughn VM, Yost M, Abshire C, et al. Trends in venous thromboembolism anticoagulation in patients hospitalized with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2111788. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11788
45. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817
46. Petta I, Dejager L, Ballegeer M, et al. The Interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80:495-522. doi: 10.1128/MMBR.00064-15.
47. Gray J, Kogan J, Marrocco J, et al. Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:661-673. doi: 10.1038/nrendo.2017.97

48. Cain DW, John AC. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:233-247. doi: org/10.1038/nri.2017.1
49. Hardy RS, Raza K Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
50. Solinas C, Perra L, Aiello M et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:8-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012.
51. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Rev Rheumatol.* 2008;4:525–533. doi.org/10.1038/ncprheum0898
52. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K et. al. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:42-54. doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010.
53. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y et al. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
54. Grzanka A, Misiótek M, Golusiński W et al. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:247-253. doi: 10.1007/s00405-010-1330-z
55. Sarma P, Bhattacharyya A, Kaur H et al. Efficacy and safety of steroid therapy in COVID-19: A rapid systematic review and Meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52:535-550. doi: 10.4103/ijp.ijp_1146_20.
56. Alunno A, Najm A, Mariette X et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis.* 2021;15;80:803-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219725
57. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.
58. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
59. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159:1019-1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
60. Cantini F, Goletti D, Petrone L et al. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: A systematic review. *Drugs.* 2020;80:1929-1946. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w.
61. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ et al. Systematic Review of COVID-19 Related myocarditis: insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;23:107-113. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
62. Cordeiro LP, Linhares EONN, Nogueira FGO, et al. Perspectives on glucocorticoid treatment for COVID-19: a systematic review. *Pharmacol Rep.* 2021;73:728-735. doi: 10.1007/s43440-021-00225-3

63. Dolci G, Cassone G, Venturelli F et al. High-dose glucocorticoids pulse-therapy for beta-coronaviridae pneumonia: a systematic literature review and case-series of Coronavirus disease-2019. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:1119-1125.
64. Putman M, Chock YPE, Tam H et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Antirheumatic disease therapies for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:36-47. doi: 10.1002/art.41469.
65. Pei L, Zhang S, Huang L, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;30;130:726-733. doi: 10.20452/pamw.15543.
66. Hosseinzadeh MH, Shamshirian A, Ebrahimzadeh MA. Dexamethasone vs COVID-19: An experimental study in line with the preliminary findings of a large trial. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13943. doi: 10.1111/ijcp.13943.
67. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173947
68. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1307-1316. doi:10.1001/jama.2020.17021.
69. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M et al. A Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;24:2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020.
70. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F et al. GLUCOCOVID investigators. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133:303-311. doi: 10.1007/s00508-020-01805-8.
71. Tang X, Feng YM, Ni JX et al. Early use of corticosteroid may prolong SARS-CoV-2 shedding in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: A multicenter, single-blind, randomized control trial. *Respiration*. 2021;100:116-126. doi: 10.1159/000512063.
72. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1143-1151. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
73. Rashad A, Mousa S, Nafady-Hego H et al. Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either dexamethasone or tocilizumab. *Sci Rep*. 2021;23;11:8816. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88086-x>.

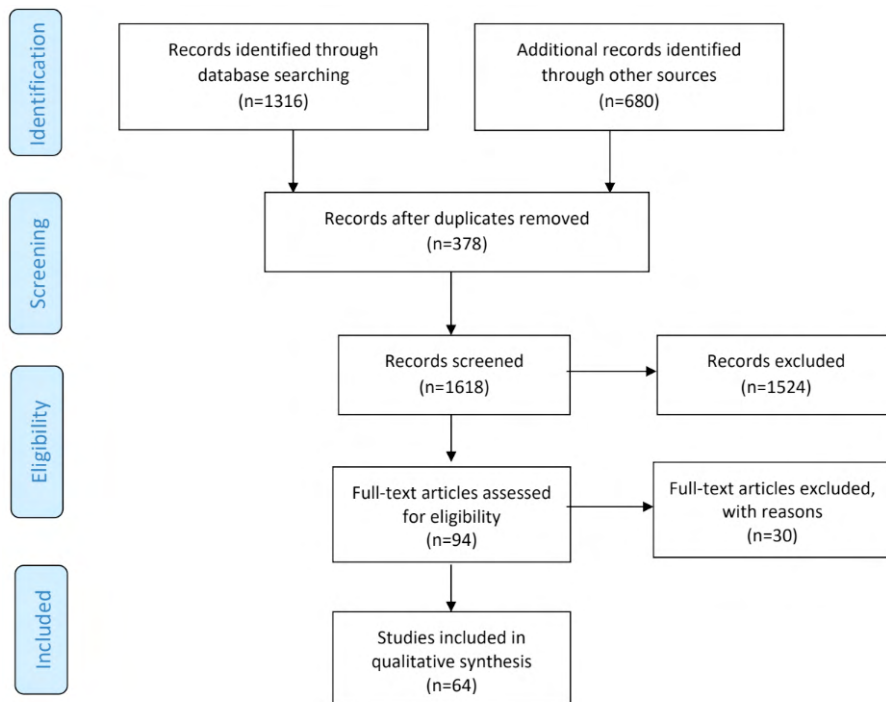


Figure 1. Flow chart (PRISMA)

Author (year)	Sample	Study type	Main sample
Cavalcanti et al. (2020)	667	Randomized Controlled Trial	Among patients hospitalized with mild-to-moderate COVID-19, the use of hydroxychloroquine, alone or with azithromycin, did not improve clinical status at 15 days as compared with standard care
Skipper et al. (2020)	491	Randomized Controlled Trial	Hydroxychloroquine did not substantially reduce symptom severity in outpatients with early, mild COVID-19.
RECOVERY Collaborative Group (2020)	4,716	Randomized Controlled Trial	Among patients hospitalized with COVID-19, those who received hydroxychloroquine did not have a lower incidence of death at 28 days compared to those who received usual care.
Boulware et al. (2020)	821	Randomized Controlled Trial	After high-risk or moderate-risk exposure to COVID-19, hydroxychloroquine did not prevent illness compatible with COVID-19 or confirmed infection when used as post-exposure prophylaxis within 4 days after exposure
Arshad et al. (2020)	2,541	Observational Study	In this multi-hospital assessment, when controlling for COVID-19 risk factors, treatment with hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin was associated with reduced COVID-19 associated mortality. Prospective trials are needed to examine this impact.

Geleris J et al. (2020)	1,446	Observational Study	In this observational study involving patients with COVID-19 who had been admitted to the hospital, hydroxychloroquine administration was not associated with either a greatly lowered or an increased risk of the composite endpoint of intubation or death. Randomized, controlled trials of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 are needed.
Rosenberg et al. (2020)	1,438	Observational Study	Among patients hospitalized in metropolitan New York with COVID-19, treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, or both, compared with neither treatment, was not significantly associated with differences in in-hospital mortality. However, the interpretation of these findings may be limited by the observational design.
Self et al. (2020)	479	Randomized Controlled Trial	Among adults hospitalized with respiratory illness from COVID-19, treatment with hydroxychloroquine, compared to placebo, did not significantly improve clinical status at day 14. These findings do not support the use of hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 among hospitalized adults.
Abd-Elsalam et al. (2020)	194	Randomized Controlled Trial	Univariate logistic regression analysis showed that HCQ treatment was not significantly associated with decreased mortality in COVID-19 patients. So, adding HCQ to standard care did not add a significant benefit, did not decrease the need for ventilation, and did not reduce mortality rates in COVID-19 patients.
Mitjà et al. (2020)	2,314	Randomized Controlled Trial	Post-exposure therapy with hydroxychloroquine did not prevent SARS-CoV-2 infection or symptomatic COVID-19 in healthy persons exposed to a PCR-positive case patient.
Mahévas et al. (2020)	181	Observational Study	Hydroxychloroquine has received worldwide attention as a potential treatment for covid-19 because of positive results from small studies. However, the results of this study do not support its use in patients admitted to the hospital with COVID-19 who require oxygen.
WHO Solidarity Trial Consortium (2021)	At 405 hospitals in 30 countries, 11,330 adults were randomized; 2750 were randomized to receive remdesivir, 954 to receive hydroxychloroquine, 1411 to receive lopinavir (without interferon), 2063 to receive interferon (including 651 to interferon plus lopinavir), and 4088 to no trial drug.	Randomized Controlled Trial	These remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon regimens had little or no effect on hospitalized patients with COVID-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation, and duration of hospital stay.

COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration (2020)	3,451	Observational Study	HCQ use was associated with a 30% lower risk of death in COVID-19 hospitalized patients. Within the limits of an observational study and awaiting results from randomized controlled trials, these data do not discourage the use of HCQ in inpatients with COVID-19.
Catteau L et al. (2020)	8,075	Observational Study	Compared with supportive care only, low-dose HCQ monotherapy was independently associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19 diagnosed and treated early or later after symptom onset
Lopez et al. (2020)	17	Observational Study	There was no significant difference between the two groups for the duration of mechanical ventilation, length of ICU stay, in-hospital mortality, and mortality at day 15. These findings indicate that hydroxychloroquine administration for COVID-19 patients hospitalized in ICU is not associated with improved outcomes. Larger multicenter studies are needed to confirm these results.
Tang et al. (2020)	150	Randomized Controlled Trial	Administration of hydroxychloroquine did not result in a significantly higher probability of negative conversion than standard care alone in patients admitted to the hospital with mainly persistent mild to moderate COVID-19. Adverse events were higher in patients who received hydroxychloroquine compared to patients who did not.
Cheng et al. (2020)	33	Randomized Controlled Trial	Neither study demonstrated that HCQ shortened viral shedding in mild to moderate COVID-19 subjects.
Tejada Cifuentes et al. (2021)	3,817	Observational Study	There is no relationship between chronic use of hydroxychloroquine and the incidence of COVID-19.
Kalligeros et al. (2020)	108	Observational Study	This study did not yield benefits from hydroxychloroquine use in patients with COVID-19 and monitoring for adverse events is warranted. Nevertheless, the treatment was safely studied under the guidance of an antimicrobial stewardship program.
Ayerbe et al. (2020)	2,075	Observational Study	Hydroxychloroquine was associated with lower mortality when the model was adjusted for age and gender, with OR (95% CI): 0.44 (0.29-0.67). This association remained significant when saturation of oxygen < 90% and temperature > 37 °C were added to the model with OR 0.45 (0.30-0.68) p < 0.001, and also when all the other drugs, and time of admission, were included as covariates. The association between hydroxychloroquine and lower mortality observed in this study can be acknowledged by clinicians in hospitals and the community. Randomized, controlled trials to assess the causal effects of hydroxychloroquine in different therapeutic regimes are required.
Barnabas et al. (2021)	407 to the hydroxychloroquine group and 334 to the control group	Randomized Controlled Trial	This rigorous randomized controlled trial among persons with recent exposure excluded a clinically meaningful effect of hydroxychloroquine as post-exposure prophylaxis to prevent SARS-CoV-2 infection.

Choi et al. (2021)	4,197	Comparative Study	The viral shedding duration was similar between HCQ and LPV/r treatment groups. There was no benefit in improving viral clearance compared to the control group.
Lynnbakken et al. (2020)	53	Randomized Controlled Trial	Treatment with hydroxychloroquine did not result in a significantly greater rate of decline in SARS-CoV-2 oropharyngeal viral load compared to standard care alone during the first five days. Our results suggest no important antiviral effect of hydroxychloroquine in humans infected with SARS-CoV-2.
Satlin et al. (2020)	333	Observational Study	HCQ appears to be reasonably safe and tolerable in most hospitalized patients with COVID-19. However, nearly one-half of patients did not improve with this treatment, highlighting the need to evaluate HCQ and alternate therapies in randomized trials.
Zhu et al. (2020)	1	Case Report	Long-term application of HCQ could not prevent COVID-19 infection, but whether HCQ alleviates clinical symptoms and reduces the duration of hospital stays remains to be further investigated
Xue et al. (2020)	30	Observational Study	We found that elevated IL-6 levels, a risk factor in severe patients, were reduced to normal after HCQ treatment. More importantly, patients treated with HCQ earlier at hospitalization recovered faster than those who were treated later or taken as second-line choice for their obvious shorter hospitalization time.
Rahman et al. (2020)	3	Case Series	The description of COVID-19 infection occurring despite chronic hydroxychloroquine use argues against this agent being a potent antiviral agent that will be effective in the prevention or treatment of this illness.

Author (year)	Sample	Study type	Main sample
Billet et al. (2020)	3,625	cohort	Patients with moderate to severe COVID-19 benefit from the use of anticoagulation and apixaban has a similar effect to enoxaparin in reducing mortality.
Gerotziafas et al. (2020)	172 papers	Literature Review	For hospitalized patients, the VAS recommends the use of LMWH as routine prophylaxis except in the presence of contraindications and LMWH is the drug of choice in case of venous thromboembolism or hypercoagulability in COVID-19.
Lemos et al. (2020)	20	cohort	The use of enoxaparin at therapeutic doses stimulates gas exchange and reduces the need for mechanical ventilation.
Hasan et al. (2020)	1,056 papers	Systematic review with meta-analysis	Due to the high prevalence of thromboprophylaxis failure in patients admitted to intensive care units with COVID-19, the approach to which measure to choose should be individualized.
Mattioli et al. (2020)	105	retrospective cohort	The use of an intermediate dose of LWMH appears to be feasible and data suggest safety in COVID-19 patients, although further studies are needed.

Stattin et al. (2020)	31	Cohort prospective	The effect of low molecular weight heparin on thromboembolic disease, factor Xa activity, and thromboelastography is uncertain. This indicates that standard doses of low molecular weight heparin may be insufficient.
Canoglu et al. (2020)	154	Cross-sectional study	Therapeutic doses of low molecular weight heparin can reduce mortality in patients with severe COVID-19.
Jonmarker et al. (2020)	152	Cross-sectional study	High doses of thromboprophylaxis were associated with lower death rates and lower cumulative rates of thromboembolism compared with low doses.
Lu et al. (2020)	841 papers	Systematic review with meta-analysis	Anticoagulation was not associated with an increased risk of mortality in patients hospitalized with covid-19.
Shin et al. (2020)	42	retrospective cohort	Low molecular weight heparin may exert an anti-inflammatory effect and partially attenuate the cytokine storm associated with COVID-19 infection.
Martinelli et al. (2021)	460	cohort	High doses of enoxaparin, depending on the severity of the clinical condition, are associated with a reduction in mortality.
D'Ardes et al. (2021)	56	cohort	The use of low molecular weight heparin was associated with the absence of delirium regardless of age or the presence of comorbidities.
Yormaz et al. (2021)	96	cohort	The use of low molecular weight heparin has demonstrated laboratory benefits including lymphocyte count, C-reactive protein, and D-dimer.
Rentsch et al. (2020)	4,297	cohort	Early initiation of anticoagulation in patients hospitalized with COVID-19 was associated with a reduced risk of mortality.
Mennuni et al. (2021)	436	retrospective cohort	In patients hospitalized for COVID-19, the use of a prophylactic dosage of enoxaparin appears to be associated with similar in-hospital overall mortality compared to higher doses. These findings require confirmation in a randomized, controlled study.
Vaughn et al. (2021)	1,351	cohort	Prophylactic-dose VTE anticoagulation may be an optimal therapy for patients hospitalized with COVID-19
Tang et al. (2020)	449	retrospective cohort	Anticoagulant therapy, mainly with low molecular weight heparin, appears to be associated with a better prognosis in severe COVID-19 patients meeting SIC criteria or with markedly elevated D-dimer levels.

Author (year)	Sample	Study type	Main sample
Alaa et al. (2021)	119	Randomized Controlled Trial	Dexamethasone showed better survival in severe COVID-19 compared to TCZ.
Keivan et al. (2021)	86	Prospective, triple-blinded, randomized controlled trial	In hospitalized hypoxic COVID-19 patients, methylprednisolone demonstrated better results compared to dexamethasone.
Leonardo et al. (2021)	14 Papers	Systematic review	The results showed great heterogeneity in their designs and results, which precludes a reliable conclusion on the use of GCs in the treatment of COVID-19.
Phulen et al. (2020)	15 Papers	Rapid systematic review and Meta-analysis	Among mechanically ventilated patients, steroid therapy may be beneficial in terms of reduced mortality. Among “severe and critical” patients, steroid therapy was associated with lower mortality, reduced need for mechanical ventilation, and ICU. However, no benefit was observed in the “mild to moderate” population.
Giovanni et al. (2021)	14	cohort	Lethality among our cohort is high (4/14), but this finding should be interpreted with caution due to the fact that in our setting pulse-steroids were used in patients not eligible for other treatments because of comorbidities or as rescue therapy. The incidence of steroid-related adverse events seems to be low in our cohort.
Cantini et al. (2020)	28 papers	Systematic Review	Among antivirals, only remdesivir significantly reduced the time to recovery and mortality. Data for chloroquine and hydroxychloroquine were largely inconclusive. In a large trial, dexamethasone 6 mg/day reduced mortality by one-third. Trials of tocilizumab and sarilumab did not definitively demonstrate efficacy. Anakinra significantly reduced mortality in two trials. Three retrospective trials on a cumulative number of 145 patients reported the efficacy of baricitinib, with a significant reduction of intensive care unit admission and deaths.
Jamaati et al. (2021)	50	Randomized Controlled Trial	This study showed that corticosteroid administration had no clinical benefit in patients with COVID-19-induced mild to moderate ARDS.
Alunno et al. (2021)	41 papers	Systematic Review	Glucocorticoids were able to reduce mortality in specific subsets of patients, while conflicting data were available about tocilizumab. Hydroxychloroquine was not beneficial at any disease stage, one RCT with anakinra was negative, one RCT with baricitinib+remdesivir was positive
Edalatfard et al. (2020)	68	Single-blind, randomized controlled clinical trial	We demonstrated that patients in the methylprednisolone group had a significantly increased survival time compared with patients in the standard care group, which suggests that methylprednisolone pulse could be an efficient therapeutic agent for hospitalized severe COVID-19 patients at the pulmonary phase.

Edison et al. (2021)	73 papers	Systematic review and Meta-analysis	Corticosteroids showed mortality benefit in severely ill COVID-19 patients (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.83; P = .0006); however, no beneficial or harmful effects were noted among high-dose or low-dose corticosteroid regimens.
Putman et al. (2021)	45 papers	Systematic review and Meta-analysis	About Glucocorticoids, based on vote counting, the direction of effect was positive in one-third of the studies and negative in the remaining two-thirds. Overall, no definitive conclusions could be drawn from our data synthesis.
Corral-Gudino et al. (2021)	91	Randomized Controlled Trial	The planned sample size was not achieved, and our results should therefore be interpreted with caution. The use of methylprednisolone had no significant effect on the primary endpoint; however, the PP analysis showed a beneficial effect due to methylprednisolone.
Tang et al. (2021)	86	Prospective, multicenter, single-blind, randomized control trial	There was no difference in the incidence of clinical deterioration between the methylprednisolone group and the control group. The duration of throat viral RNA detectability in the methylprednisolone group was 11 days, which was significantly longer than that in the control group (eight days). There were no significant differences between the two groups in other secondary outcomes. CD3+ T-cells, CD8+ T-cells, and NK cells in the methylprednisolone group were significantly lower than those in the control group after randomization
Ramiro et al. (2020)	172	Prospective Randomized Controlled Trial	A strategy involving a course of high-dose methylprednisolone, followed by tocilizumab if needed, may accelerate respiratory recovery, lower hospital mortality, and reduce the likelihood of invasive mechanical ventilation in COVID-19-associated CSS.
Siemieniuk et al. (2020)	196 papers	Systematic review and network meta-analysis	Corticosteroids and interleukin-6 inhibitors probably offer important benefits to patients with severe COVID-19.
Sawalha et al. (2021)	14	Systematic review	The use of glucocorticoids and other agents, including IL-6 inhibitors, IVIG, and colchicine, in COVID-19 myocarditis is debatable. In our review, there appear to be favorable outcomes related to myocarditis treated with steroid therapy.
REACT (2020)	1,703	Prospective meta-analysis of clinical trials, multicentric, randomized	Administration of systemic corticosteroids, compared with usual care or placebo, was associated with lower 28-day all-cause mortality
Tomazini et al. (2020)	299	Multicenter, randomized, open-label, clinical trial	Among patients with COVID-19 and moderate or severe ARDS, the use of intravenous dexamethasone plus standard care compared with standard care alone resulted in a statistically significant increase in the number of ventilator-free days (days alive and free of mechanical ventilation) over 28 days.

Pei et al. (2020)	6 papers	Meta-Analysis	The current evidence indicated a probable survival benefit from antiviral agent use and a harmful effect of glucocorticoids in patients with COVID-19. Neither any of the antibiotics nor intravenous immunoglobulin were associated with a survival benefit in this population.
Hosseinzadeh et al. (2021)	84 Male BALB/c mice	Experimental Study	This experimental in vivo investigation demonstrated an excellent protective effect for 10 days of dexamethasone treatment against hypoxia, especially in asphyctic and hemic models.

CAPÍTULO 2

A INFLUÊNCIA DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL NO PROCESSAMENTO DA DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 04/12/2021

Bárbara Andrade Lima

Centro Universitário – UNIFG

Guanambi – Bahia

<https://orcid.org/0000-0003-1643-3217>

Keyla lane Donato Brito Costa

Centro Universitário – UNIFG

Guanambi – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/1362101699071624>

RESUMO: A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica generalizada, causada por um mecanismo de sensibilização do sistema nervoso central à dor. De acordo com a bibliografia, a PAG é responsável por mediar o processamento nociceptivo espinhal e, portanto, o objetivo desse estudo é revisar a literatura a fim de compreender a relação entre a PAG e a modulação da dor em pacientes com FM. A pesquisa de literaturas relevantes foi realizada por meio da base de dados PUBMED, através da combinação de descritores relacionados à FM, PAG e dor. Do total de 12 artigos selecionados, 8 preencheram os critérios contudentes com a pesquisa bibliográfica. Dentre os fatores mais relevantes apontados pela literatura está a alteração na conectividade funcional (CF) entre a PAG e algumas estruturas cerebrais.

PALAVRAS-CHAVE: Fibromialgia; Substância Periaquedutal; Dor

THE INFLUENCE OF THE PERIAQUEDUCTAL GRAY MATTER ON PAIN PROCESSING IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA - A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Fibromyalgia (FM) is a chronic widespread pain syndrome caused by a central nervous system sensitization mechanism to pain. According to the literature, PAG is responsible for mediating spinal nociceptive processing and therefore, the aim of this study is to review the literature in order to understand the relationship between PAG and pain modulation in patients with FM. The search for relevant literatures was conducted through the PUBMED database by combining descriptors related to FM, PAG and pain. Of the total of 12 articles selected, 8 met the criteria consistent with the literature search. Among the most relevant factors pointed out by the literature is the alteration in the functional connectivity (FC) between the PAG and some brain structures.

KEYWORDS: Fibromyalgia; Periaqueductal Gray; Pain.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica generalizada (BAZZICHI, L. et al., 2020), que está presente em 2% a 8% da população e acomete mais frequentemente as mulheres (COULOMBE, M. et al., 2017). Todavia, ainda não há explicações acerca das causas para o surgimento da FM, pois não há uma raiz anatômica que defina essa patologia e, por isso, alguns sintomas podem até ser confundidos com

depressão maior e a síndrome da fadiga crônica (PROVENZA, J. et al., 2004). Nesse sentido, por apresentar sintomas como sensibilidade muscular, fadiga persistente, distúrbios no sono, humor e alterações cognitivas (COULOMBE, M. et al., 2017), a FM hoje é considerada mais que uma síndrome de somatização, mas uma síndrome de dor crônica causada por um mecanismo de sensibilização do sistema nervoso central à dor (PROVENZA, J. et al., 2004).

Frente a isso, alguns estudos sugeriram que o sistema modulador descendente da dor (DPMS) está comprometido na FM (JENSEN, K. et al., 2012), e existe uma estrutura de regulação da expressão e do controle descendente da dor que pode apresentar uma disfunção na relação com a conectividade funcional (CF) do cérebro: a substância cinzenta periaquedutal (PAG) (COULOMBE, M. et al., 2017). A PAG circunda o aqueduto do mesencéfalo e, além de receber projeções do cérebro, também projeta para áreas como o tálamo, hipotálamo, tronco cerebral e medula espinhal (Linnman C. et al., 2012), para se comunicar com neurônios nociceptivos no corno dorsal da medula espinhal (JENSEN, K. et al., 2012).

A PAG é responsável por mediar o processamento nociceptivo espinhal, pois as projeções descendentes da sua região ventrolateral percorrem a via da medula rostral ventromedial. Ademais, a analgesia é produzida pela ativação, de maneira inespecífica, dos neurônios da porção ventrolateral da PAG, enquanto que a inibição neuronal nessa área irá produzir a hiperalgesia (VIJAY, K. et al., 2017).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca da relação entre a PAG e o processamento da dor em pacientes com FM.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática da literatura, a qual discorre de estudos previamente selecionados no mês de junho de 2021. Nesse sentido, a pesquisa foi norteada a partir da seguinte pergunta: “Como a Substância Cinzenta Periaquedutal se relaciona com a modulação da dor na fibromialgia?”

A base de dados utilizada para a pesquisa das evidências científicas foi a PubMed. Os descritores utilizados foram “Fibromyalgia”, “Periaqueductal Gray” e “Pain”, sendo todas as buscas feitas em inglês. Em relação às estratégias de busca, foram utilizadas as combinações “Periaqueductal gray and fibromyalgia pain”, “Periaqueductal gray and chronic pain” e “Fibromyalgia pain”. Na referida base de dados foi utilizado o campo de busca simples.

Para a inclusão dos artigos, os critérios estabelecidos envolviam os estudos que tivessem como objetivo a avaliação da Substância Cinzenta Periaquedutal na modulação da dor.

Em relação às publicações excluídas, estão aquelas que não se enquadravam com o tema proposto, além de revisões de literatura e editoriais.

Os artigos selecionados foram, a priori, lidos e revistos por uma investigadora de estudo. Para a seleção dos artigos, levou-se em consideração a análise dos títulos, sendo selecionados os estudos que faziam referência à relação entre a dor referida pelos

pacientes com Fibromialgia, com a Substância cinzenta Periaquedutal.

Por fim, os estudos selecionados foram lidos e organizados em fichamento, conforme o autor, ano, revista, tipo de estudo, número da amostra, idade média da amostra, objetivo do estudo, tipo de intervenção realizada, formas de avaliação, resultados obtidos e conclusão do estudo.

RESULTADOS

Na pesquisa realizada, foram encontrados, ao todo, 12 artigos, sendo todos eles na base de dados PubMed.

Desse resultado total, foram selecionados 8 artigos que obedecem aos critérios para a elaboração da pesquisa bibliográfica. Tais artigos podem ser encontrados na tabela abaixo.

Autor / Ano	Revista	Tipo de estudo	Número da amostra	Idade média da amostra	Objetivo do estudo	Tipo de intervenção realizada	Formas de avaliação	Resultados obtidos	Conclusão do estudo
COULOMBE, M. et al. / 2017	Frontiers in Neuroanatomy	Estudo de caso controle	23 indivíduos com FM e 16 controles saudáveis	50 anos	O estudo tem como objetivo compreender a relação da conectividade funcional (FC) na substância cinzenta periaquedutal (PAG) em repouso tanto em pacientes com FM como em um grupo controle.	Os participantes passaram por um questionário e exames de neuroimagem por meio da ressonância magnética para avaliar não apenas a relação da substância cinzenta periaquedutal com a percepção de dor, como também o enfrentamento da doença crônica pelos pacientes e como isso influencia nas interações sociais.	O questionário aplicado aos participantes buscou conhecer as deficiências funcionais desses indivíduos, a existência de transtornos de ansiedade e depressão, além de entender a gravidade e o impacto da dor na vida dessas pessoas, somada a uma escala de catastrofização do pensamento relacionado à dor. Além disso, os participantes do estudo também passaram por exames de neuroimagem, por meio da ressonância magnética, para visualizar o contraste da substância cinzenta periaquedutal entre pacientes com fibromialgia e os controles saudáveis.	Os resultados mostraram, para os pacientes com FM, uma PAG com conectividade funcional (FC) positiva para áreas como a formação reticular mesencefálica, córtex cingulado anterior subgenual, córtex pré frontal ventro e dorso lateral e o pólo temporal, e negativa para áreas como AG direito, giro supramarginal e o lóbulo parietal superior. No entanto, em comparação ao grupo controle saudável, esses pacientes também apresentam uma PAG FC reduzida nas áreas do córtex occipital lateral (LOC; bilateralmente), PCC, PMC / área motora suplementar (SMA), dorsolateral (dIPFC), dorsomedial (dmPFC) e vIPFC	Os autores mostraram que em pacientes com fibromialgia há uma interrupção da conectividade funcional da substância cinzenta periaquedutal e que isso tem muito a ver com as características e manifestações clínicas de cada paciente. A redução dessa FC abrange regiões associadas à funções motoras e à rede de modo padrão. No entanto, a CF entre a PAG e o córtex retroesplênico foi mais forte, sendo que, em momentos de dor aguda, o fluxo sanguíneo no córtex retroesplênico é reduzido, além da possibilidade de ele estar relacionado a outros sintomas ligados às emoções como a ansiedade e necessita, portanto, de mais estudos que visem uma melhor compreensão da fisiopatologia da FM.

KIM, J. et al. /2015	Arthritis & Rheumatology	Estudo de caso controle	35 indivíduos com FM e 14 controles normais.	44 anos	O estudo teve como objetivo a avaliação da conectividade do córtex somatossensorial primário (S1) em pacientes tanto em repouso quanto em dor sustentada no tecido profundo, a fim de compreender como ocorre a modulação dessa conectividade na fibromialgia (FM).	Foram utilizadas a ressonância magnética funcional (fMRI), para avaliar os circuitos cerebrais que suportam a dor clínica espontânea, e eletrocardiografia tanto em pacientes com FM quando nos controles saudáveis para obter dados durante o repouso e durante a dor de pressão mecânica sustentada na parte inferior da perna. Para os estímulos de dor foram aplicadas pressões de manguito na perna esquerda, sobre o músculo gastrocnêmio, cujos estímulos alcançavam os nociceptores do tecido profundo, sem danificá-lo.	Foi calculada a conectividade funcional associada a diferentes sub-regiões de S1. A conectividade da perna em S1 foi o contraste entre o repouso e a dor, mantendo uma relação com as medidas clínicas relevantes na FM.	Foi demonstrado no estudo que nos pacientes com FM em repouso houve uma conectividade diminuída entre várias sub-regiões S1 ipsilaterais e hemisféricas cruzadas que tiveram correlação com a dor clínica. Já a dor permitiu um aumento da conectividade da S1 à ínsula anterior bilateral em FM, mas não no controle saudável	Os autores chegaram à conclusão de que as disfunções que ocorrem na fibromialgia, sejam elas somáticas ou não somáticas, têm relação com o grau de dor no tecido profundo que altera a conectividade de S1 com as regiões de processamento da dor. Além disso, pacientes com FM em repouso que têm uma redução da conectividade entre as sub-regiões de S1 podem apresentar uma dor clínica generalizada contínua.
----------------------	--------------------------	-------------------------	--	---------	---	--	--	--	--

JENSEN, K.B. et al. /2012	Molecular Pain	Estudo de caso controle	83 indivíduos no total. 28 pacientes com FM e 14 controles saudáveis, onde cada controle saudável pode ser pareado por idade com dois pacientes com FM.	34 anos (controle saudável); 38 anos (pacientes com FM)	O objetivo do estudo foi comparar, entre pacientes com FM e o grupo controle saudável, a conectividade funcional da rede inibitória.	Exames, com estímulos dolorosos e avaliação por fMRI.	Foram realizados, nos sujeitos participantes do estudo, estímulos de dor por pressão aplicados aleatoriamente, a fim de capturar, na fMRI, a atividade cerebral no córtex cingulado anterior rostral e no tálamo. Além disso, durante a triagem, medicamentos que influenciasssem na percepção da dor foram eliminados. Em relação aos controles saudáveis, foram excluídos os participantes com história clínica de dor.	Nos pacientes controle saudáveis, foram percebidas conectividades do córtex cingulado anterior rostral para a amígdala, hipocampo e PAG do tronco cerebral e, do tálamo, houve conectividade maior com o córtex orbitofrontal. Entretanto, em pacientes com FM, não foram observadas conectividades nessas regiões.	Para os pacientes com FM, houve uma menor conectividade na rede inibitória de dor do cérebro durante o estímulo de dor por pressão. Entende-se, portanto, que a manutenção da dor em pacientes com FM resulta de uma disfunção da rede modulatória descendente da dor.
BURGMER, M. et al. / 2009	American Psychosomatic Society	Estudo de caso controle	14 FM, 14HC. Todas do sexo feminino.	Pacientes com FM 51.0 ± 7.3 anos e controle saudável 46.9 ± 6.8 anos.	O objetivo do estudo foi analisar se a pré condição para a ocorrência da sensibilização central da fibromialgia seriam as mudanças nas estruturas das áreas onde há o sistema de dor.	Foi realizada uma morfometria baseada em voxel tanto nos pacientes com FM quanto em pacientes do controle saudável.	Foi realizada uma psicometria para analisar, nos participantes, o índice de incapacidade à dor e, também, foi realizada uma escala de ansiedade e depressão. Além disso, foi realizada, ainda, uma ressonância magnética do cérebro.	O estudo apontou que houve uma redução no volume de substância cinzenta no córtex pré frontal, na amígdala e no córtex cingulado anterior, mas essa alteração de volume não tinha influência na duração da dor ou na incapacidade funcional da dor.	O estudo ressalta que a fibromialgia tem associação com as mudanças estruturais no sistema de dor. Além disso, o estudo aponta que as reduções de volume podem ser uma pré condição para a sensibilização central.
PUJOL, J. et al. /2014	Elsevier - PAIN	Estudo de caso controle	Ao todo, 76 indivíduos participaram do estudo, sendo 40 mulheres com FM e 36 mulheres no grupo de controles saudáveis.	As pacientes com FM 46.4 ± 7.5 anos e as pacientes do controle com 44.0 ± 6.0 anos.	O estudo teve como objetivo a investigação da relação entre a dor clínica relatada e a conectividade funcional do cérebro em repouso, analisando os supostos níveis de integração somatossensorial.	A priori, o estudo fez uma avaliação clínica da dor, seguida de uma avaliação de imagem por meio de uma fMRI.	A avaliação da dor foi uma forma subjetiva de colher, na anamnese, as sensações causadas pela dor. O relato de dor dos pacientes foi avaliado duas vezes 1 hora antes do exame de imagem e 10 minutos após a imagem.	Em suma, os resultados gerais indicam que a dor clínica foi associada a distúrbios de conectividade funcional em (1) níveis básicos de modulação da dor envolvendo o PAG; (2) áreas sensoriais corticais; e (3) opérculo parietal / interação de rede em modo padrão.	.

CIFRE, I. et al. / 2012	Psychosomatic Medicine	Estudo de caso controle	20 pacientes destros ao todo, sendo 9 pacientes com FM e 11 controles saudáveis.	8 mulheres FM com 52.3 ± [8.9] anos e 9 mulheres controle saudável com 49.0 ± [12.1] anos	O estudo buscou investigar como a dor crônica pode impactar a dinâmica cerebral em repouso.	Foi realizada uma entrevista e o teste de efeito BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) em 15 regiões do cérebro.	Primeiramente, a entrevista foi realizada para identificar os fatores psicológicos que interferem no processo de dor crônica e, dessa forma, foi avaliado o emocional pela medição de humor e, também, uma avaliação do impacto da dor em escalas de intensidade, interferência, angústia afetiva, apoio social e controle de vida. Posteriormente, foi realizado o exame de ressonância magnética funcional para uma avaliação do teste de efeito BOLD nas regiões do cérebro, incluindo a PAG.	Em relação à PAG, o estudo mostrou uma redução da conectividade funcional no estado de repouso em pacientes com FM. No entanto, essa redução envolveu não apenas a PAG, como também outras estruturas envolvidas no sistema de modulação descendente da dor (lobo frontal, ínsula, hipotálamo, núcleo cuneiforme, medula rostral e ventromedial, e essa redução da conectividade pode estar relacionada com a desregulação do mecanismo de inibição da dor.	O estudo revela que nos pacientes com FM há uma alteração significativa da dinâmica da atividade cerebral no estado de repouso na rede de dor.
-------------------------	------------------------	-------------------------	--	---	---	---	--	---	--

ROBINSON, M.E. et al. /2010	The Journal of Pain	Estudo de caso controle	25 pacientes ao todo, sendo 11 pacientes mulheres controle saudável e 14 mulheres com FM.	As pacientes do grupo controle apresentavam idade média de 42,4 (9,8) anos e as pacientes com FM apresentavam uma idade média de 43,1 (6,9) anos.	O objetivo do estudo buscou, ao analisar regiões do cérebro relacionadas com dor em pacientes com FM e controle saudável, estabelecer diferenças nos volumes da análise morfométrica baseada em voxel (VBM).	Os participantes do estudo precisaram preencher um questionário de dor que trazia uma classificação da dor, as emoções negativas relacionadas à dor crônica e o impacto da dor na vida dos indivíduos. Os participantes também preencheram um inventário de depressão de Beck e questionários de ansiedade traço/estado de Spilberger. Em seguida, o experimento foi realizado por meio da utilização da ressonância magnética funcional.	Foram aplicados pulsos de calor repetitivos, ajustados por sensibilidade, à superfície da glabra do pé direito dos participantes para identificar áreas ativadas durante a soma temporal de segunda dor para observar a ativação das fibras C.	Os resultados do estudo mostraram que regiões do cérebro como a ínsula média esquerda, córtex cingulado anterior rostral esquerdo e córtex cingulado anterior médio esquerdo apresentaram menos massa cinzenta nos pacientes com FM do que no controle saudável, no entanto, não encontrou diferença no volume da massa cinzenta cerebral geral. Além disso, a dor não estava associada aos níveis de resposta neural aos estímulos dolorosos e, também, a relação entre a redução da massa cinzenta e a dor relacionada ao afeto negativo não pode ser explicada.	O estudo concluiu que as reduções na massa cinzenta não foram distribuídas por toda a "matriz da dor" nem associadas à depressão. O estudo também sugere que as demais áreas cerebrais relacionadas à dor podem apresentar outros fatores adicionais no processo anormal de dor aferente na FM.
-----------------------------	---------------------	-------------------------	---	---	--	---	--	--	---

HARPER, D.E. et al. / 2018	The Journal of Pain	Estudo de caso controle	15 pacientes com FM e 14 pacientes controle saudável	Os indivíduos precisariam ter entre 18 e 75 anos.	O estudo teve como objetivo descobrir se a variabilidade na modulação de dor condicionada pode ser explicada pela variação da força da conectividade funcional em repouso do PAG.	Foi realizada uma avaliação da dor clínica, avaliação psicológica, avaliação da modulação de dor condicionada e uma avaliação de neuroimagem.	A dor clínica foi avaliada por meio de um questionário para avaliar a intensidade da dor do paciente e o impacto dessa dor na funcionalidade diária dele. O nível de intensidade de dor foi avaliado por meio de uma escala visual analógica. A avaliação psicológica foi realizada por meio da escala hospitalar de ansiedade e depressão. A avaliação da modulação de dor condicionada foi realizada por meio de pressão nociva abaixo do meio da unha do polegar direito e esquerdo para avaliar a intensidade da dor de cada estímulo até o paciente atingir o nível máximo de dor tolerável. A neuroimagem foi analisada por meio de imagens da morfometria baseada em voxel.	Em relação à modulação comportamental da dor condicionada, o estudo apontou inibição da dor ao longo do tempo em indivíduos saudáveis e facilitação da dor em pacientes com dor crônica. A avaliação da conectividade funcional em estado de repouso da PAG mostrou que, em pacientes com dor crônica, o aumento da conectividade PAG estava associado a uma facilitação da dor endógena, enquanto que em paciente do controle saudável, esse aumento estava associado a uma inibição de dor endógena.	Segundo o estudo, "a conectividade PAG com o tronco cerebral está associada a uma maior inibição da dor em participantes saudáveis, mas não em pacientes com FM".
----------------------------	---------------------	-------------------------	--	---	---	---	--	--	---

Tabela 1: Relação entre a PAG e a modulação de dor

DISCUSSÃO

Diante dos resultados encontrados na literatura, é possível perceber que, em pessoas saudáveis, a PAG apresenta uma boa conectividade funcional (CF) com outras estruturas de aferências cerebrais. Entretanto, os pacientes com dor crônica, em especial a FM, apresentam uma interrupção da CF do PAG (COULOMBE, M. et al., 2017). Nesse sentido, Cifre e colaboradores (2012) apontam, em seu estudo, que nesses pacientes há uma desregulação da inibição da dor devido a redução da CF entre a PAG e as estruturas envolvidas na modulação descendente da dor.

Ademais, os estudos também destacam outras características para explicar a relação entre a CF da PAG e a dor crônica na FM. Uma delas é que o grau de dor pode alterar a CF da Área Somestésica (S1) às regiões de processamento da dor, implicando na

dor generalizada e contínua. Somado a isso, a dor pode aumentar a CF de S1 à ínsula em pacientes com FM (KIM, J. et al. 2015). Um outro ponto destacado é a redução do volume da massa cinzenta, visto que essa perda, destacada na região do Córtex Cingulado Anterior, pode ser um fator de pré condicionamento para a sensibilização central, embora ainda faltem estudos acerca da sua influência na duração da dor e em processos emocionais (BURGMER, M. et al. 2009; ROBINSON, M.E. et al. 2010).

Os estudos evidenciam, ainda, a redução da CF da PAG com estruturas como a ínsula, amígdala, tálamo e regiões associadas à função motora (PUJOL, J. et al. 2014; COULOMBE, M. et al., 2017). Já o aumento da CF da PAG também foi notado para a formação reticular e para o córtex retroesplênico, sendo que este último apresentou uma relação estreita entre a dor e a sua interrupção, podendo estar associado a outros sintomas mais emocionais (COULOMBE, M. et al., 2017).

CONCLUSÃO

Em suma, de acordo com os estudos revisados, entende-se que o processo de dor crônica em pacientes com FM decorre de uma desregulação na modulação descendente da dor, a qual inibe o efeito analgésico da PAG. Destarte, a excitabilidade dos neurônios presentes na PAG fica prejudicada, alterando a conectividade funcional na rede inibitória da dor.

Outrossim, vale ressaltar, ainda, que a sintomatologia da FM nesses pacientes envolve algumas áreas específicas, como o córtex retroesplênico. Nessa região, a relação com a PAG, no processo de cronificação da dor, produz efeitos mais emocionais como a ansiedade e a depressão.

Sugere-se, por fim, que sejam realizados outros estudos, para que sejam obtidas maiores informações acerca dessa temática.

REFERÊNCIAS

Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Di Franco M, Sarzi-Puttini P. **One year in review 2020: fibromyalgia.** *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb;38 Suppl 123(1):3-8. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32116216.

Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pflleiderer B. **Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia.** *Psychosom Med*. 2009 Jun;71(5):566-73. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181a32da0. Epub 2009 May 4. PMID: 19414621.

Cagnie B, Coppeters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. **Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI.** *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug;44(1):68-75. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.001. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24508406.

Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Muñoz MÁ, Balenzuela P, González-Roldán A, Martínez-Jauand M, Birbaumer N, Chialvo DR, Montoya P. **Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia.** *Psychosom Med.* 2012 Jan;74(1):55-62. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182408f04. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22210242.

Coulombe MA, Lawrence KS, Moulin DE, Morley-Forster P, Shokouhi M, Nielson WR, Davis KD. **Lower Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Related to Negative Affect and Clinical Manifestations of Fibromyalgia.** *Front Neuroanat.* 2017 Jun 8;11:47. doi: 10.3389/fnana.2017.00047. PMID: 28642688; PMCID: PMC5462926.

Jensen KB, Loitole R, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC, Choy E, Mainguy Y, Vitton O, Gracely RH, Gollub R, Ingvar M, Kong J. **Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network.** *Mol Pain.* 2012 Apr 26;8:32. doi: 10.1186/1744-8069-8-32. PMID: 22537768; PMCID: PMC3404927.

Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, Harris RE, Beissner F Dr Phil Nat, Garcia RG, Kim H, Wasan AD, Edwards RR, Napadow V. **The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction.** *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1395-1405. doi: 10.1002/art.39043. PMID: 25622796; PMCID: PMC4414820.

Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, Becerra L, Borsook D. **Neuroimaging of the periaqueductal gray: state of the field.** *Neuroimage.* 2012 Mar;60(1):505-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.095. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22197740; PMCID: PMC3288184.

Provenza, JR et al. **Fibromialgia.** *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2004, v. 44, n. 6, pp. 443-449. Disponível em: <. Epub 28 Abr 2011. ISSN 1809-4570.

Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. **Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome.** *J Pain.* 2011 Apr;12(4):436-43. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.003. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21146463; PMCID: PMC3070837.

Vijay K. Samineni, Jose G. Grajales-Reyes, Bryan A. Copits, Daniel E. O'Brien, Sarah L. Trigg, Adrian M. Gomez, Michael R. Bruchas and Robert W. Gereau IV. **Divergent Modulation of Nociception by Glutamatergic and GABAergic Neuronal Subpopulations in the Periaqueductal Gray.** *eNeuro* 17 March 2017, 4 (2) ENEURO.0129-16.2017; DOI: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0129-16.2017>.

CAPÍTULO 3

ANÁLISE INTEGRATIVA DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 09/01/2022

Júlia Ferrari Paulista

Acadêmica do curso de Medicina do Centro
Universitário de Várzea Grande – UNIVAG
Várzea Grande-MT

Andressa Delponte Sagrillo

Acadêmica do curso de Medicina do Centro
Universitário de Várzea Grande – UNIVAG
Várzea Grande-MT

Julia Teston

Acadêmica do curso de Medicina do Centro
Universitário de Várzea Grande – UNIVAG
Várzea Grande-MT

Fátima Abrahão

Ginecologista e Obstetra. Docente do Centro
Universitário de Várzea Grande – UNIVAG
Várzea Grande-MT

RESUMO: A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição clínica extremamente comum em mulheres em idade reprodutiva. Sua prevalência varia de 6 a 16% e a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de repercussões clínicas, e a anovulação crônica são as principais características desta patologia. A finalidade dessa revisão narrativa da literatura é a apresentação sistematizada do tema, para capacitar o leitor para identificação da síndrome e sua tomada de decisão baseada em evidências. Para isso, o estudo foi fundamentado

em dados gerados pela literatura científica sobre a Síndrome dos Ovários Policísticos, utilizando as plataformas: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e os materiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde. O hirsutismo, alopecia androgênica, acne persistente, irregularidade menstrual e obesidade, constituem alguns dos achados clínicos da Síndrome dos Ovários Policísticos. Este quadro é resultado de uma soma de mecanismos fisiopatológicos. O diagnóstico da SOP compreende a exclusão dos diagnósticos diferenciais, associado ao uso dos critérios de Rotterdam que reúne avaliação clínica e ultrassonográfica. O tratamento baseia-se no manejo das manifestações clínicas e das necessidades individuais de cada paciente. A abordagem multicêntrica do tema capacita para a identificação e manejo adequado da Síndrome dos Ovários Policísticos na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome dos Ovários Policísticos; Manejo; Conduta.

INTEGRATIVE ANALYSIS OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an extremely common clinical condition in women of reproductive age. Its prevalence varies from 6 to 16% and the presence of hyperandrogenism, with different degrees of clinical repercussions, and chronic anovulation are the main characteristics of this pathology. The purpose of this narrative review of the literature is

the systematic presentation of the theme, to enable the reader to identify the syndrome and its evidence-based decision making. To this end, the study was based on data generated by the scientific literature on Polycystic Ovary Syndrome, using the platforms: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and the materials made available by the Ministry of Health. Hirsutism, androgenic alopecia, persistent acne, menstrual irregularity and obesity, are some of the clinical findings of Polycystic Ovary Syndrome. This picture is the result of a sum of pathophysiological mechanisms. The diagnosis of PCOS includes the exclusion of differential diagnoses, associated with the use of the Rotterdam criteria that brings together clinical and ultrasound assessment. Treatment is based on the management of the clinical manifestations and the individual needs of each patient. The multicentric approach to the topic enables the identification and adequate management of Polycystic Ovary Syndrome in clinical practice.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome; Management; Conduct.

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), é considerada a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Essa condição clínica é caracterizada por hiperandrogenismo, anovulação crônica e morfologia policística dos ovários.¹¹ Os estudos recentes deste complexo distúrbio endócrino revelam a ampliação do entendimento da fisiopatologia da doença, que transcende tão somente as alterações hormonais, incluindo também, importantes disfunções metabólicas¹. Com isso, o foco da doença deixou de ser apenas o sistema reprodutor e passou a ser todo o organismo⁹.

Dentre as disfunções sistêmicas causadas pela SOP, merecem destaque, o aumento da pressão arterial sistêmica, a resistência a ação da insulina e a dislipidemia¹⁰. Essas perturbações estão vinculadas especialmente com a síndrome metabólica, desenvolvimento de processos ateroscleróticos, diabetes mellitus tipo 2 e consequente aumento do risco cardiovascular¹.

O detecção precoce da síndrome na prática clínica é fundamental para o tratamento imediato, que terá repercussões significativas na melhora da qualidade de vida da paciente³.

2 | MÉTODO

O presente estudo foi fundamentado em dados gerados pela literatura científica sobre a Síndrome dos Ovários Policísticos, utilizando as plataformas: Scientific Eletrônica Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e os materiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde. As 11 publicações coletadas abrangem trabalhos difundidos no ano de 2012 a 2018. Foram excluídas referências com datação anterior, para evitar discordâncias de literaturas, uma vez que, a compreensão da síndrome é recente. Um dos critérios de busca

utilizado na inclusão dos trabalhos foi de artigos escritos por autores que que participem de departamentos de Ginecologia, para permitir ao leitor uma visão prática do assunto. Os termos utilizados na pesquisa incluíram: “fisiopatologia”, “quadro clínico”, “diagnóstico” e “tratamento”.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia

Vários fatores têm sido implicados na etiopatogenia da SOP, havendo componentes genéticos envolvidos, fatores metabólicos pré e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo II (DMII), e fatores ambientais (dieta e atividade física). A figura 1 representa esquematicamente o desenvolvimento desta síndrome⁷.

Dentre os mecanismos endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP está o padrão de secreção de gonadotrofinas, com hipersекреção característica de Hormônio Luteinizante (LH), evento patognomônico desta síndrome, com aumento na amplitude dos pulsos, associado a secreção de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) baixa ou no limite inferior da normalidade. Esta secreção aumentada de LH leva à uma hiperatividade das células da teca que produzirão quantidades aumentadas de androgênios, predominantemente testosterona, sem a conversão proporcional deste androgênio em estradiol, o que explica o hiperandrogenismo característico da doença⁹.

O recrutamento e ativação folicular, em portadores de SOP, ocorrem intensamente, porém com menor atresia dos folículos em estágios iniciais, por isso, não há depleção precoce dos folículos. Os menores níveis de FSH produzidos nestas pacientes dificulta o completo crescimento do folículo até estágios maduros, os quais acabam estacionados em estágios intermediários. Isso confere ao ovário o aspecto policístico⁹.

A resistência à insulina (ação no músculo estriado e tecido adiposo) e hiperinsulinemia compensatória estão presentes nessas pacientes, independente da presença ou não de obesidade. A consequência do aumento da insulina circulante é a interferência na produção de androgênios ovarianos, uma vez que esta possui ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando a produção de androgênios. Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (SHBG) pelo fígado; estes dois efeitos somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou seja, da fração ativa do hormônio⁹. A combinação do sedentarismo e resistência à insulina gera um perfil cardiovascular desfavorável⁴.

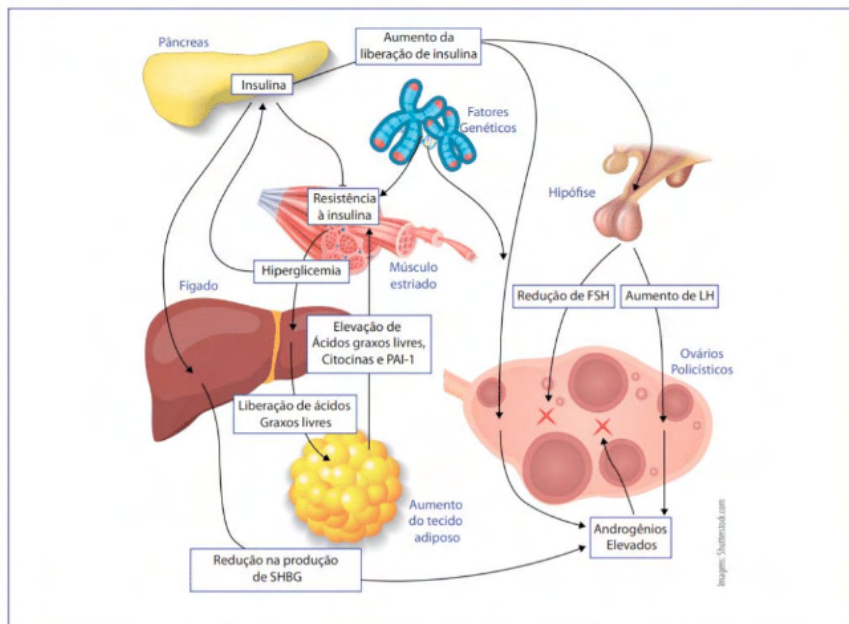


Figura 1: Fisiopatologia da SOP / Fonte (FEBRASGO, 2018).

A obesidade visceral agrava o estado clínico e parece ser fator de risco adicional para a disfunção reprodutiva nessas mulheres, além de favorecer o desenvolvimento de dislipidemia e consequente síndrome metabólica. Como seqüela dos efeitos estimulatórios da hiperinsulinemia sobre o sistema nervoso simpático e o músculo liso vascular, as pacientes obesas com SOP tem também, maior propensão à hipertensão⁴.

Há evidências da existência de um componente genético na SOP. Estudos empregando técnicas de amplo estudo genômico fazem crer tratar-se de doença oligo ou poligênica. A existência de penetrância gênica incompleta, modificações epigenéticas e a influência de fatores ambientais tornam bastante complicada a elucidação e identificação do padrão de hereditariedade envolvido nesta doença⁹.

Quadro clínico

A anovulação gera atraso menstrual com ciclos longos normoestrogênicos e infertilidade. O histórico menstrual é de oligomenorreia e caracterizado como a ausência de menstruação por 90 dias ou mais, ou a ocorrência de menos de 9 ciclos menstruais em um ano⁹. O efeito direto dos androgênios sobre os folículos pilosos e sebáceos leva aos sinais e sintomas clínicos do hiperandrogenismo, como hirsutismo, acne, pele oleosa, alopecia androgênica, obesidade, acantose nigricans e nos casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica. Obesidade encontrada em 40-60% das pacientes⁵.

Diagnóstico

Segundo os critérios de Rotterdam, o diagnóstico de SOP exige pelo menos 2 dos 3 critérios a seguir: irregularidade menstrual devido à anovulação ou oligo-anovulação; hiperandrogenismo evidenciado clinicamente (hirsutismo, acne, calvície de modelo masculino) ou bioquimicamente (concentração de androgênios séricos aumentada); ovários policísticos à ultrassonografia⁸. É necessário também que haja a exclusão de outras causas, dentre as doenças mais prevalentes e que justificam pesquisa ativa de rotina para diagnóstico diferencial estão: os tumores produtores de androgênios (ovariano e adrenal), hiperprolactinemia, disfunções tireoidianas e a hiperplasia adrenal congênita, mais especificamente a forma não clássica, já que a forma clássica se manifesta com a presença de genitália ambígua por virilização intrauterina e provavelmente será diagnosticada antes da puberdade⁹.

Recomenda-se aplicar para adolescentes (2 anos pós-menarca até 19 anos incompletos) o critério diagnóstico que considera a presença dos 3 componentes do Consenso de Rotterdam (ciclos oligo/amenorreicos/anovulatórios, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ovariana policística, em adolescentes após a menarca e excluídas outras causas para hiperandrogenismo e/ou distúrbio menstrual)¹¹.

Nos casos em que as manifestações clínicas não forem tão exuberantes, deve-se avaliar a característica morfológica dos ovários, por meio da ultrassonografia pélvica bidimensional, preferencialmente transvaginal. Os critérios ultrassonográficos padronizados, são: a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10cm³ (exceto se houver cisto funcional, neste caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários¹¹. Uma vez realizado diagnóstico de SOP, as pacientes devem ser investigadas para síndrome metabólica, e teste de tolerância à glicose (TTG) deve ser solicitado^{1,2,8}.

Tratamento

O tratamento da SOP baseia-se no tratamento das manifestações clínicas e das necessidades individuais de cada paciente, considerando à idade, à fase da vida reprodutiva, peso, desejo de gestação, associação com distúrbio do metabolismo glicídico. As alternativas medicamentosas ao tratamento das manifestações hiperandrogênicas estão em dois principais grupos: contraceptivos hormonais e antiandrogênicos^{8,9,11}.

Os contraceptivos hormonais combinados orais (COC) representam uma escolha geralmente bem aceita e com bom custo-efetividade no tratamento das manifestações androgênicas. Sugerido que sejam utilizados contraceptivos orais combinados contendo 20 a 30 mcg de etinil estradiol (EE) ou equivalente - menos eventos adversos¹¹. As referências sugerem uso de Etilnilestradiol mais levonorgestrel em comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg⁹.

Alguns autores orientam iniciar o tratamento com COC e reavaliar a melhora do hirsutismo após 6 meses de uso. Quando o resultado não for satisfatório, associar com

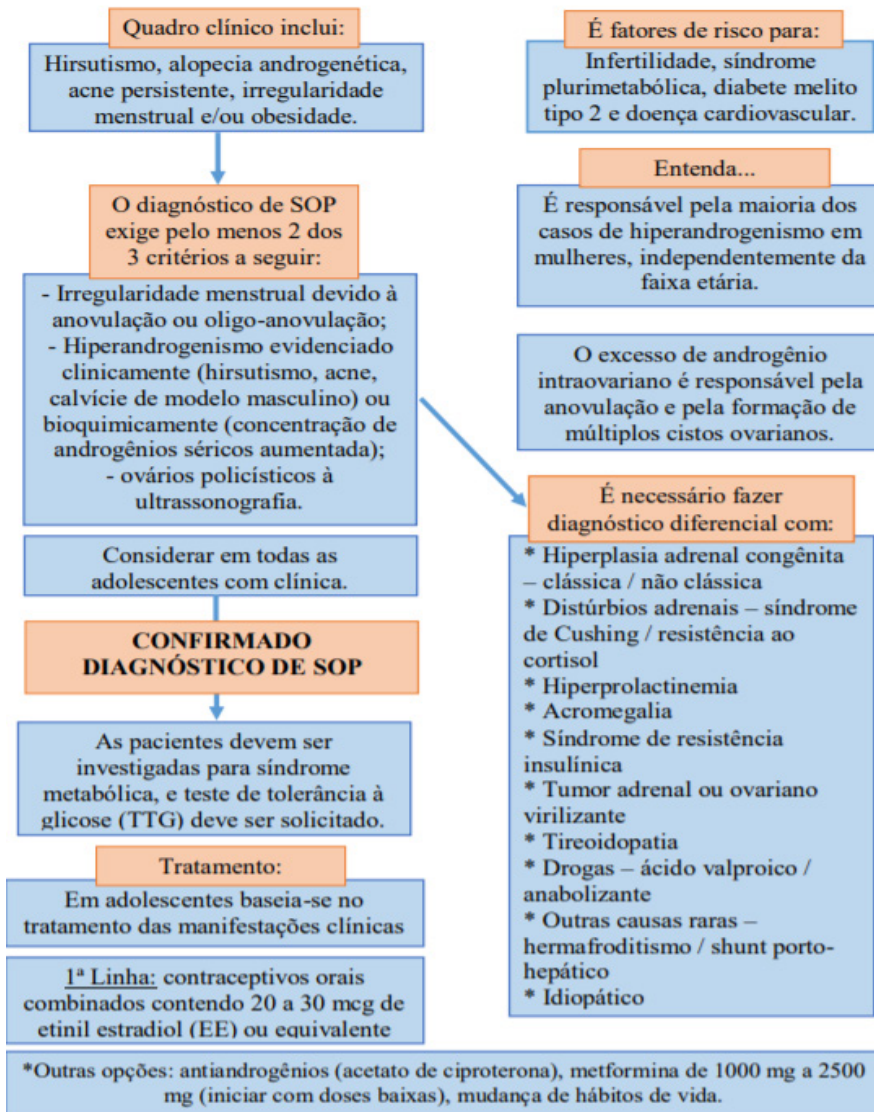
antiandrogênio, como o Acetato de Ciproterona - 50 a 100 mg por dia por 10 dias do ciclo, sendo geralmente utilizado em associação a um contraceptivo oral combinado (COC), e administrado concomitantemente aos 10 primeiros comprimidos do COC. Efeitos colaterais incluem: cefaleia, ganho de peso, mastalgia, redução da libido, edema e distúrbio de humor, em especial depressão, hepatotoxicidade^{9,11}.

Medidas cosméticas podem ser adicionadas ao tratamento, em especial para controle de hirsutismo localizado, mas também como terapêutica complementar ao tratamento medicamentoso em casos de hirsutismo moderado ou severo. Sobretudo, mudanças no estilo de vida, em especial com o objetivo de redução do peso, podem beneficiar o tratamento do Hirsutismo, assim como, a implementação de hábitos alimentares saudáveis e a prescrição de atividades físicas é o principal pilar no manejo clínico das pacientes com dislipidemia e/ou risco cardiovascular^{9,8,9,11}.

A metformina tem mostrado benefícios evidentes no tratamento da infertilidade usada isoladamente ou em conjunto com o citrato de clomifeno². Produz melhora no hiperandrogenismo laboratorial, mas não é indicada como monoterapia para o hirsutismo. Pode promover melhora dos ciclos menstruais num grupo de mulheres. Recomenda-se o uso da metformina na prevenção de diabetes do tipo 2 em pacientes com estados pré-diabéticos^{2,9}. Iniciar com 500 mg, por via oral após o jantar; aumentar 500 (1000 mg/semana até o máximo de 2,550 g/dia, se necessário). Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância, em caso de metformina de liberação rápida. Em caso da metformina de liberação prolongada, utilizar 1000 mg 1 a 2 vezes ao dia^{9,11}.

A reavaliação da terapia não deve ser feita antes de ao menos 6 meses, em especial para a queixa de hirsutismo. Na SOP, o tratamento farmacológico geralmente deve ser mantido durante a vida reprodutiva, uma vez que pode haver recorrência do crescimento dos pelos se o tratamento é descontinuado. Quando há desejo de gravidez, o tratamento farmacológico deve ser retirado^{9,11}.

A equação em fluxograma feita neste artigo visa facilitar a compreensão do quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais e tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos, com as recomendações terapêuticas citadas anteriormente.



Equação 1: Identificação e manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos / Autoral

4 | CONCLUSÃO

Este trabalho reuniu conhecimento acerca da fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos, fundamental para o entendimento das disfunções endócrino-metabólicas e repercussões clínicas da doença. As informações atualizadas reunidas nesse material permitem uma melhor compreensão do assunto. A perspectiva ambulatorial da síndrome, esclarece quanto aos sinais e sintomas e diagnóstico clínico e ultrassonográfico, capacitando para a identificação precoce e tomada de decisões baseada em evidências. As sugestões

de tratamento tem o intuito de instruir e habilitar o leitor para a prescrição médica.

REFERÊNCIAS

1. ÁVILA, M. A. P. et al. **Síndrome dos ovários policísticos: implicações da disfunção metabólica.** Rev. Col. Bras. Cir. Rio de Janeiro, p.106-111, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v41n2/pt_0100-6991-rcbc-41-02-00106.pdf Acesso em: 19 out. 2020
2. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Síndrome de ovários policísticos e hirsutismo/acne.** Portaria SAS/MS nº 1.321, de 25 de novembro de 2013. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-sindr-ovarios-polic-hirsutismo-acne-livro-2013.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
3. CONITEC. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para síndrome dos ovários policísticos. Relatório de recomendação.** Brasília: Ministério da Saúde, fev. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_SindromeOvariosPolicisticos_CP05_2019.pdf
4. FARIA, F. R. et al. **Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos.** Revista da Associação Médica Brasileira. Viçosa (MG). p. 341–346, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423013000900?via%3Dihub> Acesso em: 19 out. 2020
5. JUNIOR, J. M. S.; SÁ, M. F. S.; BARACAT, C. E. **Resistência insulínica na Síndrome dos Ovários Policísticos deve ser sempre tratada?** Rev Bras Ginecol Obstet. São Paulo, p. 47-49, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v36n2/0100-7203-rbgo-36-02-00047.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
6. MOREIRA, S. N. T. et al. **Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo.** Rev Bras Ginecol Obstet. Natal (RN), p. 503-510, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v35n11/v35n11a05.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
7. PEDROSO, D. C. C. et al. **Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos.** Rev Bras Ginecol Obstet. Ribeirão Preto (SP) 357-361, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n8/03.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
8. PONTES, A. G. et al. **Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas.** Rev Bras Ginecol Obstet. (S.l.) p.74-79, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n2/a06v34n2.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
9. REHME, M. F. B. et al. **Manifestações clínicas, bioquímicas, ultrassonográficas e metabólicas da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes.** Rev Bras Ginecol Obstet. Botucatu (SP), p. 249-254, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v35n6/v35n6a03.pdf> Acesso em: 19 out. 2020
10. SILVA, A. C. J. S. R.; YELA, D. A.; PINTO, C. L. B. **Síndrome dos ovários policísticos.** Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; São Paulo. Nº 4 p. 1-28, 56-67, 2018. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/18Z-ZSndromeZdosZovriosZpolicsticos.pdf> Acesso em: 19 out. 2020

11. SOUSA, R. M. L. et al. **Perfil metabólico em mulheres de diferentes índices de massa corporal com síndrome dos ovários policísticos.** Rev Bras Ginecol Obstet. São Luís (MA), p. 413-420, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v35n9/v35n9a06.pdf> Acesso em: 19 out. 2020

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS METABÓLICOS E DOENÇAS AUTOIMUNES

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 13/01/2022

Gabriela de Sena Garcia Maia

Aluna da Universidade Anhembi Morumbi
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/5324948354076062>

Helena de Jesus Souza

Aluna da Universidade Anhembi Morumbi
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/844735819124323>

Roberta de Almeida

Aluna da Universidade Anhembi Morumbi
São Paulo – SP
<http://lattes.cnpq.br/3266608172886511>

RESUMO: Introdução e Objetivo: trata-se de uma revisão bibliográfica, que teve como objetivo relacionar distúrbios metabólicos e doenças autoimunes, sendo as últimas espondilite anquilosante; artrite reumatoide; Lúpus eritematoso sistêmico; doença de Crohn e artrite psoriásica. **Métodos:** foi realizado um levantamento bibliográfico a partir da seleção de publicações desde 2010, nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Foram selecionadas 47 fontes. **Resultados:** foi possível constatar a relação entre os distúrbios metabólicos e doenças autoimunes, pois a atividade inflamatória sistêmica na AR causa disfunção endotelial; e o sedentarismo leva ao aumento do peso, que aumentam da PA. Foi documentado que pacientes com

espondilite anquilosante apresentam maiores taxas de dislipidemia, com um uso maior de hipolipemiantes orais. Quanto aos pacientes que possuem artrite psoriásica, foi observada uma maior prevalência de obesidade do que nos indivíduos saudáveis, assim como HAS e DM. No geral, foi constatada a grande frequência de HAS, diabetes e dislipidemia nos pacientes lúpicos, se comparados com a população em geral, sendo isso favorecido pela inflamação sistêmica causada pela terapia medicamentosa. Além da ação dos medicamentos, o tempo de uso dos fármacos favorece ainda mais a dislipidemia. Quanto a doença de Crohn, foi constatado grande número de pacientes com sobrepeso e obesidade, inferindo predisposição para acúmulo de gordura. **Conclusão:** ficou evidente a importância do rastreamento e controle de distúrbios metabólicos em pacientes com doenças autoimunes, favorecendo assim, o prognóstico e a previsão do curso de atividade dessas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Distúrbios metabólicos, doenças autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico, doença de crohn.

ASSOCIATION BETWEEN METABOLIC DISORDERS AND AUTOIMMUNE DISEASES

ABSTRACT: Introduction and Objective: this is a bibliographic review, which aimed to relate metabolic disorders and autoimmune diseases, such as ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis; Systemic lupus erythematosus; Crohn's disease and psoriatic arthritis. **Methods:** a bibliographic survey was carried out based on the

selection of publications in the Google Scholar, PubMed and Scielo databases. 47 sources were selected. **Results:** was verified the relationship between metabolic disorders and autoimmune diseases, because the systemic inflammatory activity in RA causes endothelial dysfunction; and a sedentary lifestyle leads to an increase in weight, which increases BP. It has been documented that patients with ankylosing spondylitis have higher rates of dyslipidemia, with a greater use of oral lipid-lowering agents. And in patients who have psoriatic arthritis, a higher prevalence of obesity was observed when compared to healthy individuals, as well as SAH and DM. In general, the high frequency of SAH, diabetes and dyslipidemia was found in lupus patients, when compared to the general population, which is also favored by the systemic inflammation caused by drug therapy. In addition, the time of the drugs use further favors dyslipidemia. As for Crohn's disease, a large number of overweight and obese patients were found, inferring a predisposition for fat accumulation. **Conclusion:** the importance of screening and controlling metabolic disorders in patients with autoimmune diseases was evidente to know the prognosis and predict the diseases course.

KEYWORDS: Metabolic disorders, autoimmune diseases, systemic lupus erythematosus, crohn's disease.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Associação entre distúrbios metabólicos e doenças autoimunes

A síndrome metabólica (SM) é uma afecção que ocorre na presença dos fatores de riscos cardiovasculares relacionados à resistência insulínica e à deposição central de gordura (SABOYA, 2016). De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, que estabeleceu os critérios para definição da mesma (SBEM, 2008), são necessários três dos cinco critérios abaixo para o diagnóstico da doença:

- Circunferência abdominal superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem;
- Pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 85 mmHg;
- Glicemia maior ou igual a 110 mg/dl ou diagnóstico de diabetes;
- Triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dl;
- Colesterol HDL menor que 40 mg/dl em homens e menor que 50 mg/dl em mulheres.

De acordo com dados da International Diabetes Federation (2019), o Brasil foi o quinto país do mundo com o maior número de diagnósticos de DM (*diabetes mellitus*), sendo o maior número de casos da América Latina, com um total de 16,5 milhões de pessoas diagnosticadas e com a expectativa de 26 milhões de casos para 2045.

Segundo os dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2018), O número de pessoas diagnosticadas com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) no Brasil aumentou de 22,6% em

2006 para 24,7% em 2018 (OPAS, 2017). Os dados indicam que o grupo mais afetado pela doença são os idosos (acima de 65 anos), com uma prevalência de 60,9% (OPAS, 2017).

De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde, a principal causa de morte no mundo são as doenças cardiovasculares, sendo que mais de 75% ocorrem em países de baixa e média renda (VIGITEL, 2018). A obesidade é um fator de risco para as mesmas, e, nos últimos 13 anos, o Brasil apresenta maior índice de obesidade em adultos, com prevalência de 19,8 %. Nessa população, a faixa etária de 25 a 34 anos é a mais acometida (VIGITEL, 2018).

A autoimunidade é a falha da autotolerância da imunidade celular (linfócitos T e B), levando a um desequilíbrio imunológico em que o organismo desenvolve uma resposta de agressão às células próprias pela produção de autoanticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). As doenças autoimunes são classificadas em sistêmicas ou órgão-específicas; as primeiras ocorrem através da formação de imunocomplexos, como no Lúpus eritematoso sistêmico; já nas agressões órgão-específicas ocorre a produção de autoanticorpos ou de células T específicas contra antígenos próprios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Entre as possíveis causas, estão a predisposição genética e a interação com fatores ambientais – como infecções - por exemplo. Além disso, as doenças autoimunes são caracterizadas por se tornarem crônicas, progressivas e autoperpetuadoras, pois os próprios antígenos tornam as reações persistentes e amplificadas.

Entre as doenças autoimunes reumatológicas, temos: artrite reumatoide, Lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartrites, Doença de Crohn, psoríase, esclerose sistêmica, miopatias, entre outras.

A artrite reumatoide é uma doença crônica autoimune caracterizada por afetar o sistema pulmonar e as articulações, causando artrite, rigidez matinal, fadiga e possíveis deformidades (SBR, 2019). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 1% em adultos, que corresponde a 1,3 milhões de pessoas acometidas. Sua incidência aumenta com a idade, e geralmente tem início entre 30 e 40 anos (COSTA et al, 2014).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2019b), pessoas de qualquer idade e sexo estão suscetíveis a terem Lúpus Eritematoso Sistêmico, porém a prevalência é muito maior em mulheres entre 20 e 45 anos. No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 65.000 pessoas com lúpus, e que uma a cada 1.700 mulheres tenha a doença. As principais manifestações associadas são fotossensibilidade, artralgia, rash malar, citopenia, pericardite, nefrite, alterações neuropsiquiátricas e alterações sanguíneas, como anemia, leucopenia ou linfopenia (SBR, 2019b).

As espondiloartrites são um grupo de doenças que compartilham certas manifestações clínicas e características genéticas, indicando os mesmos mecanismos patogênicos (TAUROG, 2014). Os principais exemplos são: artrite psoriásica (psoríase cutânea); artropatias inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn; e espondilite anquilosante (GOLDENSTEIN, 2019). Os principais pontos em comum são: artrite (principalmente nas

articulações sacroilíacas e de coluna vertebral); pesquisa negativa para fator reumatoide; inflamação de tendões e ligamentos; e a presença marcadores genéticos semelhantes (HLA-B27) (SBR, 2019c).

Quanto a Doença de Crohn, não é possível mensurar os dados epidemiológicos devido às suas características heterogêneas, como falhas no diagnóstico, ampla gama de diagnósticos diferenciais, assistência médica não procurada pelo paciente e por não ser uma doença de notificação compulsória (GASPARINI, 2018).

Em relação a psoríase, a prevalência em 2016 se mostrou maior nos idosos, com incidência de 2,29%; já nos menores de 30 anos, foi de 0,58%; e nos adultos entre 30 e 60 anos, foi de 1,39% (SBD, 2019). A espondilite anquilosante possui uma prevalência que varia entre 0,1% e 1,4%, e atinge principalmente pacientes caucasianos, na faixa dos 30 anos e de baixo nível sócio econômico. Em relação ao sexo, é três vezes mais prevalente nos homens do que nas mulheres (LEITE et al., 2018).

As doenças autoimunes atingem até 7% da população mundial e estão em terceiro lugar entre as doenças de maior morbidade e mortalidade (RIBEIRO, 2016). Logo, relacionar a síndrome metabólica com as doenças autoimunes é relevante, uma vez que ambas estão cada vez mais presentes na população brasileira.

Quando analisamos a abordagem terapêutica das doenças autoimunes, a maioria delas necessita do uso de glicocorticoides. E antes de chegar ao tratamento adequado, muitos pacientes fazem uso abusivo de anti-inflamatórios não esteroidais. Comparando essas duas doenças podemos analisar como os glicocorticoides favorecem o desenvolvimento de HAS, assim como o uso de alguns anti-inflamatórios não esteroidais podem diminuir a eficácia de anti-hipertensivos como diuréticos, Beta- bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (MARQUES, 2012).

Diante disso, serão analisados diferentes artigos presentes na literatura para buscar uma correlação entre as afecções autoimunes e distúrbios metabólicos.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa foi feita através da coleta de informações de 47 fontes, entre artigos, banco de dados, diretrizes e literatura a respeito do assunto estudado. A coleta foi realizada entre os meses de outubro de 2019 e outubro de 2020, tratando-se de uma revisão bibliográfica. A pesquisa foi feita através do Google Acadêmico, PubMed e Scielo, com a associação das seguintes palavras-chaves: “distúrbios metabólicos”, “síndrome metabólica”, “espondilite anquilosante”, “artrite reumatoide”, “doença de Crohn”, “artrite psoriásica”, “Lúpus eritematoso sistêmico”, “risco cardiovascular”, “obesidade”, “diabetes”, “dislipidemia”, “hipertensão”, “aterosclerose” e “hiperglicemia”. Para o embasamento teórico foram selecionadas fontes com data de publicação posterior ao ano de 2010. Foram analisadas a prevalência das doenças, bem como a associação de doenças autoimunes

com distúrbios metabólicos; considerando cada faixa etária, sexo e os principais tratamentos medicamentosos instituídos, tendo em vista sua eficácia e as possíveis interações.

O objetivo geral desse estudo é buscar artigos para a análise da associação entre síndrome metabólica e doenças autoimunes. Já o objetivo específico é fazer uma correlação entre as doenças, comparando a prevalência das mesmas de acordo com a faixa etária e sexo das pessoas acometidas.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 Espondilite Anquilosante (EA)

A espondilite anquilosante é uma artrite inflamatória do esqueleto axial que afeta principalmente homens abaixo dos 40 anos. As manifestações musculoesqueléticas mais comuns são entesite, sinovite e sacroilíte. O sintoma mais frequente é a dor lombar - que pode apresentar piora no período noturno - mas também pode ser controlada com exercícios físicos (SBR, 2018).

Em um estudo em que se avaliou o perfil de lipoproteínas em 42 pacientes com EA comparados a 42 pacientes do grupo-controle (GC), foi constatado que o grupo com a afecção apresentou maiores índices de dislipidemia, com uso de 2,6 vezes mais hipolipemiantes orais em relação ao GC (ZIERKE, 2010).

Em uma outra pesquisa, em que foi realizada uma avaliação de 27 pacientes para investigar a presença de aterosclerose subclínica, notou-se que apesar dos altos níveis detectados através do PCR, a prevalência de aterosclerose subclínica não foi maior em pacientes com EA (CECCON et al., 2013).

Em relação a obesidade, na literatura consta que a mesma pode afetar a resposta aos medicamentos anti-TNF (Ex. adalimumabe), tanto em sua distribuição quanto a sua farmacocinética (ROSAS et al., 2016). Isso acontece porque o adalimumabe é um medicamento subcutâneo, e quando ocorre o ganho de peso, sua ação é dificultada pela camada de gordura. A doença pode influenciar no psicológico dos portadores, assim como a dor nas vértebras e articulações, que acabam por reduzir a realização de atividades físicas. Logo, indivíduos saudáveis tem maior pontuação na qualidade de vida do que aqueles que são pré-obesos com EA (TOY; OZBAG; ALTAY, 2017).

Em um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos colaterais do uso de glicocorticoides na densidade óssea, nos níveis de colesterol, glicose e massa corpórea, foi visto que não houve diferenças significativas na proporção de pacientes com dislipidemia, hiperglicemia e obesidade entre os grupos que utilizavam glicocorticoide e os que não utilizavam. Entretanto, o risco relativo entre ambos os grupos, no que se refere a LDL elevado, era de 2,18 (ZHANG et al., 2015).

Apesar dos achados, vale ressaltar que em função dos diversos efeitos adversos,

os glicocorticóides não tem sido mais tão frequentemente aplicados na prática clínica nesta última década, principalmente devido ao aparecimento de melhores modalidades terapêuticas, como anti-inflamatórios não hormonais e medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) (SBR, 2013).

3.2 Artrite reumatoide

No Brasil, a artrite reumatoide afeta cerca de 1% da população (COSTA et al., 2014) e pode reduzir a expectativa de vida do paciente em até 10 anos, além de aumentar em até quatro vezes a chance de um infarto agudo do miocárdio (IAM) (CUNHA et al., 2011).

Foi comprovado que portadores de AR apresentam maior prevalência de HAS, além de conseguirem ter menos controle sob a doença. Isso pode ser explicado pelo uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e esteroidais, empregados para o tratamento sintomático da AR, e também pela atividade inflamatória sistêmica causada pela afecção, que leva ao aumento da proteína C reativa. Esta atividade inflamatória sistêmica causa redução do óxido nítrico no endotélio, levando a vasoconstrição, produção de endotelina-1 (vasoconstritor) e ativação plaquetária. Assim, ocorre aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial. Outra associação importante é que pacientes portadores de AR costumam ser mais sedentários, principalmente porque as dores articulares prejudicam a prática de exercícios físicos. Todos estes fatores culminam no aumento de peso, que também favorece a hipertensão (PÁLL; SZÁNTÓ; FARSANG, 2013).

Pacientes com AR tem menor prevalência de dislipidemia, mas a diminuição de LDL e de colesterol total é relacionada com alto risco cardiovascular. Isso ocorre pois o estado inflamatório do paciente com AR causa diminuição do LDL, colesterol total e HDL (que fica mais evidente). Adicionalmente, o LDL pequeno e denso tem maior prevalência nos pacientes com AR, aumentando o risco de doença cardiovascular. Foi também constatado que o uso de corticosteroides aumenta a taxa de colesterol total e de eventos cardiovasculares em pacientes com o fator reumatoide positivo, mas não afeta pacientes com fator reumatoide negativo (CASTRO, 2016).

Em um estudo caso-controle realizado em 2011, no Hospital Universitário de Florianópolis, foram avaliados 144 prontuários de pacientes portadores de AR. A partir disso, foi verificada a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), critérios de atividade da AR, presença do fator reumatoide e do anticorpo antivimentina. Os resultados mostraram não haver forte associação entre diabetes mellitus e os fatores analisados, mas evidenciaram a associação da AR à dislipidemia, o que caracterizou uma maior prevalência de SM (DALCEGIO, 2011). O estudo em questão citou outro artigo (LIAO et al., 2009), onde foi salientado que não há forte relação entre AR e DM2, mas, a presença de um alelo comum entre AR e diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é relacionada a coexistência da doença em pacientes com anticorpo anti-CCP positivo (DALCEGIO, 2011). Complementarmente, outro

autor também citado (SCHAUB et al., 2009) aponta a associação de DM1 com doenças autoimunes, principalmente AR.

Em relação a SM, estudos demonstraram que pacientes com AR e SM possuem risco aumentado de calcificações arteriais, e estão relacionados ao pior prognóstico e atividade da AR (CUNHA, 2011). A prevalência de pacientes com AR e SM no mundo varia entre 19% a 55,5% (SBEM, 2008). A variação é grande pois os critérios de classificação de SM são muito variáveis de um estudo para outro (OLIVEIRA et al., 2015).

Na literatura foi encontrada uma alta prevalência de SM quando analisados 110 pacientes com AR. Esses pacientes, em grande parte mulheres com a média de 55 anos, possuíam a doença há cerca de 10 anos e a maioria fazia uso de corticosteroide oral (Prednisona) continuamente. A prevalência de SM encontrada foi de 50%, associada a uma alta frequência de fatores de risco cardiovasculares. O fator mais frequentemente presente foi a adiposidade abdominal (98,1%), seguida da HAS (80%), HDL baixo (72,2%), hipertrigliceridemia (59,2%) e DM (46,3%). Os resultados mostraram maior prevalência quando comparado a outros estudos (OLIVEIRA et al., 2015).

3.3 Lúpus eritematoso sistêmico

O núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto, no Rio de Janeiro, realizou uma pesquisa com adolescentes diagnosticados com Lúpus eritematoso sistêmico (LES), afim de relacionar esta afecção com a presença de síndrome metabólica. Os critérios para diagnóstico de síndrome metabólica foram baseados nos critérios do International Diabetes Federation, e a mesma foi diagnosticada em 16,7% da amostra analisada. Esses pacientes em questão apresentavam características comuns, como renda familiar menor que três salários mínimos, obesos, sedentários e com tempo de diagnóstico da doença entre um e três anos (ARAUJO, 2018).

Em outro estudo de 2003 do tipo caso-controle, onde foram estabelecidos 3 grupos, os pacientes foram divididos em: com LES e doenças cardiovasculares manifestadas; apenas com LES; e grupo controle. Foi analisada a relação entre a dislipidemia, a aterosclerose e o conseqüente desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes lúpicos. Ao analisar os resultados, constatou-se que não houve nenhuma diferença entre os pacientes em relação aos níveis de pressão arterial, aos hábitos de fumar, ao índice de massa corporal e a prevalência de diabetes mellitus. Em compensação, a dislipidemia - caracterizada por aumento de triglicérides e diminuição do HDL - foi mais presente nos pacientes lúpicos com doenças cardiovasculares quando comparados aos outros grupos, não havendo diferença em relação ao LDL. Estes pacientes apresentavam ainda um espessamento mais significativo da camada íntima e média das artérias carótidas em relação aos outros grupos (SACHET, 2003).

Em um estudo retrospectivo feito pela análise de prontuários, foi investigada a prevalência de eventos cardiovasculares secundários à aterosclerose em pacientes lúpicos

e a relação desses eventos a outros fatores de risco, como tempo de doença e drogas utilizadas na terapia lúpica. Foi concluído que o tempo de doença e a terapia não foram determinantes para a ocorrência ou não de eventos cardiovasculares nos pacientes com LES, já que não obtiveram números estatisticamente significativos nesta avaliação. Os pacientes com LES que tiveram eventos cardiovasculares apresentavam tempo prolongado de doença e idade avançada. Desse modo, esse estudo não concluiu que o LES isolado seja um fator determinante no desenvolvimento de aterosclerose (FREIRE et al. 2005).

Uma outra pesquisa realizada na Universidade Federal de Minas Gerais teve como objetivo analisar fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com LES e artrite reumatoide. Neste, foi afirmado que a frequência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia é alta nos pacientes em tratamento de AR e LES, quando comparada à população em geral. Assim, esses pacientes têm a presença de mais fatores de risco para doença coronariana, como a inflamação sistêmica e os efeitos adversos causados pelos medicamentos usados no tratamento (CASTRO, 2016).

3.4 Doença de Crohn

O hospital São Lucas da PUCRS, realizou um estudo em seu ambulatório de doença intestinal em que houve avaliações das características demográficas, antropométricas e metabólicas dos pacientes portadores de doença intestinal. O objetivo da pesquisa foi avaliar o perfil lipídico e os níveis presentes de citocinas inflamatórias em pacientes portadores de doença de Crohn e retocolite inflamatória, correlacionando esses fatores com os níveis de atividade da doença. Foi encontrado que os pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram níveis de LDL significativamente maiores em comparação aos pacientes portadores de Crohn. Observando também o aumento da proteína C reativa, foi constatado que a mesma estava relacionada a maior gravidade dos processos inflamatórios da doença de Crohn. Adicionalmente, o HDL apresentou-se reduzido em pacientes com quadros graves de retocolite ulcerativa. Desse modo, é possível afirmar que essas alterações metabólicas podem corroborar para o risco de eventos cardiovasculares nesse grupo de pacientes (ADORNE, 2016).

No ambulatório de doenças crônicas intestinais da Faculdade de Medicina de Botucatu (BIONDI, 2018), foi feita uma pesquisa transversal com grupo controle, onde foram avaliados idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, pressão arterial, atividade da doença, presença de comorbidades e tratamento medicamentoso, afim de relacionar esses itens ao grau de espessamento das artérias carótidas e a presença de placas de ateroma nas mesmas. Foram avaliados 52 indivíduos com doença inflamatória intestinal, comparados a 37 saudáveis do grupo controle. O grupo com doenças inflamatórias intestinais apresentou valores superiores de glicemia em jejum [95 (86,2 – 107,3) mg/dL vs. 86 (79 – 100) mg/dL, $p=0,041$], maior média da espessura médio-intimal das carótidas ($0,69 \pm 0,12\text{mm}$ vs. $0,63 \pm 0,12\text{mm}$, $p=0,031$) e maior percentual de placa aterosclerótica

(25% vs. 5,4%, $p=0,032$) em comparação ao grupo controle. Desse modo, os pacientes com doença crônica intestinal mostraram ter maior risco de formação de placa de ateroma nas carótidas e, conseqüentemente, maiores riscos cardiovasculares.

Por último, um outro estudo realizado na Universidade Estadual de Maringá-PR em 2017, avaliou os estados clínico e nutricional de pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, afim de relacionar a influência da obesidade nessas doenças. Foram avaliados 141 pacientes, dos quais 54 apresentavam doença de Crohn e 87 a colite ulcerosa. Quanto à classificação nutricional pelo IMC, verificou-se que 48,15% dos pacientes com doença de Crohn eram eutróficos e 40,74% apresentavam sobrepeso ou obesidade; entre os pacientes com colite ulcerosa, 52,87% foram classificados como sobrepeso ou obesidade. Assim, foi concluído que pacientes com doenças inflamatórias intestinais têm alta prevalência de sobrepeso e obesidade, sendo que os pacientes com Crohn tiveram índices antropométricos e de composição corporal mais patológicos quando comparados com os pacientes com retocolite ulcerativa (BACK et al, 2017).

3.5 Artrite psoriásica

Ultimamente, a relação da psoríase com a síndrome metabólica tornou-se extremamente relevante, pois, a obesidade tem maior prevalência em pacientes psoriásicos do que em pacientes que não o são - principalmente em mulheres. Após a quinta década de vida, por volta de metade dos pacientes portadores de psoríase desenvolvem síndrome metabólica, sendo essas relações significativamente maiores que as presentes na população geral (SBD, 2009).

A incidência do comprometimento articular na psoríase varia de 10% a 42%. Devido a isto, este deve ser um sintoma muito bem investigado, já que pode levar a comprometimentos articulares irreversíveis. Mas quando o diagnóstico e a instituição do tratamento são realizados logo no início da doença, estes danos podem ser prevenidos (SBD, 2009).

Um estudo retrospectivo transversal realizado no centro reumatológico do hospital da Universidade de São Paulo, em 2014, avaliou a presença de doenças cardiovasculares em pacientes com artrite psoriásica. Neste, foi encontrado uma elevada prevalência de doenças, principalmente de HAS e DM (FAVARATO et al., 2014).

Pacientes com artrite psoriásica possuem maior prevalência de distúrbios metabólicos, bem como uma maior atividade mínima da doença (HENRIQUE, 2019). Em um outro estudo transversal realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, foram analisados 81 prontuários para associação de comorbidades com a doença. Os resultados mostraram que mais da metade dos pacientes possuíam SM, mas não foi encontrada sua relação com a atividade mínima da doença (HENRIQUE, 2019). No Hospital das Clínicas de Porto Alegre, foram coletados dados dos pacientes com artrite psoriásica e foi demonstrada a alta prevalência SM nos mesmos, apontando a importância do rastreamento de DM, HAS,

obesidade e dislipidemia em pacientes com artrite psoriásica, pois estas características estão diretamente relacionadas com a piora da atividade da doença. Logo, um melhor perfil metabólico implica em uma melhor resposta ao tratamento (MELLO et al., 2017).

A obesidade é prevalente em pacientes com artrite psoriásica pois o hormônio proteico, adiponectina, costuma ter menores níveis nestes; já que o processo inflamatório causa diminuição da sua produção pelos adipócitos. O risco cardiovascular também é elevado em pacientes psoríasicos, porque assim como na AR, também ocorre disfunção endotelial - principalmente pela produção do hormônio leptina pelos adipócitos. A leptina auxilia no processo inflamatório e na angiogênese, acelerando a própria aterosclerose. Algumas doenças reumáticas estão também associadas ao HDL pró-inflamatório, que não possui função protetora para aterosclerose, aumentando ainda mais os riscos cardiovasculares (OLIVEIRA, 2015).

A hipertensão também é uma característica prevalente em pacientes com artrite psoriásica. Isso ocorre pelo aumento da rigidez das artérias associado ao espessamento das camadas íntima e média da artéria carótida, causados pela artrite psoriásica (OLIVEIRA, 2015).

Além disso, em relação a DM tipo 2, foi observada a maior prevalência da afecção em mulheres com esse tipo de artrite. Este achado foi associado principalmente aos hormônios sexuais circulantes e aos níveis de marcadores pró-inflamatórios, que também são mais elevados nessas pacientes (OLIVEIRA, 2015).

4 | CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos artigos, foi possível constatar a relação existente entre os distúrbios metabólicos e pacientes com presença de doença autoimune.

Por exemplo, a atividade inflamatória sistêmica na AR causa uma disfunção endotelial que quando associada ao sedentarismo e aumento do peso, culminam no aumento da PA. Além disso, a SM está relacionada com pior prognóstico e atividade da AR. Quanto a espondilite anquilosante, foi constatado que os pacientes apresentam maiores taxas de dislipidemia e fazem maior uso de hipolipemiantes orais. A presença de dor também pode ser um fator limitante na realização de exercícios físicos, contribuindo para o aumento de peso. Já na artrite psoriásica, foi constatada uma maior prevalência de obesidade dos indivíduos acometidos quando comparados aos saudáveis, assim como HAS e DM. Ademais, após a quinta década de vida cerca de metade dos pacientes portadores de psoríase desenvolvem também síndrome metabólica. Foi encontrada uma grande frequência de HAS, diabetes e dislipidemia em pacientes lúpicos. Como demonstrado, isso pode ser favorecido pela inflamação sistêmica causada pela terapia medicamentosa para a doença, colocando, assim, esses pacientes em maior risco cardiovascular. Além da ação dos medicamentos, o tempo de uso dos fármacos favorece ainda mais a presença de

dislipidemia e conseqüentemente a aterosclerose. Na doença de Crohn, foi constatado grande número de pacientes com sobrepeso e obesidade, favorecendo, assim, a presença de SM. Nestes também foi observado grande índice de espessamento das artérias, associado a aterosclerose, um risco cardiovascular causado pela SM.

Por fim, fica evidente a importância do rastreio e controle dos distúrbios metabólicos nos pacientes com doenças autoimunes, favorecendo assim, o prognóstico e a previsão do curso de atividade dessas doenças.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ADORNE, E. de F. **Avaliação do perfil lipídico em pacientes com doença inflamatória intestinal**. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/6775>. Acesso em: 30 jul. 2020.

ARAUJO, J. das G. V. Síndrome metabólica em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. In: Síndrome metabólica em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. 1. ed. **Revista oficial do núcleo de estudos da saúde do adolescente** / UERJ: Vol 15, Jan/Mar 2018 2018. Disponível em: http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=712. Acesso em: 29 jul. 2020.

BACK, I. R.; MARCON, S. S.; GAINO, N. M.; VULCANO, D. S. B.; DORNA, M. S. et al. Composição corporal em pacientes com doença de crohn e colite ulcerativa. **Arq Gastroen**, v. 54, n. 2, pp. 109-114, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-28032017000200109&lng=es&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 30 jul. 2020.

BIONDI, R. B. **Fatores relacionados com risco cardiovascular em indivíduos com doença inflamatória intestinal**. 2018. 62f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/157419/biondi_rb_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 30 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. **Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 21 maio 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45446-no-brasil-388-pessoas-morrem-por-dia-por-hipertensao>. Acesso em: 4 out. 2019.

CASTRO, L. L. **Avaliação do reconhecimento e controle de fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide**. 2016. 88f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-AXNFAV>. Acesso em: 20 jul. 2020.

CECCON, F. T.; AZEVEDO, V. F.; ENGELHORN, C. A.; ABDALLA, D.; FAULIN, T. E. S. et al. Avaliação da aterosclerose subclínica e de níveis plasmáticos de LDL minimamente modificada em pacientes com espondilite anquilosante e sua correlação com a atividade da doença. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, p. 470-475, 1 nov. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500413000065?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jul. 2020.

COSTA, J. de O.; ALMEIDA, A. M.; JUNIOR, A. A. G.; CHERCHIGLIA, M. L.; ANDRADE, E. I. G.; ACURCIO, F. de A. **Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006**. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2014, v. 30, n. 2, pp. 283-295, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00017913>>. Acesso em: 27 nov. 2019.

CUNHA, V. R. da; BRENOL, C. V.; BRENOL, J. C. T.; XAVIER, R. M. Artrite reumatoide e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, 1 maio 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042011000300007&script=sci_arttext. Acesso em: 17 jul. 2020.

DALCEGIO, M. **Diabetes mellitus em pacientes com artrite reumatoide e sua associação com parâmetros clínicos e com o anticorpo contra vimentina citrulinada mutada**. 2011. 52f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/121131>. Acesso em: 17 jul. 2020.

FAVARATO, M.H.; MEASE, P.; GONÇALVES, C.R.; SAAD, C. G.; SAMPAIO-BARROS, P.D.; et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 182-187, 2014. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=7156>. Acesso em: 31 jul. 2020.

FREIRE; B. F. A.; SILVA, R. C. da; FABRO, A. T.; SANTOS, D. C. dos. Lupus eritematoso sistêmico: novo fator de risco para aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 3, 30 set. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2006001600012&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 29 jul. 2020.

GASPARINI, R. G. **Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil**. 2018. 91f. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2018. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152905/gasparini_rg_dr_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 1 dez. 2019.

GOLDENSTEIN, C. S. **Espondiloartrites**. Hospital Sírio Libanês, 2019. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/reumatologia/Paginas/espondiloartrites.aspx>. Acesso em: 1 dez. 2019.

HENRIQUE, L. R. Prevalência e impacto da síndrome metabólica em pacientes com artrite psoriásica. In: **SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**, 31, out. 2019, UFRGS, Porto Alegre, 2019. 21-25. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/208376>. Acesso em: 28 jul. 2020.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: **International Diabetes Federation**; 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/images/2019/pdf/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf. Acesso em: 27 nov. 2019.

LEITE, B. C.; COELHO JÚNIOR, L.; CABROBÓ, B.; FIGUEIREDO, E.; OLIVEIRA, H. Espondilite anquilosante no sexo feminino associado à hiper mobilidade articular e HLA-B27 negativo. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 4, p. 433-437, 19 dez. 2018.

LIAO, K. P.; GUNNARSSON, M.; KÄLLBERG, H.; DING, B.; PLENGE, R. M. et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 60, n. 3, 21 set. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248096/>. Acesso em: 21 set. 2020.

MARQUES, M. T. Artrite reumatoide pode causar doenças paralelas. **Sociedade Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], 19 jul. 2012. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/artrite-reumatoide-pode-causar-doencas-paralelas/>. Acesso em: 7 nov. 2019.

MELLO, A. L. de; HENRIQUE, L. R.; ABEGG, E. H.; MARTINS, O. R. S.; BOHN, R.; et al. Maioria dos pacientes com artrite psoriásica atendidos no ambulatório de espondiloartrites do Hospital de Clínicas de Porto Alegre apresenta síndrome metabólica. In: **SEMANA CIENTÍFICA**, 37, 2017, Porto Alegre, RS, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/173632>. Acesso em: 28 jul. 2020.

OLIVEIRA, B. M. G. B.; MEDEIROS, M. M. das C.; DE CERQUEIRA, J. V. M.; QUIXADÁ, R. T. de S.; DE OLIVEIRA, Í. M. X. Síndrome metabólica em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide acompanhados em um Hospital Universitário do Nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, n. 56, p. 117-125, 12 ago. 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n2/pt_0482-5004-rbr-56-02-0117.pdf. Acesso em: 20 jul. 2020.

OLIVEIRA, I. P. **Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular na Artrite Psoriática**. 2015. 29f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Hospital Geral de Santo António, Porto, 2015. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81836/2/37610.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças Cardiovasculares**. [S. l.], 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 4 out. 2019.

PÁLL, D.; SZÁNTÓ, A.; FARSANG, C. Tratamento da Hipertensão em Doentes com Doenças Reumáticas. **The European Society of Hypertension**, n. 57, p. 1-4, 2013. Disponível em: https://www.sphta.org.pt/files/newsletter_57_14_2013.pdf. Acesso em: 17 jul. 2020.

RIBEIRO, G. G. **Tratamento com Imunobiológicos: uma nova perspectiva para pacientes com doenças autoimunes**. [S. l.], 1 nov. 2016. Disponível em: <http://portalmb.org.br/2016/11/01/tratamento-com-imunobiologicos-uma-nova-perspectiva-para-pacientes-com-doencas-autoimunes/>. Acesso em: 27 nov. 2019.

ROSAS, J.; GALLEGO, J. M. S.; SOLER, G. S.; BAS, A. P.; GARCÍA-CARRASCO, M. et al. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. **Clin and Exp Rheum**, n. 35, v. 1, 1 nov. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311348181_Obesity_decreases_clinical_efficacy_and_levels_of_adalimumab_in_patients_with_ankylosing_spondylitis. Acesso em: 20 jul. 2020.

SABOYA, P. P.; BODANESE, L. C.; ZIMMERMANN, P. R.; GUSTAVO, A. da S.; ASSUMPÇÃO, C. M.; LONDERO, F. Síndrome metabólica e qualidade de vida: uma revisão sistemática. **Revista Latino-America de Enfermagem**, v. 2848, n. 24, p. 1-8, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02848.pdf. Acesso em: 4 out. 2019.

SACHET, J. C. Dislipidemia e aterosclerose no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 5, set/out 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042003000500010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 jul. 2020.

SCHAUB, M. A.; KAPLOW, I. M.; SIROTA, M.; DO, C. B.; BUTTE, A. J. et al. A Classifier-based approach to identify genetic similarities between diseases. **Bioinformatics**, v. 25, n. 12, 15 jun. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477990/>. Acesso em: 21 set. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase: artrite psoriásica e comorbidades**. Rio de Janeiro: SBD, ed. 1, p. 32-33, 2009. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/arquivos/ConsensoBrasPsoríase2009.pdf#page=32>. Acesso em: 31 jul. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) realiza pesquisa inédita na América do Sul**. [S. l.], 1 dez. 2019. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/psoríasetemtratamento/noticias/informe-se/sociedade-brasileira-de-dermatologia-sbd-realiza-pesquisa-inedita-na-america-do-sul/>. Acesso em: 1 dez. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Síndrome Metabólica**. [S. l.], 14 nov. 2008. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em: 4 out. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Artrite Reumatoide**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/>. Acesso em: 27 nov. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Espondilite anquilosante: diagnóstico e tratamento**. [S. l.], 2013. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/espondilite_anquilosante_diagnostico_e_tratamento/files/assets/common/downloads/publication.pdf. Acesso em: 21 set. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. *In: Espondiloartrites*. [S. l.], 2019c. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/espondiloartrites/>. Acesso em: 1 dez. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *In: MARQUES, C.; GONÇALVES, C.; SAAD, C. Espondiloartrites axiais e espondilite anquilosante*. [S. l.: s. n.], 2018. cap. 24, p. 160-166.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. [S. l.], 2019b. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>. Acesso em: 27 nov. 2019.

TAUROG, J. D. Espondiloartrites. *In: FAUCI, A. S.; LANGFORD, C. A. Reumatologia de Harrison*. 3. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2014. cap. 10, p. 105-117.

TOY, S.; OZBAG, D.; ALTAY, Z. The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. **North Clin Istanb.**, n. 4, v. 1, 10 maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752143/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

VIGITEL. **Pesquisa VIGITEL Brasil 2018**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/media/coletiva-vigitel-2018.pdf>. Acesso em: 4 out. 2019.

ZHANG, Y.; GONG, Y.; ZENG, Q. Y.; HOU, Z.; XIAO, Z. A long-term, observational cohort study on the safety of low-dose glucocorticoids in ankylosing spondylitis: adverse events and effects on bone mineral density, blood lipid and glucose levels and body mass index. **BMJ Open**, v. 5, n. 6, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041488/>. Acesso em: 21 jul. 2020.

ZIERKE, G. K. **Análise do perfil de lipoproteínas nos pacientes com espondilite anquilosante**. 2010. 47f. Trabalho de conclusão de curso (Medicina) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/120597/294968.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 jul. 2020.

ABORDAGEM DE HEPP-COUINAUD EM PACIENTE COM SÍNDROME DE MIRIZZI IV: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2022

Thais Gomes de Souza

Cirurgiã Geral pelo Hospital Municipal Salgado Filho

RESUMO: O presente relato apresenta o caso de uma paciente de 47 anos, já com diagnóstico de colelitíase, porém previamente assintomática, que deu entrada no Hospital Municipal Salgado Filho queixando-se de dor abdominal principalmente em quadrante superior direito, icterícia 3+/4+ e febre. Foi internada, realizados exames de imagem e pré-operatórios. Ao longo da internação, passou a ficar assintomática, fato marcante para o achado posterior intra-operatório. Durante a cirurgia foi diagnosticada com Síndrome de Mirizzi grau IV, portanto, com fístula acometendo totalmente a parede do ducto hepático comum, sendo então realizado hepático-jejunostomia término-lateral, com extensão para o ducto hepático esquerdo, caracterizado como abordagem de Hepp-Couinaud, e reconstrução em Y de Roux. Como se trata de uma síndrome e abordagem rara, foi a motivação para tal relato de caso.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Mirizzi, Hepp-Couinaud, ducto hepático comum, colelitíase crônica.

THE HEPP-COUINAUD APPROACH IN A PATIENT WITH MIRIZZI SYNDROME IV: A CASE REPORT

ABSTRACT: This report presents the case of a 47-year-old female patient, diagnosed with cholelithiasis, but previously asymptomatic, who was admitted to Salgado Filho Municipal Hospital, complaining of abdominal pain mainly in the right upper quadrant, jaundice 3+/4+ and fever. She was hospitalized, performed preoperative and imaging exams. During hospitalization, she became asymptomatic, a remarkable fact for the intraoperative posterior finding. During the surgery, she was diagnosed with grade IV Mirizzi syndrome, therefore, with a fistula totally affecting the wall of the common hepatic duct, and an end-lateral hepatic jejunostomy was performed, extending to the left hepatic duct, characterized as the Hepp-Couinaud approach, and Roux Y reconstruction. As this is a rare syndrome and approach, it was the motivation for such a case report.

KEYWORDS: Mirizzi syndrome, Hepp-Couinaud, common hepatic duct, chronic cholelithiasis.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Mirizzi é uma causa rara de icterícia obstrutiva benigna, desencadeada por um cálculo impactado no infundíbulo ou ducto cístico, provocando compressão extrínseca do ducto hepático comum.

Ocorre em aproximadamente 0,1% dos pacientes que sofrem com colelitíase, e achados em 0,7-2,5% em colecistectomias.

Os cálculos grandes e a colecistite aguda com necrose de pressão e reação inflamatória local do cálculo dentro do ducto hepático comum produzem icterícia com componentes variáveis de compressão extrínseca e intrínseca pelo cálculo, bloqueando o fluxo biliar, podendo evoluir para colangite.

O tratamento para Síndrome de Mirizzi é colecistectomia. Para a paciente em questão, foi necessário realizar uma abordagem com derivação bilio-digestiva hepático-jejunal término-lateral, com extensão para o ducto hepático esquerdo, conhecida como abordagem em Hepp-Couinaud, com reconstrução em Y de Roux.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 47 anos, deu entrada no Hospital Municipal Salgado Filho, com relato de dor abdominal em quadrante superior direito, além de icterícia 3+/4+ e episódios de febre.

Traz consigo um relato prévio (8 meses antes da internação) com Ultrassonografia, evidenciando vesícula biliar distendida de paredes finas e regulares com cálculo em seu interior, medindo 17 mm. Ausência de dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas. Hepatocolédoco de calibre normal. Pâncreas de dimensões e textura habitual. Sem demais alterações.

Foi admitida na unidade para investigação do caso. Nos exames laboratoriais de admissão, apresentava bilirrubina total de 2,67 mg/dL, com fração direta 0,29 mg/dL, gama-GT 2545 U/L, fosfatase alcalina 317 U/L, TGO 124 U/L e TGP 245 U/L, leucograma 36,4%.

Realizou nova Ultrassonografia (**Figura 1**), com dilatação de vias biliares intra-hepáticas. Cálculo com 2,1 cm em topografia de infundíbulo da vesícula biliar, em íntima relação com o hepatocolédoco, exercendo efeito compressivo sobre o mesmo, compatível com Síndrome de Mirizzi.



Figura 1. USG de admissão

Paciente apresentando melhora álgica, normalização dos níveis de bilirrubina após iniciar tratamento com antibioticoterapia e hospitalização. Foi solicitado exame de Tomografia Computadorizada (**Figura 2**) para elucidar melhor o caso.

Nela foi visto dilatação de vias biliares intra-hepáticas e da porção próxima do hepatocolédoco (7,5 mm), às custas de compressão extrínseca pela vesícula biliar distendida em sua porção infundibular.



Figura 2. Tomografia computadorizada

Após 13 dias de hospitalização, paciente foi submetida à cirurgia. Estava em condição aparentemente hígida, com abdome indolor, já não mais ictérica.

Realizado incisão subcostal bilateral, conhecida também como incisão de Chevron. Ao inventário: vesícula biliar de paredes espessadas, com grande cálculo no infundíbulo, aderido ao duodeno e via biliar principal (**Figura 3**).



Figura 3. Primeira visualização da via biliar

Procedemos com liberação do cólon direito por manobra de Cattel, liberação do duodeno por manobra de Kocher, liberação da vesícula iniciando-se do fundo, abertura da vesícula e retirada de grande cálculo de aproximadamente 2,5 cm, encontrando lesão em hepático comum devido a fístula colecisto-hepática e cálculo configurando Síndrome de Mirizzi grau IV, sendo impossível a preservação da via biliar (**Figura 4**).



Figura 4. Visualização de grande cálculo em infundíbulo da vesícula

Dessa forma, prosseguimos com retirada da vesícula e fechamento do colédoco para baixo e identificação da abertura do ducto hepático comum na altura da bifurcação dos hepáticos.

Abertura anterior do ducto hepático esquerdo para ampliar a área da anastomose bilio-digestiva (**Figura 5**).



Figura 5. Apresentação da ampliação do ducto hepático esquerdo

Confecção do Hepp-Couinaud: secção do jejunum com grampeador linear cortante, há aproximadamente 30 cm do ângulo de Treitz.

Hepático-jejunoanastomose término-lateral se estendendo mais para o esquerdo, em Y de Roux, com Vycril 4,0 por plano único, em pontos separados.

Êntero-êntero anastomose término-terminal com fio Prolene 3,0 e Vycril 4,0, por pontos separados há aproximadamente 50 cm da anastomose bilio-digestiva.

Lavagem de cavidade e revisão da hemostasia, colocando Surgicel em leito hepático. Confecção e posicionamento de dreno de cavidade próximo à anastomose bilio-digestiva. Feito síntese por planos e feito curativo. Peça enviada à análise (**Figura 6**).



Figura 6. Vesícula biliar e cálculo removidos

Paciente ficou internada por 6 dias no pós-operatório, recebendo alta sem intercorrências, já sem o dreno de cavidade, que não apresentou conteúdo bilioso em nenhum momento durante o pós-operatório.

DISCUSSÃO

A incidência da Síndrome de Mirizzi é baixa e apenas 0,06-5,7% dos pacientes com colelitíase têm os sintomas clássicos como dor em hipocôndrio direito, com ou sem icterícia e febre. Em relação aos achados laboratoriais, eles podem demonstrar leucocitose, hiperbilirrubinemia, elevação de fosfatase alcalina e transaminases, no geral acompanhado de quadros de colecistite, pancreatite ou colangite.

Porém, esses sintomas não são típicos em todos os pacientes, e não há necessariamente imagens que fechem o diagnóstico para SM. Isso pode levar a uma dificuldade de diagnosticar no pré-operatório e uma inadequada conduta.

Alguns dos melhores exames de imagem para detectar a síndrome são: ultrassom abdominal, tomografia computadorizada, sendo CPRE (colangiopancreatografia retrógrada) o padrão ouro).

O diagnóstico pré-operatório de Síndrome de Mirizzi pode ser difícil e pode ser detectado em aproximadamente 8-62,5% dos pacientes.

Em 1829, Csendes et al. classificou a síndrome em grupos (**Tabela 1**), para facilitar a decisão para o tratamento, já que esse preparo pré-operatório é de suma importância para evitar complicações.

Tipo I	Compressão externa do ducto hepático comum por um cálculo impactado no infundíbulo ou ducto cístico da vesícula biliar.
Tipo II	Presença de fístula colecistobiliar com erosão da parede anterior ou lateral do ducto hepático comum por um cálculo impactado, onde a fístula envolve menos de 1/3 da circunferência do ducto hepático comum.
Tipo III	Presença de fístula colecistobiliar com erosão da parede do ducto hepático comum que envolve até 2/3 de sua circunferência.
Tipo IV	Presença de fístula colecistobiliar com destruição completa da parede do ducto hepático comum.

Tabela 1. Classificação descrita por Csendes et al.

O tipo mais comum de fístula bilio-entérica é colecistoduodenal (75%), coleciscocólica é a 2ª mais comum (10-20%), sendo outros tipos menos frequentes.

Complicações pós-operatórias locais têm como a mais frequente a fístula biliar, seguida de estenose da derivação biliodigestiva e sangramento transpapilar.

Foi sugerido que em pacientes já com suspeita de Síndrome de Mirizzi, é recomendado que a abordagem deva começar pelo infundíbulo. Uma vez aberto, a pedra é retirada e o ducto cístico retraído. Isso facilita para que não cause perfuração ou lesão do colédoco.

Um estudo realizado notou que a derivação biliodigestiva pela técnica de Hepp-Couinaud fornece uma segura, mais durável e efetiva solução para defeitos das estruturas biliares.

Além disso, um estudo feito por Sarmiento et al. destaca que a reconstrução feita por uma técnica adequada mostrou que os pacientes apresentam uma qualidade de vida semelhante a pacientes que realizaram procedimentos como colecistectomias sem intercorrências.

A técnica de Hepp-Couinaud, com suas variações, permite realizar a anastomose em uma zona com menos ou sem inflamação, com um diâmetro de via biliar de pelo menos 1,5 cm, dado pela abertura do ducto hepático esquerdo. Também é possível estender para o lado direito caso seja necessário, para incorporar o tamanho da anastomose.

Nesse mesmo estudo, foi discutido que a morbidade de mortalidade dos pacientes abordados por essa técnica tende a ser menor do que os abordados pela técnica cirúrgica mais comumente utilizada.

CONCLUSÃO

A síndrome de Mirizzi é rara, e de difícil diagnóstico, sendo fundamental um estudo pré-operatório para definir a conduta no caso.

Abordagem de pacientes com Síndrome grau IV pela técnica de Hepp-Couinaud traz uma vantagem de ser mais segura, tem maior durabilidade e é uma solução efetiva para pacientes com essa condição.

ESCLARECIMENTO

O presente estudo foi feito com consentimento da paciente em questão.

REFERÊNCIAS

1. SABISTON. **Tratado de cirurgia: A base biológica da prática cirúrgica moderna**. 19.ed. Saunders. Elsevier.
2. Chiruvella A, Sarmiento JM, Sweeney JF, Lin E, Davis SS Jr. **Iatrogenic combined bile duct and right hepatic artery injury during single incision laparoscopic cholecystectomy**. *JSLs*. 2010;14(2):268–271. doi:10.4293/108680810X12785289144593
3. Shirah BH, Shirah HA, Albeladi KB. **Mirizzi syndrome: necessity for safe approach in dealing with diagnostic and treatment challenges**. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017 Aug;21(3):122-130. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2017.21.3.122>
4. Chatzoulis G, Kaltsas A, Danilidis L, Dimitriou J, Pachiadakis I. **Mirizzi syndrome type IV associated with cholecystocolic fistula: a very rare condition--report of a case**. *BMC Surg*. 2007;7:6. Published 2007 May 27. doi:10.1186/1471-2482-7-6
5. Myburgh JA. **The Hepp-Couinaud approach to strictures of the bile ducts. I. Injuries, choledochal cysts, and pancreatitis**. *Ann Surg*. 1993;218(5):615–620. doi:10.1097/00000658-199321850-00005
6. Alves A, Farges O, Nicolet J, Watrin T, Sauvanet A, Belghiti J. **Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures**. *Ann Surg*. 2003;238(1):93–96. doi:10.1097/01.sla.0000074983.39297.c5
7. LOSADA M, HÉCTOR et al . **Surgical repair of bile duct injuries: Experience in 25 patients**. *Rev Chil Cir*, Santiago , v. 63, n. 1, p. 48-53, feb. 2011 . Disponível em <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000100008&lng=es&nrm=iso>. acessado em 03 sept. 2019. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262011000100008>.
8. REVERDITO, RONALD et al . **Síndrome de Mirizzi graus III e IV: tratamento cirúrgico**. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro , v. 43, n. 4, p. 243-247, Aug. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912016000400243&lng=en&nrm=iso>. access on 03 Sept. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912016004005>.
9. Coelho JCU, Matias JEF, Campos ACL, et al. **Mirizzi Syndrome:report of a case**. *Rev Bras Cir*. 1990; (80):139-141

10. Baer HV, Matthews JJ, Schweizer WP, et al. **Management of the Mirizzi Syndrome and the surgical implications of cholecystcholedochal fistula.** Br J Surg. 1990; (77): 743-45

11. Lima LP, Wendt FAR, Teixeira PH, et al. **Síndrome de Mirizzi: uma experiência cirúrgica.** Rev Col Bras Cir. 1993; (5):261-264

12. REVERDITO, Ronald et al. **Mirizzi syndrome grades III and IV: surgical treatment.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 43, n. 4, p.243-247, ago. 2016

ANAL CYTOLOGY IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS WITH HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CIN II AND CIN III)

Data de aceite: 01/02/2022

Marcio Erik Franco Ribeiro

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde da
Universidade do Vale do Sapucaí
Pouso Alegre – MG
<http://lattes.cnpq.br/2363588435084722>

Lyliana Coutinho Resende Barbosa

Pró-Reitora Adjunta da Universidade do Vale do
Sapucaí
Profa. Permanente do Mestrado Profissional
em Ciências Aplicadas à Saúde da
Universidade do Vale do Sapucaí
Pouso Alegre – MG
<http://lattes.cnpq.br/4573582008492852>

Taylor Brandão Schnaider

Professor Titular do Departamento de Cirurgia
da Faculdade de Medicina da Universidade do
Vale do Sapucaí
Prof. Permanente do Mestrado Profissional em
Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade
do Vale do Sapucaí
Pouso Alegre – MG
<http://lattes.cnpq.br/2074250108356045>

Bruno Alexandre Napoleão

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde da
Universidade do Vale do Sapucaí
Pouso Alegre – MG
<http://lattes.cnpq.br/6487015948948953>

immunocompetent patients. **Objective:** To study the anal cytology of patients with high-grade intraepithelial neoplasia (CINII and III) in order to propose a protocol to be followed by the Oncology Gynaecology Service at the Samuel Libânio Clinical Hospital (HCSL). **Methods:** Clinical, prospective, transversal and single-centered study. Sampling was by convenience within one year. A total of 150 patients were studied. Out of these, 76 were patients with high-grade cervical intraepithelial lesions diagnosed through histopathological examination of the uterine cervix (Study Group) and 74 without high-grade intraepithelial lesions and with cervical cytology negative for neoplasia (Control Group). The following variables were analyzed: age, sexarc, tobacco use, alcohol consumption, STD history (not HPV), menopause, Hormone Replacement Therapy, anal sex practice, parity, number of sexual partners and contraceptive use. **Results:** There was no significant difference between the number of cases in altered anal cancer oncology in the study group, in comparison with the control group. **Conclusion:** There were changes in the anal cytology of the study group and these should be evaluated due to the risk of dealing with pre-neoplastic anal lesion. **Clinical Trials:** **NCT03241680.**
KEYWORDS: Papillomaviridae; Anus Neoplasms; Uterine Cervical Neoplasms; Cytodiagnosis.

ABSTRACT: Introduction: Anal cancer is directly related to the presence of high-grade HPV. Immunocompromised patients have defined conducts, something which is not observed in

CITOLOGIAS ANAIS EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (NIC II E NIC III)

RESUMO: **Introdução:** O câncer anal está diretamente relacionado com a presença de HPV de alto grau. Pacientes imunodeprimidos já tem condutas definidas, o que não se observa em pacientes imunocompetentes. **Objetivo:** Estudar citologias anais de pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau (NICII e III) a fim de propor um protocolo a ser seguido pelo serviço de Ginecologia Oncológica no Hospital das Clínicas Samuel Libânio. **Métodos:** Estudo clínico, prospectivo, transversal e de centro único. A amostragem foi por conveniência no período de agosto de 2016 a agosto de 2017. Estudou-se 150 pacientes, destas 76 foram de pacientes portadoras de lesão intraepitelial cervical de alto grau diagnosticadas por meio de anatomopatológico do colo uterino (Grupo Estudo) e 74 sem diagnóstico de lesão intraepitelial de alto grau e com citologia cervical negativa para neoplasia (Grupo Controle). Analisaram-se as seguintes variáveis: idade, sexarca, tabagismo, etilismo, passado de DST (não HPV), menopausa, Terapia de Reposição Hormonal, prática de sexo anal, paridade, número de parceiros sexuais e uso de anticoncepcional. **Resultados:** Não se observou diferença estatística significativa entre o número de casos em citologias oncológicas anais alteradas no grupo estudo, em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** Foram evidenciadas alterações nas citologias anais do grupo estudo e estas devem ser valorizadas devido ao risco de se tratar de lesão pré-neoplásica anal. **Clinical Trials:** NCT03241680. **PALAVRAS-CHAVE:** Papillomaviridae; Neoplasias do Ânus; Neoplasias do Colo do Útero; Citodiagnóstico.

INTRODUCTION

Uterine cervix cancer, also known as cervical, is caused by the persistent infection of some types of the Human Papillomavirus – HPV. Genital infection caused by this virus is very frequent and most of the times does not result in any disease. However, in some cases, it can cause cellular changes that may progress to a cancer. These changes are easily identified through the oncotic colpocitology exam, which can be cured in almost all the cases. That's why carrying out this exam is so important [1].

Cervical intraepithelial neoplasia can be of low grade (CIN I) or high grade (CIN II and III). Women with CIN I have low potential in developing cervical malignancy in contrast to those with CIN II and III. Based on the lesion condition, being of both low grade or high grade, treatments or medical care can be proposed, based on the risk of a progression to an invading cancer and also to spare from indications of aggressive treatments for lesions with a potential of a spontaneous regression [2].

Human Papillomavirus (HPV) is a small desoxyribonucleic acid (DNA) virus of approximately 7900 base pairs. DNA sequencing techniques have eased HPV classification and characterization, with every type being distinct for having less than 90% of base pairs homologue with any other type of HPV. There are more than 40 types of HPV that infect the anogenital area[3,4].

The incidence of anal cancer in the overall population has increased a lot in the last 30 years, both in the United States and other countries. This can be related, especially in the female gender, to the infection by HPV, the number of sexual partners, genital warts, tobacco use, receptive anal intercourse and the infection by the immunodeficiency virus (HIV). From an etiological standpoint, anal cancer is more similar to malignant genital diseases than gastrointestinal diseases[5].

Anal and cervical canals share characteristic embryological, histological and pathological similarities. Both develop from the embryonic cloacal membrane and are places of ectodermal and endodermal tissues fusion to form the squamocolumnar junction. Both can show normal metaplasia and dysplasia area related to the infection by HPV[6].

Thus, the National Cancer Institute (INCA,2017) defines as risk group women with a high-grade uterine cervix lesion. The low but increasing incidence of anal cancer, particularly within vulnerable populations, make it a concerning disease, as well as being difficult to manage with the lack of access to a better care. Studies about its diagnosis and management are limited and almost all anal cancer guidelines avoid any direct recommendation in relation to routine screening[7].

Women with cervical and vulva cancer, as well as immunosuppressive drug users, showed an increase in risk of anal cancer, when compared to the overall population[8,9]. Anal cancer, when diagnosed in an initial stage, can be cured without having to go through a surgical treatment, but when diagnosed in an advanced stage, it's necessary to carry out an abdominoperineal amputation[10].

The objective of this paper was to study the anal cytology of patients with high-grade intraepithelial neoplasia (CINII and CINIII) in order to propose a protocol to be followed by the Oncology Gynaecology Service at the Samuel Libânio Clinical Hospital.

MATERIAL AND METHODS

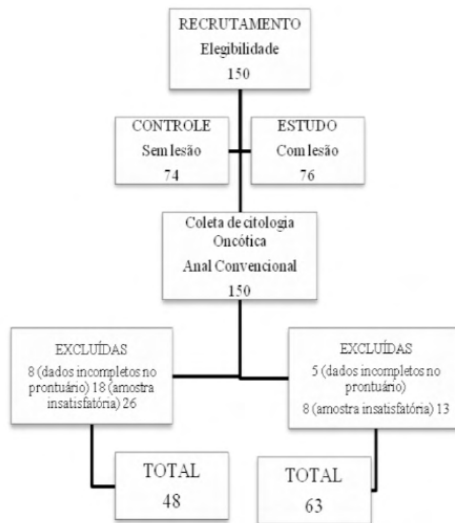
This is a clinical, prospective, transversal and single-centered study, carried out at the Oncology Gynaecology Service at the Samuel Libânio Clinical Hospital (HCSL) in Pouso Alegre, Minas Gerais, in Brazil. Sampling was by convenience within one year (from August 2016 to August 2017), which met the eligibility criteria.

The study was approved by the Research and Ethic Committee of the Vale do Sapucaí University, by the Approval Report n. 1.922.447, with histopathological study revealing CIN II and CIN III at the Oncology Gynaecology Service and the Gynaecological Surgery ambulatory with negative cervical cytology.

The inclusion criteria referred to patients of female gender aged between 18 and 65 years old. The case-by-case basis corresponded to 150 patients. Out of these, 76 were diagnosed through a histopathological examination of the uterine cervix (Study Group) and 74 without high-grade intraepithelial lesion and with cervical cytology negative for neoplasia

(Control Group).

There were 39 patients, 111 diagnosed with conventional anal cytology. Below is the flowchart:



PICTURE 1 - CONSORT Diagram – Patients flow in the study

PROCEDURES

Collection method of anal oncotic cytology by conventional means

Patients were placed in lithotomy position, with the introduction of endocervical brush soaked in water distilled in the anal canal, with the brush rotating three times around the entire anal circumference and using glass slide smear and storing in glass vial with alcohol at 70%.

Samples of conventional anal cytology were received at HCSL and the Pathology Center of Pouso Alegre – CEPAPA. They were mounted in appropriate means and by using cover slips. They were also labeled and distributed to the professionals responsible for the glass slides analysis. The data were tabulated and submitted to statistical analysis. Using the programs SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, USA) and Bioestat 5.0 (Mamirauá Sustainable Development Institute, Belém, PA, Brazil), with rejection level of null hypothesis fixed at 5% ($p \leq 0.05$). For the numeric variables, descriptive statistics were used, with calculations of median, average and standard deviation.

Tests used:

1. Mann-Whitney Test (Siegel) to study the possible differences between the Study and Control groups for quantitative variables.

2. Chi-squared test or Fisher's exact Test (Siegel) to confront both Study and Control groups for the qualitative variables.
3. Cochran's G Test (Siegel) to study habits concomitances and characteristics of the Case and Control groups.
4. Kendall's Coefficient of Concordance (Siegel) in order to study the descending order of the characteristics' importance.

RESULTS

Age	Control	Study
Median	41	38
Average	41.52	40.3

Z = 1407 p = 0.532 Mann-Whitney Test

TABLE 1 – Median and Average age (in years) of Control and Study Groups' Patients

Both Study and Control groups with respect to the variable age are compatible and comparable, with the average age of the Control Group being 41.5 years old and of the Study Group being 40.3 years old, as well as the median age being 41 for the Control Group and 38 for the Study Group.

When Mann-Whitney Test was carried out to compare the medians, no evidences were obtained, in a significance level of 5%, for the rejection of null hypothesis ($p > 0.05$) that the studied groups present statically different average ages. The result is satisfactory, because we can conclude that for both groups the patients' ages are compatible and comparable.

Sexarc	Control	Study
Median	18	17
Average	18.83	17.65

Z = 1224.0 p = 0.206 Mann-Whitney Test

TABLE 2 – Sexarc's Median and Average years of Control and Study Groups' patients

Sexarc's median was of 18 years in the Control Group and 17 years in the Study Group. The average was of 18.8 years in the Control Group and 17.6 years in the Study Group, with no statistically considerable difference observed in both groups.

No statistically considerable difference was observed on the average number of observations through the application of the Mann-Whitney Test in the patients' sexarc comparison. ($p > 0.05$).

Parity	Control	Study
Median	2	3
Average	2.10	2.98

$$Z = 1109.5 \quad p = 0.015^* \quad \text{Mann-Whitney Test}$$

TABLE 3 – Parity's Median and Average of Control and Study Groups' patients

The Study Group presented an average of 2.9 children per patient and a median of 3 children per patient. The Control Group had an average of 2.1 children per patient and a median of 2 children per patient. Therefore, they present a statistically considerable difference between both groups, in benefit of the Study Group.

After carrying out the Mann-Whitney Test to identify a statistically considerable difference between both groups' patients' parity, the rejection of the test's null hypothesis is observed ($p \leq 0.05$) and we can conclude there is a statistically considerable difference of this characteristic in both groups. Different parities for each group are considered.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	52	11	63	83%
Control	25	23	48	52%
Total	77	34	111	69%

$$X^2 = 11.893 \quad p = 0.001^* \quad \text{Chi-squared Test}$$

TABLE 4 – Number of patients who use any sort of contraceptive method between Control and Study Groups' patients

The Study Group had 52 patients who used contraceptive methods and 11 who did not. In the Control Group 25 patients used and 23 did not, which shows a tendency of patients who use contraceptive to belong to the Study Group.

Chi-squared Test for Independence was used to test the independence between the use of contraceptive methods by the analyzed groups' patients. The p value obtained, lower than 0.05, presents indication of a hypothesis' rejection that the observations are independent from each other. Thus, we can conclude that the use of contraceptive methods is related to the fact that patients belong either to the Study or Control groups, in which the ratio of patients who use them is higher in the Study Group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	19	44	63	30%
Control	10	38	48	21%
Total	29	82	111	26%

$$X^2 = 1.228 \quad p = 0.268 \quad \text{Chi-squared Test}$$

TABLE 5 – Number of patients with a number of partners equal or higher than 4 (≥ 4) between Control and Study Groups' patients

Nineteen patients of the Study Group had 4 or more sexual partners and 44 had less than 4 partners, and in the Control Group 10 patients had 4 or more partners and 38 patients had less than 4 partners. Therefore, no statistically considerable difference is presented between the groups.

The number of partners between patients does not present any indications that relates it to its presence in each of the groups. The p value obtained, of 0.268, using the Chi-squared Test, does not reject null hypothesis of independence, thus concluding that the number of partners does not increase the risk for patients to belong to the Study Group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	9	54	63	14%
Control	0	48	48	0%
Total	9	102	111	8%

$$X^2 = 7.462 \quad p = 0.006^* \quad \text{Chi-squared Test}$$

TABLE 6 – Number of patients in relation to anal sex practice between Control and Study Groups' patients

Nine patients from the Study Group claimed to have had anal sex intercourse, whilst 54 denied. In the Control Group, all patients denied having ever had anal sex intercourse. We can affirm that there is a greater number of positive replies within the Study Group.

By carrying out the Chi-squared Test for Independence, with Fisher's correction, the p value obtained in the correlation between anal sex practice according to the considered groups provides evidence of rejection of null hypothesis of independence. We can affirm that there is a greater number of positive replies within the Study Group's patients.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	1	62	63	2%
Control	0	48	48	0%
Total	1	110	111	1%

$$X^2 = 0.769 \quad p = 0.381 \quad \text{Chi-squared Test (Fisher)}$$

TABLE 7 – Number of patients in relation to the presence of Sexually Transmitted Disease (not HPV) between Control and Study Groups' patients

Only one patient of the Study Group presented a prior history of sexually transmitted disease, that is to say, 62 patients didn't present any STD history. In the Control Group all patients denied having a STD history.

The p value's result of 0.381 from the Chi-squared Test with Fisher's correction in the association between the presence of sexually transmitted disease in patients of both groups does not present evidence of rejection of null hypothesis, leading to the conclusion that the

presence or not of sexually transmitted disease does not depend on the fact that a patient is part of the Study Group or Control Group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	2	61	63	3%
Control	1	47	48	2%
Total	3	108	111	3%

$X^2 = 0.123$ $p = 0.725$ Chi-squared Test (Fisher)

TABLE 8 – Number of patients in relation to the use of hormone therapy between Control and Study Groups' patients

Only 2 patients of the Study Group and one patient of the Control Group took hormone replacement therapy. These data show that there is no relation between taking hormone replacement therapy and belonging to one of the groups.

There is no evidence of rejection of hypothesis of independence within the taking of hormone therapy between patients according to their groups. The p value provided by the test shows that there is no relation between taking hormone therapy and belonging to the Study Group or Control Group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	23	40	63	37%
Control	2	46	48	4%
Total	25	86	111	23%

$X^2 = 16.330$ $p\text{-Value} = 0.0001^*$ Chi-squared Test

TABLE 9 – Number of patients in relation to alcohol consumption between Control and Study Groups' patients

Twenty-three patients out of a total of 63 of the Study Group consumed alcoholic beverages, whilst only 2 patients out of a total of 46 had this habit in the Control Group. Therefore, the fact they consume alcohol, increase the patients' chances of belonging to the Study Group.

Chi-squared Test's null hypothesis of independence is rejected for the relation between alcohol consumption and the group that a patient belongs to. There is a higher probability that patients who consume alcohol are part of the Study group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	35	28	63	56%
Control	11	37	48	23%
Total	46	65	111	41%

$X^2 = 11.959$ p-Value= 0.001* Chi-squared Test

TABLE 10 – Number of patients in relation to tobacco use between Control and Study Groups' patients

Thirty-five patients out of 63 were smokers in the Study Group. In the Control Group 11 out of 48 were smokers. This comparison provides a hypothesis that patients who smoke belong to the Study Group.

Hypothesis of independence between tobacco use and its presence in a certain group in this study is rejected. The p value considerably lower than the critical value of 0.05 confirms that patients who smoke present a higher tendency to be in the Study group.

	BCC	ASC	Total	Percentage
Study	59	4	63	94%
Control	45	3	48	94%
Total	104	7	111	94%

$X^2 = 5.699$ p-Value= 0.058 Chi-squared Test

BCC = Benign Cellular Changes

ASC = Atypias of squamous cells of indeterminate meaning – possibly non-neoplastic

TABLE 11 – Anal oncotic cytology results of Control and Study Groups' patients

Four patients out of 63 of the Study Group had results in cytology as ASC-US. In the Control Group, 3 patients out of 48 had ASC-US.

As the p value obtained for the independence test between the result of the patients' oncotic cytology was higher than 0.05, even under a small margin, the hypothesis of independence won't be rejected and we consider that the result is independent of whether the patients are part of the Study group or Control group.

	Yes	No	Total	% of Yes
Study	12	51	63	19%
Control	12	36	48	25%
Total	24	87	111	22%

$X^2 = 0.570$ p = 0.450 Chi-squared Test

TABLE 12 – Number of patients in relation to menopause between Control and Study Groups' patients

Twelve patients out of a group of 63 were menopausal in the Study Group. Twelve patients out of 48 were menopausal in the Control Group.

There is no evidence of an association between menopause and the group to which a patient belongs. The p value obtained of 0.450 is not enough to reject the hypothesis of independence.

	Study Group			Control Group		
	∑	% of Yes	Sorting	∑	% of Yes	Sorting
Anal sex	9	14.3	7	0	0.0	8
N. of partners	19	30.1	5	10	20.8	5
STD	1	0.02	9	0	0.0	8
Tobacco use	35	55.5	2	11	22.9	4
Parity	34	54.0	3	29	60.4	1
Contraceptive	52	82.5	1	25	52.1	2
Menopause	12	19	6	12	25.0	3
Hormone therapy	2	0.03	8	1	0.02	7
Alcohol consumption	23	36.5	4	2	0.04	6

Cochran's G Test

G=162.14; P=0.000

G=125.46; P=0.000

Kendall's Coefficient of Correlation

Coef. Correl. = 0.89

TABLE 13 – Control and Study Groups' patients in relation to the frequency of the studied characteristics. Results from Cochran's G Test and Kendall's Coefficient of Concordance

DISCUSSION

Most studies about anal intraepithelial neoplasia are performed in HIV-positive patients and in men who have sex with men. Studies in patients with immunocompetent CIN II and CIN III, as those in this study, are scarce[11].

In the cases analyzed in this study, no statistically considerable difference was observed between the number of cases in altered anal oncotic cytology in the group of patients with CIN II and CIN III in comparison to the group of patients not carrying this lesion. In literature, three studies were found which seek to estimate the prevalence of AIN in women with lower genital tract neoplasia; two were linked to the execution of high resolution anoscopy and the study from Park *et al.* (2009) provides data related to the prevalence of anal changes in anal cytology [12,13].

Park *et al.* (2009) found changes in anal cytology of 7.35% (four out of 68 women) with cervical pre-neoplastic lesions. By analyzing the results of this study, four cases of altered cytology were found in a group of 63 patients, revealing a prevalence of 6.34% of altered cytology.

This research sample profile, composed by 63 patients in the study group and 48 in the control group, is based on patients who make use of the Brazilian Public Healthcare

System, starting their sexual lives before turning 20 and having a clear association with alcohol beverages consumption, tobacco use and oral contraceptive in patients that are part of the Study group. This profile characterizes women with CIN II and CIN III who make use of the Oncology Gynaecology Service at HCSSL.

In contrast, two other studies which seek to determine the prevalence of precursor lesions of anal cancer in women with genital neoplasia, carried out in Brazil, didn't show any considerable association between anal intercourse and anal lesion precursor to neoplasia[14,15]. A considerable association between alcohol beverages consumption and tobacco use was found between patients of the study group.

The cultural context in which the patients live nowadays end up stimulating the regular consumption of tobacco and other drugs. Alcohol when abusively consumed leads to a risky sexual behavior, e.g., unprotected sex[16]. Moreover, studies suggest considerable associations between cervix cancer and HPV infection in consumers of alcohol, tobacco and other drugs[17].

Data similar to the ones in the literature were found in this research, as a considerable higher number of patients who consume alcohol beverages was observed in the study group. Heráclio *et al.* (2015)[11] cited more than 50% of patients with CIN II and CIN III being alcohol consumers[18].

The high proportion in the study group of patients who smoke, in this research, can be linked to the fact that tobacco reduces considerably the amount of functions of Langherans cells, which are responsible for the defense of the epithelial tissue[19].

However, there is a mechanism of interaction of sexual steroids, although not yet clarified, in the sense of stimulating the viral transcription of HPV. For this reason, it is hypothesized that the use of exogenous sexual hormones is a risk factor to the genesis of cervical carcinoma. It is also known that the uterine cervix transformation area is highly sensible to estrogens, in comparison to other areas of the female reproductive system. However, studies reveal that there doesn't seem to be any increased risk in the most common formulations[20]. This observation was pertinent when assessing the data, as there is a similarity between the cervix and anal epitheliums[21].

Menopause does not represent a risk factor in this study for patients of both groups. According to Jacyntho (2004)[22], HPV occurs with less frequency in hypoestrogenic environments, probably due to the difficulty of the virus proliferation in people with low oestrogenic rate, as with men, that suppress virus diseases more easily.

Anal cytology in patients with CIN II and CIN III can be carried out routinely in all gynaecological services, at the same moment when cervix cytology is collected (Pap test), in a painless, quick and cheap way, and can be conducted in Community Health Centers.

In the case of patients with anal intraepithelial neoplasia, screened by cytology and confirmed biopsy, a simpler treatment with local chemical agents could be put in practice with a possible complete remission of the disease and its cure. This procedure could avoid

its progression to invasive lesions and their possible consequences, thus avoiding high expenses with complex treatments, serving a considerable higher number of people, with a great reduction in morbidity and improvement of these people's quality of life.

From this study and its protocol, anal cytology collection can be added to the gynecological routine of doctors and other professionals involved in the care of patients with high-grade intraepithelial neoplasia by seizing the chance of carrying it out during a gynecological exam.

By expanding the knowledge in order to inform the community about the pathophysiology and the consequences of anal cancer and the propose of screening being drawn up, desmystification in relation to this exam's routine screening may occur, making women more aware in relation to the need for its collection.

CONCLUSION

Changes in anal cytology of the Study Group were identified and these must be considered due to the risk of dealing with pre-neoplastic anal lesion.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Colo do útero. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em 06 mar. 2017.
2. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: treatment and follow-up. UptoDate; 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-treatment-and-follow-up>. Acesso em 06 mar. 2017.
3. Palefsky JM, Cranston RD. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. UpToDate; 2010. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer>. Acesso em: 06 mar 2017.
4. Feldman S, Crum CP. Cervical cancer screening tests: techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. UptoDate; 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-tests-techniques-for-cervical-cytology-and-human-papillomavirus-testing>. Acesso em 06 mar. 2017.
5. Ryan DP, Mamon H. Treatment for potentially resectable exocrine pancreatic cancer. UptoDate 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-for-potentially-resectable-exocrine-pancreatic-cancer>. Acesso em: 06 jun. 2017.
6. Palefsky JM, Cranston RD. Anal squamous intraepithelial lesions: diagnosis, screening, prevention, and treatment. UptoDate 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/anal-squamous-intraepithelial-lesions-diagnosis-screening-prevention-and-treatment>. Acesso em: 06 mar. 2017.
7. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: a review. World J Gastrointest Surg. 2016 Jan 27; 8(1):41–51. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.

8. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4thed. Geneva: WHO; 2010.
9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Junior ED, Aranda C, Jenssen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia, *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365:1576-85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010971>. Acesso em 02 out. 2017.
10. Capobiango A, Silva Filho AL, Nunes TA. Diagnóstico de HPV anal em mulheres com NIC: prevenção de câncer do ânus? *Rev Bras Coloproctol*. 2009;29(4):443-50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802009000400002>
11. Heráclio SA, Araujo TA, Souza ASR, Cahen K, Lima Junior SF, Souza PRE, Amorim MMR. Prevalência da lesão HVP induzida em canal anal de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical 2 e 3: um estudo de corte transversal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(10):480-5.
12. Giraldo P, Jacyntho C, Costa C, Iglesias M, Gondim C, Carvalho F, Giraldo H, Gonçalves AK. Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(1):73-5.
13. Park IU, Ogilvie Jr, JW, Anderson KE, Li Z, Darrah L, Madoff R, Downs Jr L. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):399-403.
14. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MR, Cambruzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in women with genital neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(4):442-5.
15. Vasconcelos Filho FE, Eleutério Junio J, Dias BHM, Siulva AMHP, Andrade ACR. Is screening of anal squamous intraepithelial lesions in women with genital human papillomavirus intraepithelial lesions necessary? *DST – J Bras Doenças Sex Transm*. 2013;25(3):145-9.
16. Dermen KH, Thomas SN. Randomized controlled trial of brief interventions to reduce college students' drinking and risk sex. *Psychol Addict Behav*. 2011;25(4):583-94.
17. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch FX, de Sanjosé S, Dillner J, Gram IT, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453-66.
18. Bezerra SSJ, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *DST – J Bras Doenças Sex Trams*. 2005;17(2):143-148.
19. Carvalho MCMP, Paula CL, Queiroz ABA. Lesões precursoras do câncer cervicouterino associado ao tabagismo: um estudo sobre o conhecimento entre as mulheres que fumam. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2011;57(3):387-94.
20. Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JE. Neoplasia intraepitelial cervical: da etiopatogenia ao desempenho da tecnologia no rastreio e no seguimento. *DST – J Bras Doenças Sex Transm*. 2012;24(1):53-61.

21. Fritsch H, Aigner F, Ludwikowski B, Reinstadler-Zankl S, Illig R, Urbas D, et al. Epithelial and muscular regionalization of the human developing anorectum. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290(11):1449-58.
22. Jacyntho C. HPV X Hormônios: especulações sobre o vírus gerar duas doenças. 2004. Disponível em: <http://www.cpd.com.br/sys/interna.asp?id_secao=3&id_noticias=52>. Acesso em 27 jul. 2017.

CAPÍTULO 7

DOSIMETRIA FRICKE: UMA METODOLOGIA PARA DETERMINAR O VALOR DO RENDIMENTO QUÍMICO DA RADIAÇÃO PARA HDR COM FONTES DE ¹⁹²IR

Data de aceite: 01/02/2022

Andrea Mantuano Coelho da Silva

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Física, Departamento de Física
Aplicada e termodinâmica
Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8216818357165854>

Camila Salata

Comissão Nacional de Energia Nuclear
(CNEN), Divisão de aplicações médicas e de
pesquisa
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5605267512779938>

Carla Lemos da Silva Mota

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Física, Departamento de Física
Aplicada e termodinâmica
Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/7363223369143002>

Ariッサ Pickler de Oliveira

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Física, Departamento de Física
Aplicada e termodinâmica
Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8893261181318201>

Mariano Gazineu David

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto Politécnico, Laboratório de Ensaios
Físicos (LEFI)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1712989759448071>

Paulo Henrique Gonçalves Rosado

Instituto de Radioproteção e dosimetria,
Laboratório Nacional de metrologia das
radiações ionizantes (LNMRI/IRD/CNEN)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6927176622130453>

Vanessa Mondaini de Castro

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6603334387129454>

Glorimar Jesus de Amorim

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ

Luis Alexandre Gonçalves Magalhães

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/2049737007192492>

Carlos Eduardo Veloso de Almeida

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Laboratório de Ciências Radiológicas,
Departamento de Ciências Radiológicas
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/6836623990976293>

RESUMO: O dosímetro Fricke é o dosímetro químico líquido mais utilizado. A braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) com fontes de ^{192}Ir é uma opção de tratamento importante e tem se mostrado uma opção viável para o padrão de dose absorvida na água. Um dos parâmetros usados para determinar a dose absorvida na solução Fricke é o valor de G ($G(\text{Fe}^{3+})$). Este parâmetro é crucial e pode ser definido como o número de moléculas de Fe^{+3} produzidas por Joule de energia absorvida na solução. Poucos autores determinaram o valor G para energias abaixo de ^{60}Co . A maior parte dos artigos na literatura compara o valor G com ^{60}Co e diferentes qualidades de feixe. Os valores G para energias menores que ^{60}Co não estão bem definidos, alguns autores o obtiveram por meio de medidas calorimétricas e em outros o $G(\text{Fe}^{3+})$ foi obtido a partir do formalismo empírico baseado nos produtos primários e valores de transferência linear de energia (LET). O presente trabalho tem como objetivo determinar o valor G para ^{192}Ir HDR usando uma nova configuração elaborada pelo grupo do Laboratório de Ciências Radiológicas (LCR/DCR/UERJ) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. O trabalho foi realizado para braquiterapia HDR com fonte ^{192}Ir (*GammaMed Plus HDR 232, Varian*) no Serviço de Radioterapia do HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil. A metodologia do Brasil é comparada a metodologia utilizada pelo laboratório primário National Research Council Canada (NRC) do Canadá. Os resultados mostraram uma resposta metroológica de alta qualidade com doses de 22 Gy e taxa de dose de $0,01\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$. O valor G calculado foi $1,550 \pm 0,019 \mu\cdot\text{mol}\cdot\text{J}^{-1}$ e a incerteza padrão combinada de 1,19% ($k=1$).

PALAVRAS-CHAVE: Dosímetro Fricke, Ciências radiológicas, Braquiterapia HDR.

FRICKE DOSIMETRY: A METHODOLOGY TO ASSESS THE RADIATION CHEMICAL YIELD VALUE FOR ^{192}Ir HDR SOURCES

ABSTRACT: The Fricke dosimeter is the most used liquid chemical dosimeter. High dose rate (HDR) brachytherapy using ^{192}Ir sources is an important treatment option and it has been shown to be a feasible option for the absorbed dose standard. One of the parameters used to determine the absorbed dose at the Fricke solution is the G-value ($G(\text{Fe}^{3+})$). This parameter is crucial and can be defined as the number of molecules of Fe^{+3} produced per Joule of energy absorbed in the solution. Few authors have determined the G-value for energies below the ^{60}Co . Most part of the papers on the literature compares the G-value to ^{60}Co and different beam qualities. The G-value for energies lower than Co-60 are not well defined, some authors obtained it through calorimetric measurements and others the $G(\text{Fe}^{3+})$ was obtained from the empirical formalism based on the primary products and Linear energy transfer (LET) values. The present work aims to determine the G-value for ^{192}Ir HDR using a new setup elaborated by Radiological Sciences Laboratory group (LCR/DCR/UERJ) at Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil. It was performed using a HDR brachytherapy using ^{192}Ir source (*GammaMed Plus HDR 232, Varian*) at the Radiotherapy department of HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil. The methodology in Brazil is compared to the methodology used by the primary laboratory national research council Canada (NRC) of Canada. The results showed a high-quality metrological response to doses of 22 Gy with a dose rate of $0.01\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$. The G value calculated was $1.550 \pm 0.019 \mu\cdot\text{mol}\cdot\text{J}^{-1}$ and standard combined uncertainty of 1.19% ($k=1$).

KEYWORDS: Fricke dosimeter, Radiological science, HDR brachytherapy.

1 | INTRODUÇÃO

A braquiterapia de alta taxa de dose (HDR-BT) com fontes de ^{192}Ir é um tipo temporário de braquiterapia, onde a fonte radioativa é colocada bem próxima ao tumor durante o procedimento de implantação do aplicador (Skowronek *et al.*, 2013). Um dos problemas associados ao uso de fontes de ^{192}Ir está relacionado à sua calibração. (Stump *et al.*, 2002).

Na prática clínica, a medição da dose absorvida na água é estritamente necessária. O desenvolvimento de padrões primários para esta grandeza tem sido um importante objetivo do *Bureau International des Poids et Mesures* (BIPM). O INMETRO em suas diretrizes recomendou que os laboratórios nacionais designados, a exemplo do Laboratório de Metrologia do Laboratório de Ciências Radiológicas (LABMETRO-LCR), implementem a padronização primária na grandeza de interesse, ou seja, dose absorvida na água. A dosimetria Fricke vem sendo estudada como uma possibilidade para medir a dose absorvida na água de forma absoluta. De forma resumida, a dosimetria Fricke consiste em medir a dose, por espectrofotometria, pela conversão através da radiação ionizante dos íons ferrosos presentes na solução, em íons férricos (Austerlitz *et al.* 2008; Klassen *et al.* 1999; Olszanski *et al.* 2002).

Apesar das medidas com a dosimetria Fricke apresentarem boa linearidade e reprodutibilidade, sua metodologia exige bastante atenção e cuidado por parte do pesquisador. Impurezas orgânicas ou inorgânicas na solução podem alterar de forma significativa sua resposta linear. Talvez, por esta razão, poucos laboratórios no mundo trabalhem com esta dosimetria. Entre eles estão o Laboratório de Ciências Radiológicas da UERJ (LCR), o *National Research Council Canada* (NRC). Os laboratórios *Federal Institute of Metrology* (METAS) na Suíça e o *National Institute of Metrology* (NIM) na China já utilizam a dosimetria Fricke como padrão primário e/ou dosímetro de referência e transferência {Formatting Citation}. Essas utilizações possibilitadas por este projeto abrem portas para serviços de dosimetria que ainda não foram implementados no Brasil. A partir desses resultados começamos a fazer testes para validar esse projeto.

O Presente trabalho tem como objetivo o estabelecimento de um padrão primário para medida da dose absorvida na água, através da dosimetria Fricke. A elaboração deste sistema permite a implementação de um serviço de calibração para fontes de ^{192}Ir , possibilitando a participação deste laboratório no processo de validação metrológica através de comparações interlaboratoriais com o BIPM.

2 | METODOLOGIA

2.1 Preparo da Solução

Para o preparo da solução Fricke foram utilizados: 22 ml de ácido sulfúrico 98%

(Merck), 0,06 g de cloreto de sódio (Merck) e 0,392 g de sulfato de ferro II hexahidratado (Merck), diluídos em água Mili-Q, para 1 L de solução. No método adotado pelo LCR, a solução Fricke é preparada em um balão volumétrico limpo de 1 L, onde primeiramente o ácido é dissolvido diluído em 300 mL de água Mili-Q, e pré-irradiado com feixe de fótons, com uma dose de 10 Gy. Após 24h os demais ingredientes são pesados em uma balança analítica, adicionados à mistura água-ácido e, finalmente, água Mili-Q é acrescentada até o volume de 1 L. A preparação do dosímetro Fricke foi realizada de acordo com de acordo com Mantuano *et al.*, 2020.

2.2 Teste de linearidade, repetitividade e reprodutibilidade.

Foram testadas para repetitividade e reprodutibilidade, oito varetas utilizadas para a irradiação da solução Fricke na fonte de Ir-192 para posterior cálculo da dose absorvida na água (Figura 2), e também quatro frascos redondos utilizados no irradiador de animais RS200 do Laboratório de Ciências Radiológicas para controle de qualidade da solução Fricke (Figura 3).

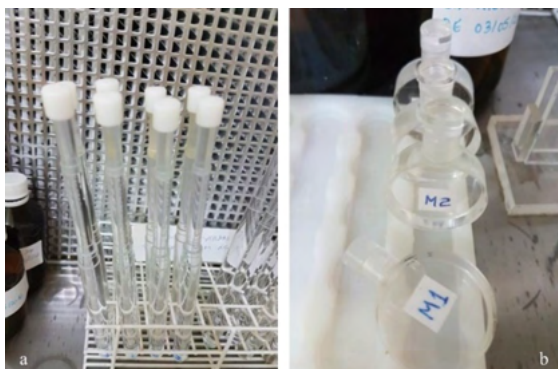


Figura 1 – a) Varetas com solução Fricke utilizadas para irradiação com fonte de Ir-192; b) Frascos redondos com solução Fricke utilizados no irradiador de animais para controle de qualidade.

A figura 2 mostra o espectrofotômetro adquirido pelo LCR para as leituras de absorvância.

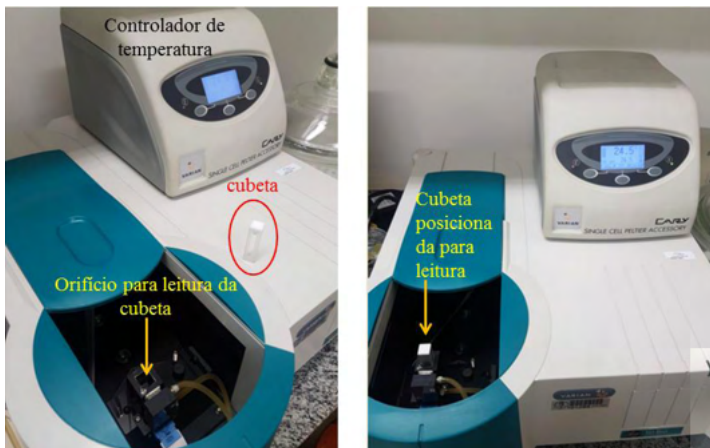


Figura 2. Espectrofotômetro e cubeta utilizados para a leitura de absorvância (Abs) no LCR.

As figuras 3 e 4 mostram os gráficos com os valores das respostas das varetas e a figura 5 para os frascos dos testes de repetitividade e reprodutibilidade. As varetas são divididas em dois grupos: V1 a V4 e de VI a VL. Os frascos são nominados M1 a M4.

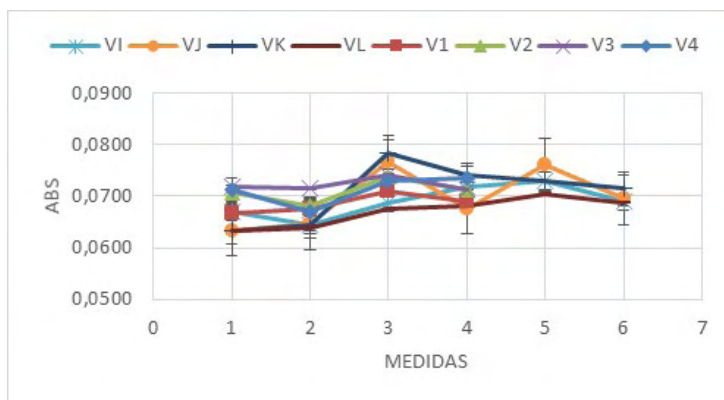


Figura 3 - Gráfico com valores de absorvância e seus respectivos desvios padrão para os testes de repetitividade e reprodutibilidade para as varetas.

O teste das varetas mostrou uma incerteza máxima tipo A de 0,6%, para o teste com os frascos a incerteza máxima tipo A foi maior para a repetibilidade sendo 1,32%.

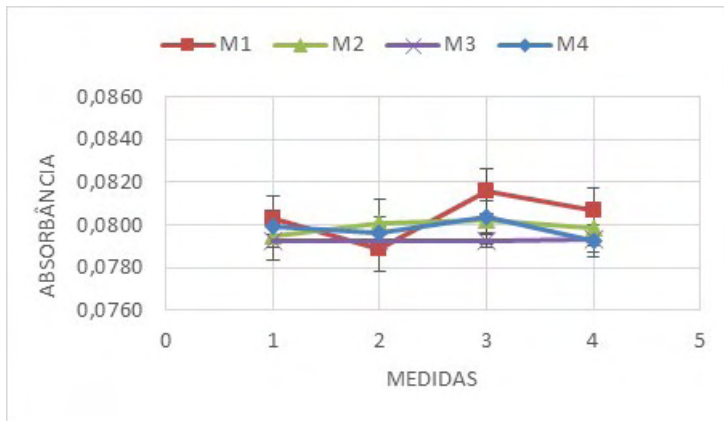


Figura 4 - Gráfico com valores de absorbância e seus respectivos desvios padrão para os testes de repetitividade e reprodutibilidade para os frascos.

O teste de linearidade foi realizado de duas formas. Primeiramente variando a corrente e a dose, apresentando mudança na taxa de dose. Em seguida, foi realizado mudando o tempo e mantendo a corrente, mantendo assim a taxa de dose fixa. As irradiações foram realizadas no irradiador de animais RS200 utilizando bolsas de polipropileno. A figura 6 mostra o suporte confeccionado no LCR para os frascos e bolsas de polipropileno com um orifício para a câmara de ionização. A câmara é utilizada como referência. Neste trabalho utilizamos a câmara tipo Farmer NE 2571 0,6 Cm³.

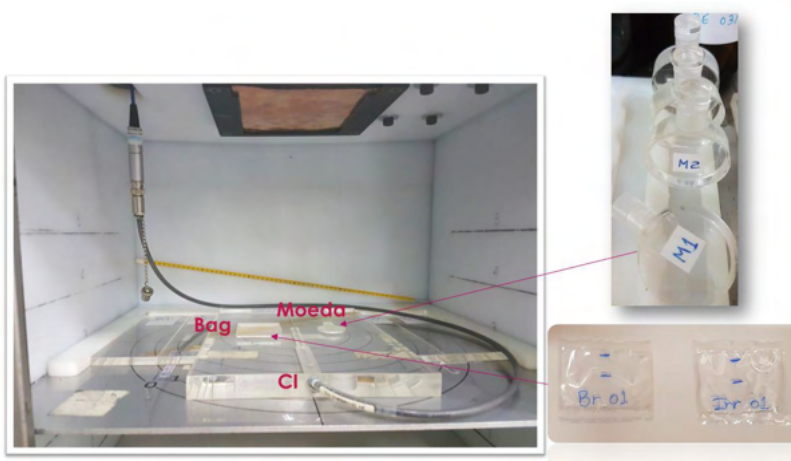


Figura 5 – suporte de PMMA confeccionado para bolsa de polipropileno, frasco e câmara de ionização.

A figura 6 mostra a linearidade com o tempo variando de 150 a 900 s com corrente fixa de 24 mA na qualidade dos raios X de 150 kV.

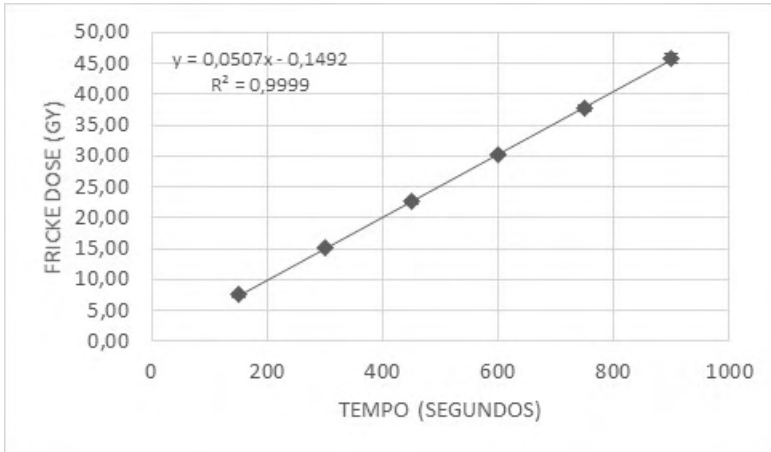


Figura 6 - Linearidade modificando o tempo 150-900s e corrente fixa de 24mA

Os coeficientes de correlação em ambos os trabalhos foram de aproximadamente 1, validando sua linearidade e resposta independente da dose, mostrando a linearidade do Fricke para ambas situações: variando e mantendo a taxa de dose. Este e outros resultados de caracterização do dosímetro Fricke como desvanecimento estão publicados pelo grupo (Mantuano *et al.*, 2021; Pickler *et al.*, 2021; Arango *et al.*, 2020; Rosado *et al.*, 2020).

2.3 Determinação do rendimento químico $G(Fe^{3+})$ pelo método do NRC para qualidades de baixa energia de raios X, Co-60 e Ir-192

As irradiações da solução para a determinação do $G(Fe^{+3})$ foram feitas em bolsas plásticas de acordo com a metodologia do NRC (El Gamal *et al.* 2015) a determinação da dose absorvida em água na posição de referência, $D(r_0, \theta_0)$, contendo 4,28 g de solução Fricke. As bolsas foram irradiadas com uma fonte de Co-60 e com raios X de 150 kV, 250 kV e 300 kV no Laboratório Nacional de Metrologia das radiações Ionizantes (LNMRI) do IRD. As leituras foram realizadas com o espectrofotômetro Varian Cary 50 Bio e a absorbância da solução foi lida em 304 nm. A temperatura da solução é mantida constante, em $25,00 \pm 0,01$ °C, durante a leitura. O valor de $G(Fe^{+3})$ pode ser obtido através da resposta do sistema Fricke e da determinação da dose absorvida na solução (DF) por outros meios que não a dosimetria Fricke, usando as equações (1) e (2) de acordo com Fregene *et al.*, 1967; Olszanski *et al.*, 2002; Klassen *et al.*, 1999.

$$\Delta OD = (OD_i - OD_o) \cdot [1 + 0,0012 \cdot (25 - T_i)] \cdot [1 + 0,0069 \cdot (25 - T_r)] \quad (2)$$

Onde,

ΔDO representa a mudança na densidade óptica da solução irradiada e não irradiada no pico de absorção máxima igual a 304nm;

DO_i é a densidade óptica da solução irradiada;

DO_c é a densidade óptica da solução controle;

T_i é a temperatura, em °C, da solução Fricke durante a irradiação;

T_r é a temperatura, em °C, da solução Fricke durante a leitura no espectrofotômetro

A seguinte equação foi utilizada para determinar o valor de $G(Fe^{3+})$:

$$G(Fe^{3+}) = \frac{\Delta OD}{D_F \cdot \epsilon \cdot \rho \cdot L} \quad (3)$$

Onde: $G(Fe^{3+})$ é o rendimento químico para a energia da irradiação;

ϵ é o coeficiente de extinção molar;

L é o caminho óptico;

ρ é a densidade da solução Fricke;

Os valores de $G(Fe^{3+})$ obtidos para as energias dos feixes de Raios-x e do Co-60 são mostrados na tabela (1), juntamente com as incertezas combinadas levando-se em conta as incertezas padrão de todas as grandezas envolvidas e a incerteza estimada no posicionamento.

As medidas para o feixe de Co-60 foram realizadas com a solução Fricke em bolsas de polipropileno em suporte de PMMA para ser fixado em um fantoma 30x30x30 cm³ com água, como mostra a figura 7.

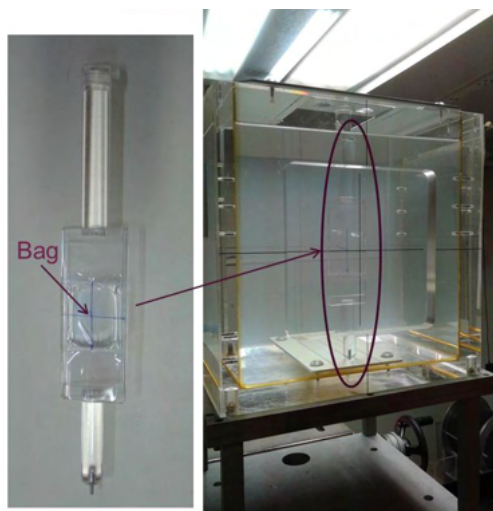


Figura 7 - Bolsa de polipropileno com Fricke em suporte de PMMA para irradiações em Co-60.

O suporte com a bolsa de solução Fricke foi no ar para a realização das medidas nas qualidades de raios X k, utilizando o método proposto pelo NRC (El Gamal et al. 2015) a determination of the absorbed dose to water at the reference position, $D(r_0, \theta_0)$. Os valores de G obtidos são mostrados no gráfico da figura 8. Os valores obtidos foram plotados em um gráfico semi-log. O $G(Fe^{3+})$ para a energia média do Ir-192 (0,380 MeV) é

determinado por ajuste linear, obtendo-se o valor de 1,555 $\mu\text{mol/J}$.

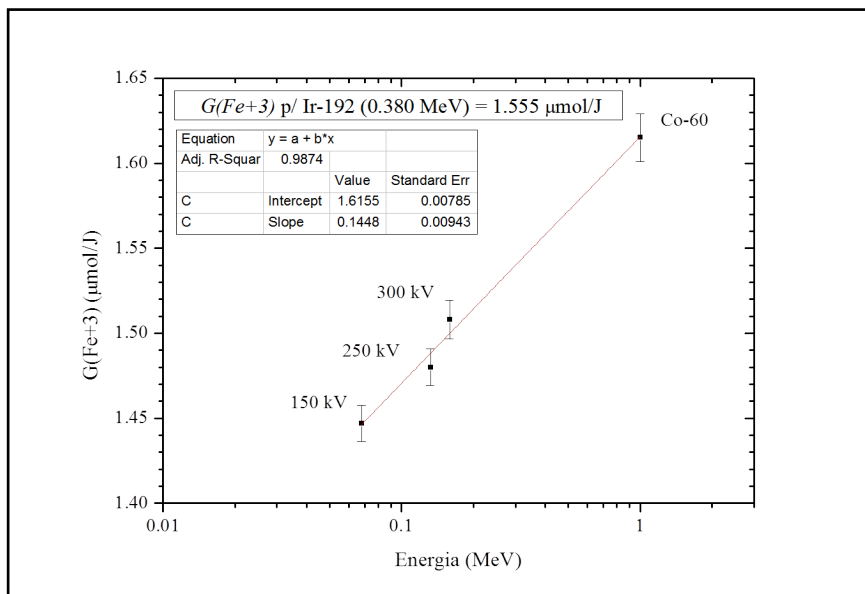


Figura 8 - Gráfico com os valores de $G(\text{Fe}+3)$ obtidos para os feixes de Raios X e para Co-60, com o ajuste linear para determinar o valor do rendimento químico para a qualidade do Ir-192.

2.4 Determinação do rendimento químico $G(\text{Fe}^{3+})$ pelo método do LCR para Ir-192 em fonte de braquiterapia de alta taxa de dose (HDR)

Existem valores diferentes de $G(\text{Fe}^{3+})$ reportados na literatura, para a energia do Ir-192. E este parâmetro é fundamental para a determinação na dose absorvida na água. Além da parte experimental, nesta etapa também foram feitas simulações com o código PENELOPE para calcularmos os fatores de correção que devem ser usados no cálculo final do valor de $G(\text{Fe}^{3+})$. Para diminuir fatores de correção e possíveis problemas de geometria, a metodologia utilizada com as varetas mostradas na figura 1, proposta por este grupo no Laboratório de Ciências Radiológicas/UERJ, aproxima a geometria e volume das varetas à geometria e volume da câmara de ionização. Desta forma, esta metodologia pode ser utilizada para obter a dose absorvida na água e o rendimento químico $G(\text{Fe}^{3+})$ de acordo com a equação (3) usando fatores Monte Carlo (Borg *et al.*, 1999).

As varetas foram dispostas de acordo com a metodologia proposta em de Almeida, 2014. Esta metodologia consiste, resumidamente, em medir a dose absorvida na solução Fricke, diretamente com o feixe da fonte de Ir-192. Para isto, é utilizado um setup, onde existem quatro luvas de acrílico circuncêntricas a uma luva central, conforme Figura 9 e 10. Das quatro luvas circuncêntricas, três tem solução Fricke, e uma tem a câmara de ionização, sendo esta calibrada para a faixa de energia utilizada. Neste trabalho utilizou-se

a câmara NE2571 da Nuclear Enterprise, tipo Farmer, 0,6 cc. Na vareta central é colocada a fonte de Ir-192.

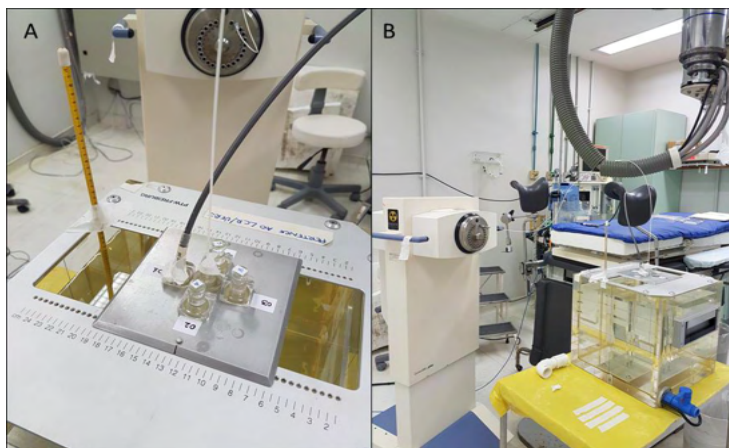


Figura 9 – Setup para medida de $G(\text{Fe}^{3+})$ na Braquiterapia de alta taxa de dose. Hospital universitário – UFRJ. A – vista de cima, B – vista da sala.

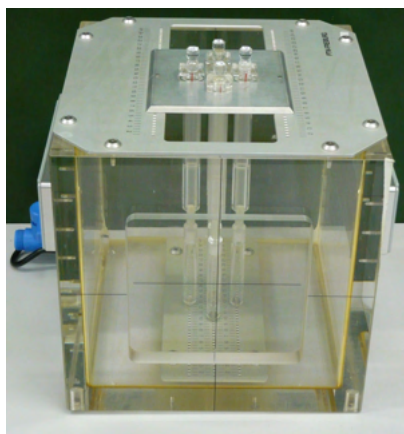


Figura 10 – Fantoma e luvas posicionadas para medidas realizadas na braquiterapia de alta taxa de dose HDR para a determinação do valor de $G(\text{Fe}^{3+})$ com fonte de Ir-192 através da metodologia proposta pelo LCR em de Almeida, 2014.

A figura 11 mostra parte da simulação Monte Carlo para os fatores de correção para a metodologia LCR.

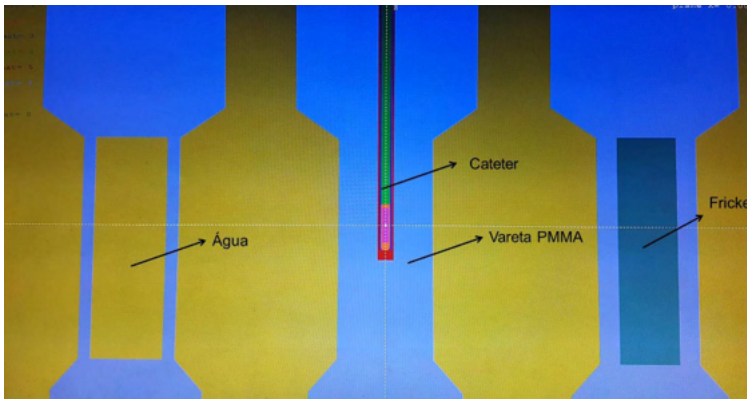


Figura 11 - Simulação Monte Carlo para o método das varetas LCR.

3 | RESULTADOS

As leituras foram realizadas com o espectrofotômetro Varian Cary 50 Bio. A absorbância da solução foi lida em 304 nm. A temperatura da solução é mantida constante, através de um sistema controlador de temperatura Peltier, em $25,00 \pm 0,01$ °C, durante a leitura. A tabela 1 mostra os valores de $G(\text{Fe}^{3+})$ obtidos anteriormente com metodologia NRC para raios X e ^{60}Co , com valores encontrados por interpolação entre as qualidades de raios X e ^{60}Co , e, os valores obtidos com a metodologia LCR para ^{192}Ir e ^{137}Cs com os valores obtidos diretamente das fontes de ^{192}Ir e ^{137}Cs .

Qualidade da radiação	$G(\text{Fe}^{3+})$ ($\mu\text{mol/J}$)	u_c (%) ($k = 1$)
150 kV ($E_{\text{efet}} = 0,068$ MeV)	1,447	0,8
250 kV ($E_{\text{efet}} = 0,132$ MeV)	1,480	0,7
300 kV ($E_{\text{efet}} = 0,159$ MeV)	1,508	0,7
^{192}Ir ($E_{\text{med}} = 0,380$ MeV) método NRC	1,555	1,0
^{192}Ir ($E_{\text{med}} = 0,380$ MeV) método LCR	1,550	1,2
^{137}Cs ($E_{\text{efet}} = 0,662$ MeV)	1,590	1,4
^{60}Co ($E_{\text{med}} = 1,25$ MeV)	1,615	0,9

Tabela 1 - Resultados das medidas de $G(\text{Fe}^{3+})$, com as respectivas incertezas combinadas estimadas.

A incerteza para a medida realizada com o método NRC foi estimada em 1% ($k=1$) somando-se quadraticamente a incerteza para o $G(\text{Fe}^{3+})$ do Co-60 (a mais alta) e a incerteza devida ao ajuste linear. A incerteza para a medida realizada com o método LCR foi estimada em 1,2% ($k=1$) somando-se quadraticamente as incertezas envolvidas. A figura 12 mostra o gráfico com os valores de G obtidos.

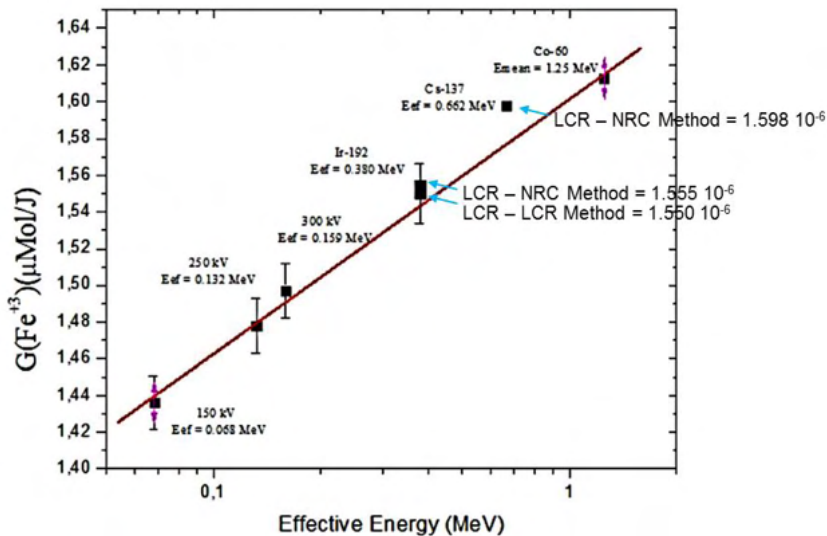


Figura 12 - Gráfico com os valores de $G(\text{Fe}^{+3})$ obtidos para os feixes de Raios X, ^{192}Ir , ^{137}Cs e para ^{60}Co , com o ajuste linear para determinar o valor do rendimento químico para diferentes qualidades.

3.1 Comparação dos valores de $G(\text{Fe}^{+3})$ obtidos pelo LCR e pelo NRC

O resultado obtido aqui no Brasil reproduzindo a metodologia do Canadá (NRC) é 2,1 % menor que o valor de $G(\text{Fe}^{+3})$ encontrado pelo NRC para a energia do Ir-192 com metodologia semelhante. Comparou-se as duas metodologias, a do NRC reproduzida no Brasil e, a metodologia de deAlmeida *et al.*, 2014 do LCR, feita também no Brasil. Os valores do Brasil foram $1,555 \cdot 10^{-6}$ (metodologia NRC) e $1,550 \cdot 10^{-6}$ (metodologia LCR), os valores encontrados têm uma diferença de 0,3% entre eles.

Esta metodologia das varetas é baseada na metodologia desenvolvida por Franco *et al.*, 2011. As principais diferenças entre estes dois trabalhos estão: a) no espectrofotômetro utilizado, que no trabalho de Franco *et al.* tinha menor resolução; b) no controle de temperatura, que neste trabalho foi feito através de um *pelier*, mantendo a temperatura de leitura da solução constante, em 25°C; c) no preparo da solução, introduzindo na sua metodologia a pré-irradiação da solução ácido-água, com o objetivo de reduzir as impurezas presentes na água e no ácido sulfúrico, conforme demonstrado por Klassen *et al.*, 1999.

Foram realizadas simulações com o código PENELOPE para calcularmos os fatores de correção usados no cálculo final da dose absorvida na água. Os fatores calculados por Monte Carlo, e, os valores finais das incertezas envolvidas calculadas, foram: $f_{w,F} = 1,0006$, $p_{\text{wall}} = 1,0005$; $k_{d,d} = 0,9940$. Onde: $f_{w,F}$ é o fator de conversão de dose devido à diferença nas características de absorção de radiação e densidade de solução Fricke e água; p_{wall} é o fator de correção devido à perturbação causada pelas paredes do PMMA; $k_{d,d}$ é a correção da homogeneidade da dose axial e radial devido ao efeito da anisotropia da fonte e não

uniformidade do perfil da dose sobre o volume da solução. A tabela 2 mostra as incertezas envolvidas.

Incertezas Método LCR		
	Type A %	Type B %
ΔOD	0.95	0.43
$f_{w,F}$		0.21
P_{wall}		0.21
$K_{d,d}$		0.21
$N_{D,w}$		0.40
K_{TP}		0.03
ϵ		0.10
ρ		0.11
I		0.05

Tabela 2 - Valores finais das incertezas envolvidas calculadas.

Obtivemos a dose absorvida na solução Fricke, a dose absorvida na água e o rendimento químico G. Sendo assim, conseguimos com este projeto caracterizar todo o sistema de dosimetria Fricke, não sendo necessário assim utilizar o padrão Kerma no ar. Atualmente estamos no processo de implementação de serviço de dosimetria direta e dosimetria postal para clínicas, hospitais, universidades e centros de pesquisa.

4 | CONCLUSÕES

Este projeto proporcionou ao Laboratório de Ciências Radiológicas (LCR) da UERJ, realizar medidas para validar o dosímetro Fricke como dosímetro primário absoluto para dose absorvida na água. Além disso, deu visibilidade mundial através de congressos internacionais e trabalhos de intercomparação com o Canadá (NRC). O laboratório LCR encontra-se no caminho para realizar trabalhos de dosimetria para feixes de braquiterapia com fontes de ¹⁹²Ir.

REFERÊNCIAS

ARANGO, Erika Muñoz et al. Feasibility study of the Fricke chemical dosimeter as an independent dosimetric system for the small animal radiation research platform (SARRP). **Physica Medica**, v. 71, p. 168-175, 2020.

AUSTERLITZ, C. et al. Determination of absorbed dose in water at the reference point for an HDR brachytherapy source using a Fricke system. **Medical physics**, v. 35, n. 12, p. 5360-5365, 2008.

BORG, J.; ROGERS, D. W. O. Monte Carlo calculations of photon spectra in air from ¹⁹²Ir sources. National **Research Council Report PIRS-629r, Ontario, Canada**, p. 11-2, 1999.

DEALMEIDA, Carlos Eduardo et al. A feasibility study of Fricke dosimetry as an absorbed dose to water standard for ¹⁹²Ir HDR sources. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e115155, 2014.

EL GAMAL, Islam Mohamed Medhat. **An absorbed dose to water primary standard for Ir-192 brachytherapy**. 2013. Tese de Doutorado. Carleton University.

FRANCO, L. et al. **Determination of the Fricke G value for HDR {sup 192} Ir sources using ionometric measurements**. 2011.

FREGENE, A. O. Calibration of the ferrous sulfate dosimeter by ionometric and calorimetric methods for radiations of a wide range of energy. **Radiation research**, v. 31, n. 2, p. 256-272, 1967.

KLASSEN, N. V. et al. Fricke dosimetry: the difference between g (Fe³⁺) for ⁶⁰Co-rays and high-energy x-rays. **Physics in Medicine & Biology**, v. 44, n. 7, p. 1609, 1999.

MANTUANO, Andrea et al. Fricke dosimetry for blood irradiators. **Medical Physics**, v. 48, n. 1, p. 500-504, 2021.

OLSZANSKI, A. et al. The IRS Fricke Dosimetry System. PIRS-0815. Ionizing Radiation Standards. **Institute for National Measurement Standards, National Research Council, Ottawa, Ontario, Canada**, 2002.

PICKLER, Arissa et al. Analysis of the Fricke solution-PMMA interaction and potential effect on the accuracy of dose measurements. **Radiation Measurements**, v. 140, p. 106513, 2021.

ROSADO, Paulo Henrique et al. Determination of the absorbed dose to water for medium-energy x-ray beams using Fricke dosimetry. **Medical Physics**, v. 47, n. 11, p. 5802-5809, 2020.

SKOWRONEK, Janusz. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer—between options. **Journal of contemporary brachytherapy**, v. 5, n. 1, p. 33, 2013.

ESTRESSE OXIDATIVO E A RIBOFLAVINA: UMA ABORDAGEM FISIOPATOLÓGICA DA SÍNDROME METABÓLICA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 05/11/2021

Ricardo Braga Varella

Graduando do curso de medicina da
Universidade São Francisco
Bragança Paulista-SP
<http://lattes.cnpq.br/7889682089677953>

Rodrigo Suiter Dias Malpaga

Graduando do curso de medicina da
Universidade São Francisco
Bragança Paulista-SP
<http://lattes.cnpq.br/0930778310086206>

Eitor Morais Alves de Toledo

Graduando do curso de medicina da
Universidade São Francisco
Bragança Paulista-SP
<http://lattes.cnpq.br/0241655935006839>

Leonardo Bartolomeu Coradini Impaléa

Graduando do curso de medicina da
Universidade São Francisco
Atibaia (SP)
<http://lattes.cnpq.br/3167140111963339>

Guilherme Chohfi de Miguel

Professor e Preceptor do curso de medicina da
Universidade São Francisco
Bragança Paulista-SP
<http://lattes.cnpq.br/2015172356360964>

RESUMO: Introdução: A riboflavina é uma das vitaminas do complexo B (B2) que possui importante papel antioxidante. Esta tem

como funções a oxidação de ácidos graxos, metabolização de lipídeos, aminoácidos e carboidratos. Por conta disso tem-se estudado a sua importância terapêutica em processos de estresse oxidativo, mediante a formação de ROS (Espécies Reativas de Oxigênio). **Objetivos:** Explicar os possíveis efeitos e a importância da suplementação da vitamina B2, no que diz respeito aos processos antioxidantes na fisiopatologia da síndrome metabólica. **Metodologia:** Foi feito um levantamento bibliográfico através de artigos indexados nas bases de dados como LILACS, SciELO, Google acadêmico e PubMed pelos quais se estabeleceram como critérios de inclusão estudos realizados entre 2001 a 2018, nos idiomas inglês e português por conta da quantidade de artigos publicados sobre o assunto ser pequena e a maioria dos artigos serem de mais de 10 anos atrás. Usou-se os descritores: riboflavina, farmacocinética, biossíntese, farmacologia, uso terapêutico, epidemiologia. **Resultados/Discussão:** Averiguou-se que a suplementação com riboflavina na síndrome metabólica traz diversos benefícios ao paciente, visto que auxilia na diminuição da circunferência abdominal, melhora quadros de hipertensão arterial, auxilia nos quadros hiperlipidêmicos, diminuindo LDL-colesterol e aumentando o HDL-colesterol, e traz um quadro antioxidante orgânico importante para o organismo. **Conclusão:** Concluímos através desta revisão bibliográfica que a suplementação da riboflavina como um antioxidante possibilita melhora dos efeitos oxidativos orgânicos decorrente da patologia da síndrome metabólica.

PALAVRAS-CHAVE: Riboflavina, estresse

oxidativo, antioxidante, síndrome metabólica, biossíntese.

OXIDATIVE STRESS AND RIBOFLAVINA: A PATHOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO THE METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT: Introduction: Riboflavin is one of the B vitamins (B2) that has an important antioxidant role. This function has the function of oxidation of fatty acids, the metabolism of lipids, amino acids and carbohydrates. For example, their influence on oxidative stress processes has been studied by the formation of ROS (Reactive Oxygen Species). **Objectives:** To explain the effects of the exercise of vitamin B2 supplementation, regarding the antioxidant processes of the pathophysiology of the metabolic syndrome. **Methodology:** A bibliographic survey was done through articles indexed in databases such as LILACS, SciELO, Google academic and PubMed by which the most restricted forms of accounting data reports in 2001 to 2018 in the English and Portuguese languages due to the quantity of articles published on the subject and most articles being over 10 years ago. The following descriptors were used: riboflavin, pharmacokinetics, biosynthesis, pharmacology, therapeutic use, epidemiology. **Resultados/Discussão:** As the literature is investigated, supplementation with riboflavin in the metabolic orthosis must be associated with arterial hypertension, assisting in decreasing waist circumference, hypertension, hyperlipidemic adjuvants, lowering LDL cholesterol. Increasing cholesterol- HDL and provide an antioxidant framework is important for the body. **Conclusão:** We conclude through this literature review that riboflavin supplementation as an antioxidant enables improvement of organic oxidative effects resulting from the pathology of metabolic syndrome.

KEYWORDS: Riboflavin, oxidative stress, antioxidante, metabolic syndrome, biosynthesis.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por alterações hemodinâmicas e metabólicas relacionadas ao aumento da circunferência abdominal e dos índices glicêmicos em jejum, pela hipertensão arterial, baixos níveis de HDL-colesterol e hipertrigliceridemia. Atualmente, a SM representa a anormalidade metabólica mais comum, estimando a sua prevalência mundial em adultos em torno de 20 a 25% e em regiões brasileiras entre 18 a 30% (ROCHA, 2012). Ela também está relacionada ao maior risco de doenças cardiovasculares em cerca de 2 vezes, e ao aumento estimado da mortalidade geral e cardiovascular em cerca de 1,5 a 2,5 vezes (KAHN, 2005 apud SAAD, 2013, p. 02). É um sério problema enfrentado pela saúde pública, visto que a população brasileira tem seguido a tendência mundial em relação aos hábitos de vida não saudáveis em que o sedentarismo têm-se tornado evidente, bem como mudanças de padrões alimentares, com aumento do consumo de comidas enlatadas, gordurosas e *fast foods*. Em meio às comorbidades da SM necessita-se, portanto, de estudos que auxiliem na melhora do quadro clínico e da qualidade de vida dos pacientes por meio de tratamentos alternativos, como o uso da vitamina riboflavina (B2). Dentre as possíveis funções do composto evidenciado acima, destaca-se a sua função antioxidante que possibilita a diminuição da síntese de espécies

reativas de oxigênio e um melhor controle dos eventos ateroscleróticos.

OBJETIVOS

Entender a fisiopatologia da síndrome metabólica. Descrever o efeito antioxidante da riboflavina. Analisar o efeito da riboflavina na diminuição dos índices de triglicerídeos e eventos aterogênicos relacionados com a síndrome metabólica. Entender a ação da riboflavina nos fatores de risco que contribuem para a síndrome metabólica.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de um levantamento bibliográfico através de artigos indexados nas bases de dados LILACS, SciELO, Google acadêmico e PubMed pelos quais se estabeleceram como critérios de inclusão estudos realizados entre 2001 a 2018, nos idiomas inglês e português por conta da quantidade de artigos publicados sobre o assunto ser pequena e a maioria dos artigos serem de mais de 12 anos atrás. Usou-se os descritores: riboflavina, farmacocinética, biossíntese, farmacologia, uso terapêutico, epidemiologia.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

A riboflavina é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao grupo das vitaminas do complexo B (B2). Pode ser encontrada no leite (uma das primeiras fontes de obtenção), carne, peixe e, principalmente, em vegetais de cor verde-escura (SOUZA et al., 2005). Ela também está envolvida no metabolismo de várias vitaminas do complexo B (como ácido fólico e niacina) e é necessária para o bom funcionamento da Piridoxina - também conhecida como vitamina B6 - participa da cadeia respiratória das células e ajuda no metabolismo das proteínas e dos aminoácidos, sendo importante no metabolismo do triptofano e para a conversão deste em niacina (ROSA, 2014). Os cofatores da riboflavina também são utilizados por enzimas de eritrócitos, como a glutationa redutase que é uma enzima importante pertencente ao sistema de proteção contra as espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas nessas células (SOUZA et al., 2005).

Esta vitamina é de fundamental importância em organismos aeróbios, sendo precursora de importantes coenzimas participantes da cadeia transportadora de elétrons. Quando proveniente da dieta encontra-se na forma das coenzimas Flavina Adenina Dinucleotídeo (FAD) e Flavina Mononucleotídeo (FMN) ligadas a proteínas. Entretanto, quando em seu processo metabólico no estômago, em meio ácido, libera essas coenzimas para serem utilizadas, posteriormente, em reações de oxirredução e energéticas na cadeia respiratória. Estas livres sofrerão a ação de enzimas específicas, presentes no intestino delgado, levando à liberação da riboflavina. A riboflavina liberada pode ser absorvida por

transporte ativo (SOUZA et al., 2005 apud BUZALAF et al., 1998).

Estas coenzimas recebem elétrons advindos da cadeia respiratória e se reduzem, diminuindo a concentração de elétrons livres que seriam prejudiciais ao organismo. Também origina muitas das flavinas que se encontram ligadas a diversas enzimas, as quais atuam na catálise de um grande número de importantes reações como, por exemplo, as relacionadas ao reparo do DNA.

A absorção da Vitamina B2 é feita na porção proximal do duodeno e realizada por meio de uma proteína transportadora responsável pelo processo de absorção deste micronutriente. Ao se ingerir altas doses da vitamina em apenas uma refeição (cerca de 30 mg) ocorre a saturação dessa proteína transportadora, o que impede a absorção. Além disso, o aumento excessivo da riboflavina, que ocasionalmente pode ocorrer no plasma, determina maior taxa de excreção do micronutriente pelo rim junto com a urina. Determinando, assim, baixos riscos relacionados com a superdosagem da vitamina no organismo (POWERS, 2013). Atualmente, a dose recomendada de ingestão de riboflavina varia desde 0,4 mg (na infância) a 1,3 mg/dia para adultos sendo que, para mulheres grávidas, recomenda-se uma dose suplementar de 0,3 mg/dia durante a gestação e 0,5 mg/dia durante o período de lactação, já que estudos mostram que durante o terceiro trimestre de gestação há uma queda progressiva nos níveis de riboflavina (SOUZA et al., 2005 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1974).

Por suas características antioxidantes faz-se importantes análises do seu papel no que se diz respeito às doenças crônicas da atualidade que envolvem processos oxidativos, assim como a síndrome metabólica (SM). Esta, por sua vez, relaciona distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, como glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl, hipertensão arterial: PAS (Pressão Arterial Sistólica) ≥ 130 mmHg e/ou PAD (Pressão Arterial Diastólica) ≥ 85 mmHg, circunferência abdominal ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres, triglicerídeos ≥ 150 mg/dl e HDL-colesterol < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres (GRUNDY et al., 2005).

Assim a SM é caracterizada, não apenas uma doença por si só, mas como um conjunto de fatores de risco de origem metabólica, que têm tendência a se agruparem. Dentre os fatores que contribuem para a síndrome metabólica, o aumento da circunferência abdominal se faz mais presente. A obesidade precede o surgimento de todos os demais componentes para diagnóstico da SM, sendo este o componente mais prevalente, juntamente com a resistência insulínica. O aumento da circunferência abdominal está associado a inúmeras comorbidades, incluindo Diabetes Mellitus tipo II (DM2), dislipidemia e hipertensão. Cada uma delas sozinha já aumenta o estresse oxidativo, resultando em maior consumo de antioxidantes para neutralização das EROs (Espécies Reativas de Oxigênio), como a riboflavina, capazes de reduzir os efeitos danosos às membranas mitocondriais, DNA e acúmulo de elétrons na cadeia respiratória (PINHO et al., 2014).

No caso da SM essas comorbidades ocorrem simultaneamente potencializando o

estresse oxidativo e a inflamação sistêmica (KANO, 2018). A SM aumenta em até 5 vezes o risco de desenvolvimento de DM2. O quadro de hiperglicemia presente no DM2 favorece a auto-oxidação de glicose contribuindo para a excessiva produção de EROs, aumento de produtos de glicação avançada (AGEs) e de glicação de enzimas antioxidantes (KANO, 2018). Portanto, em indivíduos que se enquadram na patogênese da SM, a ingestão de riboflavina iria potencializar os efeitos antioxidantes do organismo, por vias indiretas, por meio de seus cofatores FAD e FMN reduzindo, assim, o estado patológico de oxidação orgânica decorrente do aumento da concentração de glicose em jejum. Ademais, não há estudos que comprovam o efeito da riboflavina com a possível redução dos índices glicêmicos em jejum. Há apenas evidências e estudos (maioria com animais) que comprovam seu papel antioxidante mediante a concentração elevada de glicose, que aumentariam os AGEs e a oxidação de enzimas importantes em processos orgânicos.

Dentre os fatores que contribuem para a piora do quadro clínico da síndrome metabólica, a pressão arterial tem seu importante valor prognóstico. A elevação da pressão arterial é provavelmente o maior agravo à saúde pública nos países desenvolvidos, estando associada às doenças cardiovasculares e ao acidente vascular encefálico (AVE). Sabe-se que a síndrome metabólica duplica o risco de doenças cardiovasculares (DCVs) e que, além disso, indivíduos com SM estão mais propensos a sofrerem acidente vascular cerebral (2-4 vezes mais riscos) e infarto agudo do miocárdio (3-4 vezes mais riscos) independente do histórico familiar ou histórico pessoal prévio de DCVs. Portanto, o aumento da pressão arterial predispõe a aterosclerose (ALBERTI et al., 2009).

Uma das principais causas de mortalidade por doenças cardiovasculares é a aterosclerose, caracterizada por lesões na íntima (ateromas ou placas fibroadiposas) que se projetam para o interior da luz do vaso obstruindo o lúmen vascular e enfraquecendo a camada média. As placas de ateromas são causadas por alterações moleculares induzidas por citocinas, hormônios, fatores de crescimento e EROs. Esta última predispõe a disfunção endotelial, lesões no endotélio vascular e comprometimento da função plaquetária (ALBERTI et al., 2009).

Dessa maneira, estudos têm evidenciado a função da riboflavina no controle da hipertensão arterial e no acidente vascular encefálico. O efeito hipotensor desta vitamina está associado à sua propriedade antioxidante, uma vez que a riboflavina é a precursora do FAD e FMN. Esses cofatores servem como grupos prostéticos de várias enzimas flavoproteínas que catabolizam as reações de oxirredução e funcionam como carreadores de hidrogênio no sistema de transporte mitocondrial de elétrons. Assim, essa ação antioxidante estaria também associada ao decréscimo dos níveis da pressão arterial devido à redução dos radicais livres circulantes. Estes radicais poderiam, posteriormente, contribuir no desenvolvimento do quadro hipertensivo e da disfunção endotelial.

A riboflavina também possui seu efeito na diminuição da concentração de homocisteína que é um aminoácido reconhecido como fator de risco independente para a

hipertensão e doenças associadas (STRAIN et al., 2004). A Hiperhomocisteinemia causa lesões e oxidações no endotélio vascular e pode ser decorrente de idade avançada, insuficiente ingestão de vitamina B12 e folato ou a uma mutação autossômica recessiva.

É o que indica o estudo de Strain et al. (2004) que comprova a relação entre a administração de riboflavina e a redução da concentração plasmática de homocisteína e, conseqüentemente, o risco de doenças cardiovasculares, já que a vitamina atua em enzimas necessárias no metabolismo da homocisteína. Ademais, além do uso exclusivo da riboflavina, estudos comprovam a sua função quando ingerida num complexo vitamínico (B2, B6 e folato). No estudo de Jacques et al. (2001) o grupo suplementado com o complexo vitamínico obteve uma redução nos níveis da homocisteína em 18% em relação ao grupo controle, embora não possamos afirmar que esse benefício tenha sido apenas da riboflavina, mas sim de uma associação de antioxidantes. Portanto, ambos os estudos obtiveram efeitos na redução dos níveis de homocisteína plasmática que confirma o efeito hipotensor desta vitamina, mesmo que a maioria dos estudos sejam realizados em modelos experimentais.

Os cofatores da riboflavina também são requeridos no metabolismo da niacina. “Niacina ou ácido nicotínico é uma vitamina solúvel com propriedades hipolipemiantes capaz de reduzir os níveis de triglicérides (20% - 50%), LDL (5% - 25%), e aumentar HDL (15% - 35%)” (SANTOS, 2005, p. 17). A niacina parece reduzir a mobilização de ácidos graxos livres dos adipócitos, agindo em receptores específicos, diminuindo a formação de lipoproteínas ricas em triglicérides pelo fígado. O uso de riboflavina em pacientes com aumento de triglicérides, como os que se enquadram na síndrome metabólica, por via indireta, iria diminuir os índices de lipídeos circulantes e ainda, como função da niacina, aumentar os índices de colesterol HDL que possui efeito protetor nos processos cardiovasculares e que, na síndrome metabólica, está com a sua concentração reduzida.

Em relação a concentração lipídica na síndrome metabólica a riboflavina, em sua forma de coenzima, participa diretamente das reações de oxirredução como carregadores de elétrons. Entre elas torna-se notável a sua participação na metabolização de lipídeos (beta oxidação de ácidos graxos), visto que em pacientes com deficiência no consumo deste determinado micronutriente há problemas em seus processos de lipólise (SOUZA et al., 2005). Desse modo, a deficiência na metabolização lipídica determina aumento do acúmulo de gordura na região visceral, aumento da medida da circunferência abdominal e, conseqüentemente, um agravamento no quadro da SM. De certa forma ao se impedir o processo de peroxidação lipídica, diminui-se o processo de aterosclerose, desse modo os vasos sanguíneos periféricos tornam-se menos rígidos, o que contribui para a regulação da pressão arterial, impedindo a hipertensão arterial sistêmica (SILVA et al., 2011).

Em relação a defesa antioxidante eritrocitária, a riboflavina é utilizada para a formação da glutathione (GSH, L-γ-glutamil-L-cistienilglicina), que é um tripeptídeo que funciona como um agente antioxidante importante no organismo no combate de espécies

reativas de oxigênio (JORDÃO JÚNIOR et al., 1998). Entre suas funções observa-se a proteção contra a peroxidação lipídica que pode ocorrer em três processos. Entre as funções do GSH, na proteção contra a peroxidação lipídica, lembramos que podem ocorrer três reações. Primeiro, o GSH é usado como substrato pela glutathione peroxidase, na eliminação de peróxidos. Segundo, o GSH reduz a forma oxidada da vitamina C, que assim pode atuar, mantendo a vitamina E na sua forma reduzida e funcional. Finalmente, o GSH pode, através da glutathione-S-transferase, detoxificar aldeídos reativos (como o malonil aldeído) que são gerados durante a peroxidação lipídica. (JORDÃO JÚNIOR, et al., 1998 p. 439-40).

CONCLUSÃO

Concluimos através desta revisão bibliográfica que a suplementação da riboflavina como um antioxidante possibilita melhora dos efeitos oxidativos orgânicos decorrente da patologia da síndrome metabólica. Destaca-se as suas principais funções nos fatores de risco da síndrome metabólica. Esta, por sua vez, tem efeitos importantes, como mencionado no decorrer do artigo, na redução da pressão arterial e, conseqüentemente, nos danos oxidativos decorrentes de estresse endotelial desta patologia. Ademais, os efeitos cardiovasculares podem ser reduzidos na síndrome metabólica, por conta da redução, por via do metabolismo da niacina, do LDL-colesterol e aumento da concentração de HDL-colesterol, que possui seu efeito anti-aterogênico. Percebe-se, também, que em pacientes com a fisiopatologia da síndrome metabólica, a riboflavina possui seu papel na redução da medida de circunferência abdominal, sendo este o principal fator que estimula manifestações aterogênicas e anti-inflamatórias no organismo, por conta do acúmulo de gordura e triglicerídeos corporais.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

Buzalaf, M. A. R.; Taga, E. M.; Granjeiro, J. M.; Ferreira C. V.; Lourenção, V. A.; Ortega, M. M.; Poletto, D. W.; Aoyama, H.; Exp. Lung Res. 1998, 24, 269. 7.

GRUNDY, Scott M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

JACQUES, Paul F. et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 73, n. 3, p. 613-621, 2001.

JORDÃO JÚNIOR, Alceu Afonso Jordão et al. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 31, n. 3, p. 434-449, 1998.

KAHN R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2005.

KANO, Hugo Tadashi. Participação tio-redox no curso da Síndrome Metabólica de participantes de programa para mudança do estilo de vida. 2018.

PINHO, Priscila Matos de et al. Síndrome metabólica e sua relação com escores de risco cardiovascular em adultos com doenças crônicas não transmissíveis. **Revista Sociedade Brasileira Clínica Médica**, v. 12, n. 1, p. 22-30, 2014.

POWERS, Hilary J. Riboflavin (vitamin B-2) and health. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 6, p. 1352-1360, 2003.

ROCHA, Evangelista. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 31, n. 10, p. 637-639, 2012.

ROSA, Ronaldo Fernandes. Suplementação mineral e vitamínica em doenças crônicas e de convalescença. **J. bras. med**, v. 102, n. 1, 2014.

SAAD, Maria Auxiliadora Nogueira et al. Prevalência de síndrome metabólica em idosos e concordância entre quatro critérios diagnósticos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 102, n. 3, p. 2639, 2014.

SANTOS, Raul D. Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, 2005.

SILVA, Danielle; CERCHIARO, Giselle; HONÓRIO, Káthia M. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Quim. Nova**, v. 34, n. 2, p. 300-305, 2011.

SOUZA, Ana Carolina Santos de et al. Riboflavina: uma vitamina multifuncional. **Química Nova**, 2005.

STRAIN, J. J. et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, n. 4, p. 597-603, 2004.

World Health Organization; WHO handbook on human nutritional requirements, 1974, Monograph series 61, Geneva.

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA VIDEOENDOSCÓPICA DA URETROTOMIA INTERNA CLÁSSICA COM FACA FRIA E DA URETROTOMIA INTERNA COM HO: YAG LASER NO TRATAMENTO DE ESTENOSE DA ANASTOMOSE VESICO-URETRAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL RETROPÚBICA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 22/11/2021

Henrique Donizetti Bianchi Florindo

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8334486199324293>

André Guilherme Lagreca da Costa Cavalcanti

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8282675784576997>

Irineu Rubinstein

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/0775341927126044>

RESUMO: INTRODUÇÃO: Estenose da anastomose vesico-uretral (EAV) é uma complicação relacionada ao procedimento de prostatectomia radical retropúbica (PRR). Sugere-se que seu tratamento com Ho:YAG laser é um método favorável. A literatura carece de dados para sustentar suas vantagens e estudos que avaliam as modalidades endoscópicas baseiam-se em coortes pequenos não randomizados. Objetivamos comparar a eficácia das técnicas de uretrotomia interna (UI) com faca fria de Sachse vs. UI com Ho:YAG laser a longo prazo para tratamento da EAV

pós PRR. **METODOLOGIA:** Estudo prospectivo randomizado (1:1) de 30 pacientes portadores de EAV pós PRR (IPSS >20, fluxo máximo <10mL/s, confirmado com uretroscopia) virgens de tratamento da EAV, divididos em grupos 1 (UI com faca fria) e 2 (UI com Ho:YAG laser), avaliados com 1, 3, 6, 9 e 12 meses. Sucesso do manejo endoscópico definido como nenhuma evidência de EAV <20F durante *follow-up*. Uretrocistoscopia (20F) foi realizada em todos os pacientes ao final de 12 meses. Os pacientes com sintomas de reestenose comprovados por uretrocistoscopia foram tratados com dilatação uretral guiada com dilatadores progressivos até 20F e efetividade da dilatação confirmada por nova uretrocistoscopia. **RESULTADOS:** Houve menor necessidade de reintervenções para patência uretral nos pacientes tratados com Ho:YAG laser (grupo 2: 0,0533 vs. grupo 1: 0,3066, p-valor<0,01). O grupo 2 apresentou menor dor pós-operatória (p-valor<0,01). Não houve casos de incontinência urinária “de novo”. O sucesso funcional das intervenções pode ser acompanhado com melhora das taxas de fluxo máximo, resíduo pós-miccional e pontuação do questionário de qualidade de vida e IPSS nos dois grupos (p-valor<0,01). Todos os parâmetros foram melhores no grupo 2. **CONCLUSÃO:** A UI com Ho:YAG laser é um tratamento minimamente invasivo seguro, de baixa morbidade, efetivo para abordagem da EAV e tem maior eficácia quando comparado a UI com faca fria para tratamento da EAV de mesma etiologia. **PALAVRAS-CHAVE:** Estenose de anastomose vesico-uretral, estenose de uretra, estenose de colo vesical, uretrotomia interna, Ho: YAG laser.

COMPARATIVE STUDY OF VIDEOENDOSCOPIC EFFICACY OF CLASSIC INTERNAL URETHROTOMY WITH COLD KNIFE AND INTERNAL URETHROTOMY WITH HO: YAG LASER IN THE TREATMENT OF VESICourethRAL STRICTURES IN PATIENTS SUBMITTED TO RETROPUBLIC RADICAL PROSTATECTOMY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Vesicourethral anastomosis stricture (VAS) is a complication related to the retropubic radical prostatectomy (RPR) procedure. It is suggested that Ho:YAG laser treatment is a favorable method. The literature lacks data to support its advantages, and studies evaluating endoscopic modalities are based on small non-randomized cohorts. We aimed to compare the effectiveness of internal urethrotomy (IU) techniques with cold knife vs. IU with Ho:YAG laser for treatment of VAS after RPR for a long-term. **METHODOLOGY:** Prospective randomized study (1:1) of 30 patients with VAS after RRP (IPSS >20, maximum flow <10mL/s, confirmed with urethroscopy) naive of VAS treatment, divided into groups 1 (IU with cold knife) and 2 (IU with Ho:YAG laser), evaluated at 1, 3, 6, 9, and 12 months. Success of endoscopic management defined as no evidence of VAS <20F during follow-up. Urethrocystoscopy (20F) was performed in all patients at the end of 12 months. Patients with symptoms of restenosis confirmed by urethrocystoscopy were treated with guided urethral dilation with progressive dilators up to 20F and the effectiveness of the dilation confirmed by a new urethrocystoscopy. **RESULTS:** There was less need for reinterventions for urethral patency in patients treated with Ho:YAG laser (group 2: 0.0533 vs. group 1: 0.3066, p-value<0.01). Group 2 had less postoperative pain (p-value<0.01). There were no cases of “de novo” urinary incontinence. The functional success of the interventions can be accompanied by improvement in maximum flow rates, post-void residual, and scores on the quality of life questionnaire and IPSS in both groups (p-value<0.01). All parameters were better in group 2. **CONCLUSION:** Ho:YAG laser UI is a safe, low-morbidity, minimally invasive treatment, effective for approaching VAS and has greater efficacy when compared to UI with cold knife for treating VAS of same etiology. **KEYWORDS:** Vesicourethral anastomotic strictures, urethral stricture, bladder neck stricture, internal urethrotomy, Ho: YAG laser.

1 | INTRODUÇÃO

A estenose de uretra masculina é caracterizada por um processo fibrótico, o qual leva à formação de um tecido de baixa complacência, associado à diminuição do calibre da luz do órgão (ANGERMEIER, *et al.* 2006). HEYNS e MARAIS (2002) demonstraram uma correlação negativa entre o diâmetro uretral, o escore de sintomas urinários da *American Urological Association* (AUA) e o fluxo urinário máximo. Essas alterações podem levar a um impacto significativo no padrão miccional dos pacientes e a um grave comprometimento em sua qualidade de vida.

A avaliação de um homem adulto com estenose uretral envolve o estudo da uretra e do corpo esponjoso, ao se procurar definir a localização, o comprimento, além do comprometimento do tecido esponjoso (profundidade e densidade da espongiofibrose). Toda a uretra, distal e proximal à estenose, deve ser avaliada antes da realização de

qualquer tratamento, endoscópico ou por cirurgia aberta. Esta avaliação pode incluir o uso da uretografia retrógrada, uretrocistoscopia, ultrassonografia ou ressonância magnética (MILFONT e FORTES, 2012).

O câncer de próstata é um dos cânceres mais comuns em homens. Desde a introdução do antígeno prostático específico (PSA) e estratégias melhoradas de biópsia da próstata, a incidência do câncer de próstata confinado ao órgão detectada precocemente em pacientes cada vez mais jovens aumentou (HAN, *et al.*, 2001). Consequentemente, a quantidade de cânceres de próstata tratados cirurgicamente também cresceu e a prostatectomia radical (PR) configurou-se como o principal tratamento para câncer de próstata localizado (LAGERVELD, *et al.*, 2005).

As complicações pós-operatórias da PR e os efeitos colaterais, como a incontinência urinária e a perda de função erétil, são bem conhecidos e freqüentemente relatados na literatura. No entanto, a próxima complicação mais comum é a estenose da anastomose vesico-uretral (EAV) (STANFORD, *et al.*, 2000; BENOIT, *et al.*, 2000; BEGG, *et al.*, 2002; KURAL, *et al.*, 2000). Apesar dos avanços na técnica cirúrgica, como a implementação da cirurgia robótica assistida, a EAV continua a ser uma complicação significativa relacionada ao procedimento, com uma incidência que varia entre 1-30% (GIANNARINI, *et al.*, 2007; ELTAHAWY, *et al.*, 2008; CHIOU, *et al.*, 1996; REDSHAW, *et al.*, 2014; VANNI, *et al.*, 2011). Estas estenoses tendem a ter uma alta incidência de recorrência e podem apresentar relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes (LABOSSIÈRE, *et al.*, 2016).

Múltiplos fatores relacionados ao paciente e ao procedimento foram atribuídos à ocorrência de EAV pós PR: idade avançada, radioterapia, aumento do índice de massa corporal, experiência do cirurgião, hematoma pós-operatório ou extravazamento urinário, maior estágio patológico do tumor, ressecção transuretral prévia da glândula prostática e história de tabagismo (SANDHU, *et al.*, 2001; WANG, *et al.*, 2011; GILLITZER, *et al.*, 2009; BORBOROGLU, *et al.*, 2000; PARK, *et al.*, 2001). Várias opções de tratamento da EAV, como dilatação, incisão endoscópica com faca fria, incisão ou ressecção endoscópica de eletrocautério e auto-cateterização intermitente são comumente usadas. Sugere-se que o tratamento das estenoses uretrais usando o *Holmium: Yttrium-Aluminium-Garnet* (Ho: YAG) laser é um método favorável (LAGERVELD, *et al.*, 2005; KURAL, *et al.*, 2000).

A utilização do Ho: YAG laser para a uretrotomia interna (UI) oferece vantagens teóricas: energia de alta intensidade e focada que pode cortar e vaporizar o tecido fibrótico com mínima lesão ao tecido sadio. A literatura carece de dados que suportem as vantagens desta fonte de energia sobre a uretrotomia clássica com faca fria, principalmente quando nos referimos a resultados a longo prazo (MILFONT e FORTES, 2012). DOGRA e NABI (2002) descreveram bons resultados na uretrotomia para estenoses de uretra traumática em observações a longo prazo em 65 pacientes utilizando o Neodymium-doped: *Yttrium-Aluminium-Garnet* (Nd: YAG) laser. O Ho: YAG laser emite luz num comprimento de onda de 2100 nm de forma pulsada. É quase completamente absorvido pela água; logo, a

penetração tecidual é mínima, estimada em 5 mm (NARDI, *et al.*, 2013), o que permite menos lesão térmica em tecidos vizinhos. Portanto, o efeito sobre o tecido circundante e a possibilidade de induzir formações de tecido cicatricial no pós-operatório é muito baixa. Por causa dessa alta absorção pela água, o feixe de laser imediatamente vaporiza os tecidos produzindo uma pequena bolha de cavitação. O vapor de água absorve 10000 vezes menos energia de laser de Ho: YAG do que a água em estado líquido, então, o feixe avança em direção ao tecido.

BADER *et al.* (2010), em revisão sobre o uso do Ho: YAG laser para tratamento de EAV pós PR, verificaram que o papel da aplicação do laser permanece incerto e que apenas descrições esporádicas estão disponíveis (Tabela 1).

Estudo	Número de pacientes	Configurações do Ho: YAG laser	Procedimento adicional	Resultado
ELTAHAWY, <i>et al.</i> (2008)	24	Endoscópio: 7,5F Fibra: 550mm Ajuste do laser: 12W	Instilação de 2mL/40mg/mL de triacínolona	<i>Follow-up:</i> 24 meses (6 – 72) 19 pacientes: colo vesical aberto 5 pacientes: procedimentos secundários
LAGERVELD, <i>et al.</i> (2005)	10	Endoscópio: 17F Fibra: 365mm Ajuste do laser: 1,0J/10Hz 10W 2,0J/20Hz 40W	Não	<i>Follow-up:</i> 18 meses (2 – 29) Todos os pacientes apresentaram padrão de fluxo melhorado, nenhum segundo procedimento
HAYASHI, <i>et al.</i> (2005)	3	Endoscópio: 26F Fibra: indeterminada Ajuste do laser: 1,8J/20Hz 36W 2,0J/25Hz 50W	Não	<i>Follow-up:</i> 11 a 37 meses, sem procedimentos secundários

Tabela 1. Revisão da literatura sobre o manejo de estenoses de anastomose vesico-uretral pós prostatectomia radical com aplicação do Ho: YAG laser (BADER, *et al.*, 2010)

É importante considerar que para o manejo de estenoses de uretra inferiores a 20 mm, característica que oferece à UI os melhores resultados, podemos utilizar a uretroplastia anastomótica. Este procedimento cirúrgico, quando adequadamente utilizado e executado pode oferecer excelentes resultados em longo prazo. Dessa forma, devemos considerar que a cirurgia aberta deve ser o procedimento de escolha para a falha inicial da uretrotomia ou ainda para pacientes onde as características da estenose que não nos permitiram os melhores resultados possíveis com os procedimentos endoscópicos.

A UI também foi proposta em casos de estenose de uretra posterior pós-traumática mesmo na presença de obliteração completa da luz uretral (*core through optical urethrotomy*). A maioria dos estudos utilizava um grupo limitado de pacientes com acompanhamento curto. Os resultados do procedimento serão mais favoráveis em estenoses curtas e não complicadas (GOEL, *et al.*, 1997).

A UI apresenta um importante papel no instrumental urológico para o manejo de estenoses de uretra. Este procedimento envolve a realização de uma incisão uretral na área estenosada, na posição de 12 horas, realizada por visão endoscópica direta. Esta incisão, realizada com uma faca fria para uretrotomia, deve ser profunda e contemplar toda a espessura do tecido fibrótico. Apesar de a incisão ser classicamente realizada às 12 horas, alguns especialistas no assunto descrevem a sua realização em outras posições, como às 6 horas ou por múltiplas incisões radiais (ANGERMEIER, *et al.*, 2006). Particularmente, a utilização de cinco incisões: 12, 2, 5, 7 e 10 horas é a de eleição. Porém, deve-se considerar que não há evidências científicas que suportem diferenças nos resultados (MILFONT e FORTES, 2012).

O reconhecimento das corretas indicações da UI é fundamental para potencializar sua eficácia: estenoses curtas da uretra bulbar e de colo vesical (inferiores a 2,0 cm). As áreas de estenoses maiores que 2,0 cm ou estenoses recidivadas estão associadas a resultados bastante limitados com o uso desta técnica (MILFONT e FORTES, 2012). A incidência de acidentes intraoperatórios e complicações são pequenas, quando realizada por urologistas e quando se obedece aos princípios consagrados para as cirurgias endourológicas. Não se relacionam às técnicas propostas complicações maiores, como aquelas que podem colocar em risco a vida do doente. Complicações menores ocorrem com pequenas incidências, e a maioria delas não tem significado clínico.

Nossa compreensão de como administrar eficazmente a EAV após a PR é limitada por uma escassez de estudos na literatura. Além disso, as eficácias descritas das modalidades endoscópicas na literatura atual são baseadas em estudos com pequenos tamanhos de amostra examinando uma única modalidade de tratamento (GIANNARINI, *et al.*, 2007; ELTAHAWY, *et al.*, 2008; CHIOU, *et al.*, 1996; REDSHAW, *et al.*, 2014; VANNI, *et al.*, 2011; RAMCHANDANI, *et al.*, 1994; YURKANIN, *et al.*, 2001; DALKIN, 1996; GEARY, *et al.*, 1995; HAYASHI, *et al.*, 2005). Faltam estudos que comparem diretamente as taxas de sucesso das várias modalidades endoscópicas (LABOSSIERE, *et al.*, 2016).

O objetivo ao avaliar pacientes com estenose de uretra é reduzir, tanto quanto possível, qualquer atraso no diagnóstico e tratamento, a fim de se evitar complicações inerentes da obstrução das vias urinárias inferiores (retenção urinária aguda, infecções urinárias de repetição, lesão do trato urinário superior secundária a obstrução infra-vesical ou litíase vesical).

A importância do diagnóstico da estenose de uretra deriva de sua necessidade para a determinação do melhor tratamento proposto, e a UI videoendoscópica é um método seguro, pois permite o manejo de estenoses de uretra de forma menos traumática e mais eficaz quando comparado a outras linhas de tratamento, além de apresentar poucas complicações: baixas taxas de sangramento, pouco extravasamento de líquido ou sangue para o tecido esponjoso que pode aumentar a espongiofibrose (MILFONT e FORTES, 2012) e múltiplas vantagens como: ser realizado sob anestesia local visto sua boa tolerância

pelo paciente, tempo curto de permanência hospitalar (*dayclinic*), de forma minimamente invasiva, por via endoscópica, e tecnicamente simples. A precisão e a baixa morbidade da técnica justificam sua ampla utilização no instrumental urológico para o manejo de estenoses uretrais.

2 | OBJETIVOS

- Realizar um estudo prospectivo para comparação da eficácia das técnicas de uretrotomia interna clássica com faca fria de Sachse e uretrotomia interna com Ho: YAG laser a médio e longo prazo para tratamento de estenose de anastomose vesico-uretral pós prostatectomia radical retropúbica de pacientes que não tenham recebido intervenção ou tratamento prévios para a estenose de uretra
- Avaliar as técnicas segundo comparação dos parâmetros: fluxo máximo, resíduo pós-miccional, volume urinado, questionários de IPSS (*International Prostate Symptom Score*) e de qualidade de vida, tempo cirúrgico, escala de dor e proporções de retratamento para manutenção da patência da uretra pós uretrotomia

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo, aspectos éticos e critérios de inclusão e exclusão

Estudo prospectivo, randomizado (1:1), controlado, de 30 pacientes portadores de estenose da anastomose vesico-uretral (EAV) pós prostatectomia radical retropúbica (PRR), os quais receberam intervenção mediante uretrotomia interna clássica com faca fria de Sachse ou uretrotomia interna com Ho: YAG laser, no período de março de 2014 a setembro de 2016, sem intervenção ou tratamento prévios para a estenose de uretra.

O estudo foi submetido a análise para aprovação e ajuste metodológico pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 8108117.9.0000.5258.

Pacientes ou familiares receberam um termo de consentimento livre e esclarecido, onde assinaram concordância ou não quanto à participação no estudo. Todos os pacientes foram orientados verbalmente e por escrito sobre o protocolo do estudo durante a consulta médica e somente permaneceram no estudo aqueles que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Constituíram critérios de inclusão: pacientes bem esclarecidos quanto a sua patologia e quanto aos objetivos do estudo, após assinatura do TCLE, portadores de EAV pós PRR, bem documentada por uretoscopia, que não tenham recebido intervenção ou tratamento prévios para a estenose de uretra, com doença de base controlada (pacientes com pelo

menos um ano de pós operatório de PRR, sem necessidade de tratamento adjuvante - hormonioterapia, quimioterapia ou radioterapia), maiores de 45 anos e com até 85 anos de idade, com estenose única de até 2,0 cm localizada na anastomose vesico-uretral.

Constituíram critérios de exclusão: pacientes que não assinaram o TCLE, portadores de câncer de próstata em atividade, ou com necessidade de terapia adjuvante (hormonioterapia, quimioterapia ou radioterapia), pacientes diabéticos ou tabagistas, portadores de doenças do colágeno, pacientes que tenham recebido intervenção para tratamento da estenose de uretra posteriormente ao estudo (sondagem vesical de demora, dilatações uretrais, UI prévia à seleção para o estudo, uretroplastia prévia, *stents* uretrais ou cistostomia abdominal), estenoses com mais de 2,0 cm de comprimento ou mais do que um ponto de estenose identificado por algum procedimento diagnóstico, pacientes com idade inferior a 45 anos ou com mais de 85 anos de idade no momento do diagnóstico da estenose de uretra, e pacientes com infecção do trato urinário. Com relação à história clínica, não participaram do estudo pacientes com: disfunções neurológicas da bexiga (doenças neurológicas), sintomas do trato urinário induzidos por fármacos, doenças cardíacas com poliúria noturna e doenças penianas (fimose, estenose de meato).

3.2 Características da amostra e instrumentos utilizados

Os pacientes do estudo eram portadores de EAV pós PRR, foram operados na mesma instituição e apresentavam no mínimo um ano de pós-operatório no momento do diagnóstico da EAV, apresentavam câncer de próstata controlado, diagnóstico de adenocarcinoma de próstata estágio T2a até T2c, de baixo risco ou risco intermediário, escore patológico de Gleason ≤ 7 . Pacientes com câncer de próstata de alto risco, suspeita de recorrência local do câncer de próstata ou com necessidade de quaisquer terapias adjuvantes não foram incluídos no estudo. Em todos os casos, o diagnóstico de EAV foi confirmado com uretoscopia (uretrocistoscópio rígido 20F).

Na técnica de PRR padronizada na instituição a base prostática é dissecada com tentativa de preservação do colo vesical. A mucosa vesical é evertida com sutura interrompida de fio de catégute simples 0000. Quando necessário, é realizada redução do diâmetro da abertura vesical em “raquete” na face dorsal para 1,5 cm diâmetro. Para a anastomose uretrovesical, utiliza-se quatro pontos às 2, 5, 7 e 10 horas, com fio de poliglactina 000, sobre um cateter de 20F. A sonda vesical é rotineiramente mantida sem tração, por 14 dias em todos os pacientes, sem realização de uretrocistografia de controle. Antibióticos profiláticos são usados rotineiramente e o espaço peri-vesical é drenado com *penrose* número 2.

Todos os pacientes submetidos a UI clássica com faca fria ou UI com Ho: YAG laser para tratamento da EAV que participaram do estudo foram operados na mesma instituição pelo mesmo urologista e foram acompanhados no pós-operatório também por esse mesmo profissional, com avaliações ambulatoriais após o procedimento com um, três, seis, nove e

doze meses de pós-operatório.

No período de março de 2014 a setembro de 2016, 30 pacientes que contemplaram os critérios de inclusão e exclusão, portadores de EAV pós PRR foram randomizados (1:1) em dois grupos e avaliados prospectivamente após intervenção endourológica mediante UI clássica com faca fria de Sachse ou UI com Ho: YAG laser:

- Grupo 1: 15 pacientes submetidos a UI clássica com faca fria de Sachse
- Grupo 2: 15 pacientes submetidos a UI com Ho: YAG laser

Após randomização, ambos os grupos preencheram no pré-operatório um questionário padronizado para avaliação do escore de sintomas urinários da *American Urological Association* – questionário de IPSS (*International Prostate Symptom Score*) e de qualidade de vida (grau de satisfação e impacto na qualidade de vida) – e receberam as seguintes intervenções (nessa ordem e no mesmo dia de avaliação): (1) urofluxometria não invasiva, (2) ultrassonografia transabdominal da pelve masculina com medida do resíduo pós-miccional; e (3) uretroscopia.

Foram avaliados com essas intervenções os parâmetros:

- Fluxo máximo (Qmax, mL/s), considerado alterado quando $Q_{max} < 10$ mL/s e normal quando $Q_{max} > 10$ mL/s
- Volume urinado (V. urinado, mL)
- Resíduo pós-miccional (RPM, mL)
- Avaliação da severidade sintomas urinários pelo questionário de IPSS
- Questionário para avaliação da qualidade de vida (QOL; grau de satisfação e impacto na qualidade de vida), representado nesse sistema de classificação pela pontuação entre 0 e 5 (escore 0: excelente; e escore 5: péssimo)
- Uretroscopia para confirmação do diagnóstico da EAV e estimativa da extensão da estenose

Após intervenção (UI com faca fria ou UI com Ho: YAG laser), esses pacientes foram avaliados segundo os mesmos parâmetros do pré-operatório e os seguintes novos parâmetros: segundo tempo cirúrgico, escala de dor pós-operatória e número de retratamentos para manutenção da patência da uretra pós UI. O tempo de *follow-up* de cada indivíduo foi de 12 meses, sendo esses pacientes avaliados nos meses um, três, seis, nove e doze pós UI.

O sucesso do manejo endoscópico foi definido como nenhuma evidência de estenose recorrente < 20F nos exames de acompanhamento, com verificação mediante questionário de IPSS e medida do Qmax. O RPM e o volume urinado foram acompanhados, mas não foram considerados para definição de sucesso do manejo endoscópico. A uretrocistoscopia (uretrocistoscópio rígido 20F) foi realizada rotineiramente em todos os pacientes no final de 12 meses de *follow-up*, independente dos sintomas apresentados, questionário de IPSS,

urofluxometria ou achados uretrocistoscópicos iniciais.

Os pacientes que apresentaram sintomas de estenose recorrente nas avaliações pós UI, com IPSS moderado ou severo e urofluxometria com $Q_{max} < 10$ mL/s, foram submetidos a uretrocopia sob anestesia local (lidocaína gel intra-uretral) com uretrocistoscópio rígido 20F até o ponto da estenose previamente tratada com UI e sem transpor esse local. Uma vez diagnosticada EAV recidivada, esses pacientes eram tratados mediante dilatação uretral sobre um fio guia passado sob visão direta pela área estenosada (dilatadores uretrais com diâmetros progressivos de 6F, 8F, 10F, 12F, 14F, 16F, 18F e 20F), com efetividade da dilatação confirmada mediante nova uretrocopia (20F).

A interpretação da escala de dor foi realizada mediante questionário com pontuação de 0 a 10 (nenhuma dor: 0, dor leve: 1 a 3, dor moderada: 4 a 6, dor forte: 7 a 9, pior dor: 10). O questionário era aplicado imediatamente após o término do procedimento de UI.

O tempo cirúrgico foi definido como aquele desde o início da anestesia (instilação de lidocaína gel pela uretra) até a passagem de sonda vesical de demora após o término da UI.

Os pacientes foram operados em regime de hospital-dia (*dayclinic*) e permaneceram internados até o término do procedimento. Todos os pacientes receberam dose única de antibiótico profilático trinta minutos antes do procedimento endourológico (Ceftriaxone 1 grama endovenoso).

Estipulou-se um jejum pré-operatório de oito horas para sólidos e de duas horas para líquidos claros (caso houvesse necessidade de mudança de protocolo de intervenção com sedação do paciente).

Todas as UI (faca fria ou laser), uretrocistoscopias, dilatações e urofluxometrias foram realizadas pelo mesmo urologista. Antes de quaisquer intervenções, os pacientes apresentavam exames sumários de urina e urocultura, a fim de se descartar infecção do trato urinário (ITU).

As contraindicações formais a uretrocopia e urofluxometria são pacientes em vigência de ITU não tratada, coagulopatia não compensada, impossibilidade de manutenção do paciente em posição de litotomia ou ortostatismo. Pacientes deste seguimento receberam os cuidados adequados e compensação clínica antes de serem submetidos ao tratamento proposto. Programou-se que pacientes que não tolerassem a posição cirúrgica recomendada para o procedimento seriam excluídos do estudo e outra forma de avaliação complementar lhes seria oferecida, porém, este evento não ocorreu.

Os procedimentos de uretrocopia e UI foram realizados com equipamento da marca Karl Storz® e ótica rígida de 30°, uretrocistoscópio rígido 20F e uretrótomo 21F. As urofluxometrias foram realizadas por transdutor de peso, com aparelho de urofluxometria da marca Dynamed®. As UI com laser foram realizadas com o equipamento de laser de Ho: YAG da marca Dornier MedTech, modelo Dormier Medilas H 20 Holmium Laser.

As urofluxometrias foram realizadas com o paciente em ortostatismo.

As uretrocistoscopias diagnósticas foram realizadas em caráter ambulatorial, com o paciente em posição de litotomia, após assepsia e antisepsia adequadas e anestesia local com instilação de 20 mL de lidocaína gel intra-uretral (um tempo de espera de cinco minutos era realizado para maximizar o efeito anestésico local). O uretrocistoscópio rígido 20F era introduzido através da uretra do paciente, para realização de uretoscopia até o ponto da EAV. Em caso de observação de estenose de uretra, esta não era tratada no momento do diagnóstico e posterior tratamento era oferecido ao paciente de acordo com sua randomização entre os grupos 1 e 2.

As UI clássicas com faca fria de Sachse foram realizadas com o paciente em posição de litotomia, após cinco minutos de anestesia local mediante instilação de 20 mL de lidocaína gel pela uretra. Realizava-se primeiramente uretoscopia com uretrocistoscópio rígido 20F até o local da EAV, sem transpassar a área estenosada. O procedimento de UI era realizado mediante uso de um uretrótomo 21F com um fio guia hidrofílico introduzido no canal de trabalho do uretrótomo sob visão direta, transpassando a EAV até a bexiga, seguido de incisões a frio às 12 horas, às 5 e às 7 horas. Padronizou-se que a abertura seria feita até que se obtivesse um lúmen uretral que permitisse a passagem de um uretrocistoscópio 20F. Ao final do procedimento, um uretrocistoscópio 20F era passado até a bexiga e uma cistoscopia era realizada, com os orifícios ureterais sendo obrigatoriamente identificados. Um cateter de Foley 20F transuretral era deixado por 03 dias. Os pacientes não recebiam antibióticos adicionais aos prescritos antes do procedimento.

As UI com Ho: YAG laser foram realizadas com o paciente em posição de litotomia, após anestesia local com instilação de 20 mL de lidocaína gel pela uretra e após cinco minutos da instilação. Realizava-se primeiramente uretoscopia com uretrocistoscópio rígido 20F até o local da EAV, sem transpassar a área estenosada. O procedimento de UI era realizado mediante uso de um uretrótomo 21F com um fio guia hidrofílico introduzido no canal de trabalho do uretrótomo sob visão direta, transpassando a EAV até a bexiga. Um cateter ureteral era passado pelo canal de trabalho do uretrótomo e por dentro desde cateter era alocada uma fibra laser de ponta final de 550 mm. O Ho: YAG laser era utilizado em uma configuração de 2000 mJ com uma frequência de 10 Hz (potência de 20 W). Uma incisão profunda era feita na posição das 12 horas no tecido cicatricial do local acometido. Essa incisão em geral era suficiente para abrir o lúmen uretral. Em seguida, o restante do tecido cicatricial era vaporizado com o laser, ao ser removido em sua totalidade entre as posições de 3 horas e 9 horas, até se alcançar tecido circundante bem vascularizado. O tecido cicatricial era ressecado posteriormente até se contornar toda a circunferência estenosada na anastomose vesico-uretral (abertura radial), a fim de se garantir desimpedimentos para o fluxo da urina. Padronizou-se que a ressecção seria feita até que se obtivesse um lúmen uretral que permitisse a passagem de um uretrocistoscópio 20F. Ao final do procedimento, um uretrocistoscópio 20F era passado até a bexiga e uma cistoscopia era realizada, com os orifícios ureterais sendo obrigatoriamente identificados.

Um cateter de Foley 20F transuretral era deixado por 03 dias. Os pacientes não recebiam antibióticos adicionais aos prescritos antes do procedimento.

Os pacientes que apresentaram sintomas de recidiva da estenose nas avaliações pós UI (IPSS moderado ou severo ou urofluxometria com $Q_{max} < 10$ mL/s) foram submetidos a uretrocopia sob anestesia local (lidocaína gel intra-uretral) com uretrocistoscópio rígido 20F até o ponto da estenose previamente tratada com UI e sem transpor esse local. Uma vez diagnosticada EAV recidivada, esses pacientes eram tratados mediante dilatação uretral sobre um fio guia passado sob visão direta pela área estenosada (dilatadores uretrais sequenciais avançados sobre um fio guia, com diâmetros progressivos de 6F, 8F, 10F, 12F, 14F, 16F, 18F e 20F), com efetividade da dilatação confirmada mediante nova uretrocopia (20F). Esses pacientes recebiam dose única de antibiótico após o procedimento e não eram mantidos com cateteres uretrais após a dilatação.

3.3 Análise dos dados

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas). A variável fluxo máximo (Q_{max}) foi categorizada em alterado (<10 mL/s) e normal (>10 mL/s) e o escore obtido pelo questionário de IPSS categorizado em leve (0 – 7), moderado (8 – 19) e severo (20 – 35). Posteriormente, as categorias moderado e severo foram agrupadas para que fosse possível proceder com as análises de comparação (CONOVER, 1980).

As comparações dos tratamentos em relação ao tempo cirúrgico, escala de dor e número de retratamentos ao longo do período, foram feitas através do teste de Mann-Whitney, técnica não paramétrica que permite a comparação de dois grupos independentes sem que haja suposições quanto à distribuição dos dados (CONOVER, 1980).

Para as comparações entre tempos e tratamentos envolvendo variáveis quantitativas (volume urinado e RPM) foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (mais de uma medida para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991). Esses modelos têm como pressuposto que seus resíduos têm distribuição normal com média 0 e variância σ^2 constante. Nas situações em que tal pressuposto não foi observado, transformações na variável resposta foram utilizadas. Para as comparações foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais.

As comparações entre tempos e tratamentos quanto ao fluxo máximo (alterado/normal), retratamento (sim/não) e IPSS (leve/moderado ou severo) foram feitas através de um modelo de regressão logístico com efeitos aleatórios pertencentes à classe dos modelos GEE (*Generalized Estimating Equations*). Este modelo representa a relação não linear entre a variável resposta e as covariáveis (DAVIDIAN e GILTINAN, 1995). As probabilidades

condicionais de uma determinada resposta de cada indivíduo foram estimadas através de uma regressão logística.

$$p(x, w) = \frac{\exp\{\alpha + \beta_j X + w_i\}}{1 + \exp\{\alpha + \beta_j X + w_i\}}$$

Com relação ao número de reintervenções a fim de se manter a patência da uretra após a uretrotomia interna em cada um dos grupos (faca fria vs. laser), foi realizado o teste para duas proporções com aproximação normal, o qual permitiu calcular a diferença entre as proporções e o intervalo de confiança (IC), ao se considerar um máximo de cinco retratamentos por indivíduo (máximo de 75 retratamentos por grupo).

Todos os gráficos apresentados foram feitos com o auxílio do software R, versão 3.4.1 e as análises, através do SAS 9.2 (THE SAS SYSTEM FOR WINDOWS, 2011; R CORE TEAM, 2017). Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

4 | RESULTADOS

Durante o *follow-up* nenhum dos 30 pacientes apresentou necessidade de terapia adjuvante para a doença de base (hormonioterapia, quimioterapia ou radioterapia) e incontinência urinária “de-novo” não ocorreu nesse grupo de pacientes, bem como não ocorreram complicações peri-operatórias.

Nenhum paciente permaneceu internado após a UI e todos receberam alta hospitalar no mesmo dia do procedimento com drenagem vesical mediante cateter vesical de Folley 20F, o qual foi retirado ambulatorialmente no terceiro dia de pós-operatório. No momento da retirada do cateter vesical, a desobstrução do trato urinário foi confirmada mediante diurese espontânea e RPM fisiológico (< 30 mL). Nenhum paciente precisou de novo cateterismo pós-tratamento durante todo o período avaliado e não houve episódios de retenção urinária aguda nos pacientes de ambos os grupos.

A análise descritiva das variáveis idade, tempo cirúrgico, escala de dor e número de retratamentos dos indivíduos dos dois grupos encontra-se na Tabela 2, e a distribuição dessas variáveis segundo intervalo interquartil e o p-valor das mesmas estão descritas na Tabela 3.

Tratamento	Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Faca fria	Tempo cirúrgico (minutos)	15	22,33	9,04	5,00	25,00	35,00
	Escala de dor	15	5,40	1,72	3,00	5,00	9,00
	Número de retratamentos	15	1,53	2,03	0,00	0,00	5,00
	Idade (anos)	15	66,73	6,96	54,00	67,00	78,00
Ho: YAG laser	Tempo cirúrgico (minutos)	15	27,60	11,21	15,00	30,00	45,00
	Escala de dor	15	1,67	0,82	0,00	2,00	3,00
	Número de retratamentos	15	0,27	0,59	0,00	0,00	2,00
	Idade (anos)	15	66,40	8,73	51,00	67,00	81,00

n: total de pacientes avaliados.

Tabela 2. Análise descritiva dos pacientes submetidos a UI com faca fria e a UI com Ho: YAG laser segundo tempo cirúrgico, escala de dor, número de retratamentos e idade (em anos, no momento da intervenção).

Tratamento	Variável	n	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Valor-p*
Faca fria	Tempo cirúrgico	15	5	15	25	30	35	0,24
Ho: YAG laser		15	15	15	30	35	45	
Faca fria	Escala de dor	15	3	4	5	7	9	<0,01
Ho: YAG laser		15	0	1	2	2	3	
Faca fria	Número de retratamentos	15	0	0	0	4	5	0,12
Ho: YAG laser		15	0	0	0	0	2	

* Teste de Mann-Whitney; n: total de pacientes avaliados

Tabela 3. Comparações dos tratamentos em relação ao tempo cirúrgico, escala de dor e número de retratamentos ao longo do período.

A idade variou de 54 a 78 anos no grupo 1 (média: 66,73 anos, mediana: 67) e de 51 a 81 anos no grupo 2 (média: 66,40 anos; mediana: 67). Nenhum dos grupos apresentou perda de pacientes durante o *follow-up* de 12 meses.

O tempo cirúrgico foi similar em cada um dos grupos, no entanto, foi maior no grupo 2 (média de 22,33 minutos no grupo 1 e de 27,60 minutos no grupo 2, e mediana de 25 minutos no grupo 1 e de 30 minutos no grupo 2) e variou de 5 a 35 minutos no grupo 1 e de 15 a 45 minutos no grupo 2 (p-valor: 0,24). A representação gráfica dessa distribuição está representada na Figura 1.

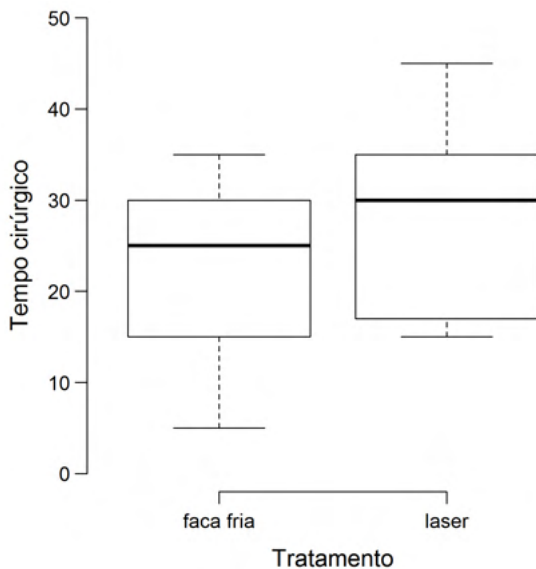


Figura 1. Comparação entre os grupos segundo tempo cirúrgico.

A resposta ao questionário de escala de dor apresentou diferença estatisticamente significativa (p -valor $<0,01$), média de 5,40 para o grupo 1 e 1,67 para o grupo 2 (mínimo de 3 e máximo de 9 para o grupo 1, e mínimo de 0 e máximo de 3 para o grupo 2), representada graficamente na Figura 2.

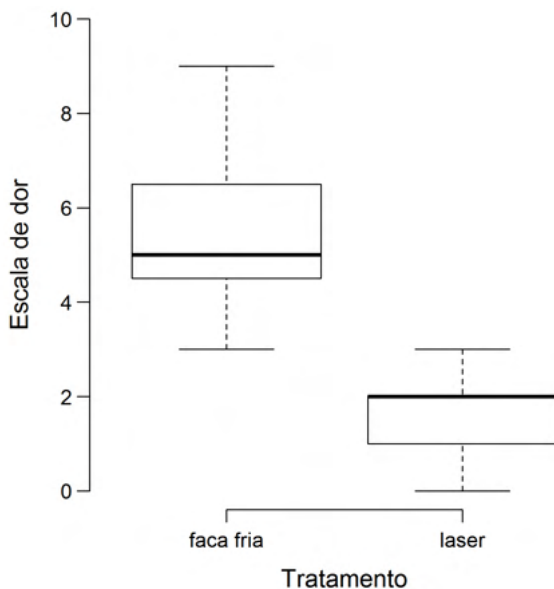


Figura 2. Comparação entre os grupos segundo escala de dor no pós-operatório

Ao se avaliar o número total de retratamentos, com relação ao número de reintervenções a fim de se manter a patência da uretra após a UI em cada um dos grupos, foi realizado o teste para duas proporções com aproximação normal, o qual permitiu calcular a diferença entre as proporções e o intervalo de confiança (IC), ao se considerar um máximo de cinco retratamentos por indivíduo (máximo de 75 retratamentos por grupo). Nessa situação, no grupo 1 (UI com faca fria) essa proporção de retratamentos foi de 0,3066 (23/75) e no grupo 2 (UI com Ho: YAG laser) a proporção de retratamentos foi de 0,0533 (4/75). Ao se aplicar o teste, encontramos uma diferença entre as proporções de -0,2533 (IC 95%: -0,3694; -0,1372) com valor-p <0,01. A análise descritiva se encontra na Tabela 4 (note que após o terceiro mês nenhum paciente do grupo 2 necessitou de dilatação para manutenção da patência uretral).

Retratamento

Tratamento	Tempo	Retratamento	
		Não	Sim
Faca fria	Pós 1 mês	9 (60%)	6 (40%)
	Pós 3 meses	11 (73,33%)	4 (26,67%)
	Pós 6 meses	10 (66,67%)	5 (33,33%)
	Pós 9 meses	11 (73,33%)	4 (26,67%)
	Pós 12 meses	11 (73,33%)	4 (26,67%)
Ho: YAG laser	Pós 1 mês	12 (80%)	3 (20%)
	Pós 3 meses	14 (93,33%)	1 (6,67%)
	Pós 6 meses	15 (100%)	0 (0%)
	Pós 9 meses	15 (100%)	0 (0%)
	Pós 12 meses	15 (100%)	0 (0%)

Tabela 4. Análise descritiva dos pacientes submetidos a UI com faca fria e a UI com Ho: YAG laser segundo retratamento (necessidade de dilatação em pacientes com sintomas obstrutivos, evidenciados por Qmax e IPSS alterados e confirmados com uretoscopia).

O número total de pacientes retratados no grupo 1 foi de 6 pacientes, enquanto no grupo 2 foi de 3 pacientes (Tabela 5). Enquanto os pacientes retratados que necessitaram de dilatação para manutenção da patência da uretra no grupo 1 sofreram essa reintervenção ao longo dos doze meses de *follow-up*, no grupo 2 essas dilatações foram necessárias somente até o terceiro mês de *follow-up*, e o número total de dilatações no período de observação foi de 23 para o grupo 1 contra somente 4 dilatações no grupo 2. A distribuição desses pacientes segundo retratamentos ao longo do período de observação está representada na Figura 3 e a distribuição gráfica do número de retratamentos em cada um dos grupos na Figura 4.

Tratamento	Algum retratamento		
	Não	Sim	Total
Faca fria	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)
Ho: YAG laser	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)

Tabela 5. Pacientes submetidos a retratamento (dilatação) após intervenção (UI com faca fria ou UI com Ho: YAG laser).

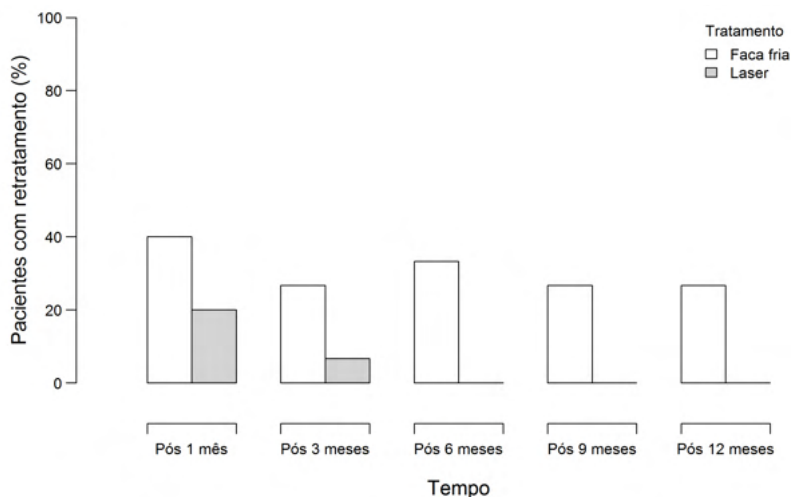


Figura 3. Distribuição dos pacientes segundo retratamento ao longo do período de observação (necessidade de dilatação em pacientes com sintomas obstrutivos, evidenciados por Qmax e IPSS alterados e confirmados com uretroscopia). *Note que após três meses de uretrotomia interna não houve necessidade de retratamento no grupo de pacientes submetidos a UI com Ho: YAG laser.*

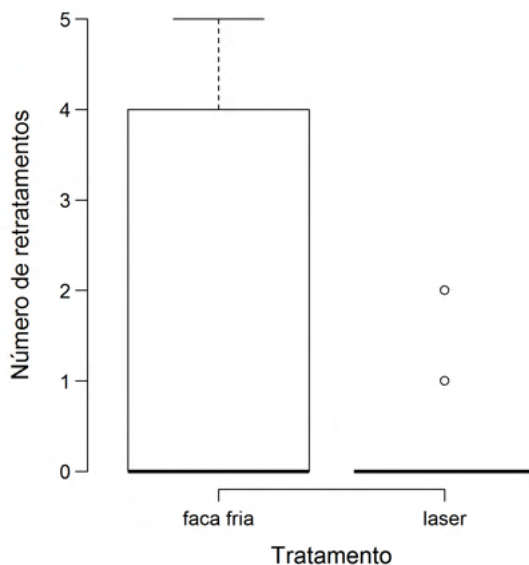


Figura 4. Distribuição dos retratamentos nos grupos

O IPSS e o fluxo máximo apresentaram melhores valores em ambos os grupos após intervenção; o valor da média quantitativa do IPSS no grupo 1 após 12 meses foi de 9,0, enquanto no grupo 2 após os mesmos 12 meses esse valor foi de 6,73. Quando a variável avaliada foi o fluxo máximo, a média após 12 meses para o grupo 1 foi de 15,67, enquanto para o grupo 2 no final dos 12 meses de seguimento foi de 18,73. Estes valores ao longo dos 12 meses de *follow-up* estão representados na Tabela 6. A Figura 5 representa graficamente a distribuição dos grupos 1 e 2 no pré-operatório e ao longo dos 12 meses de seguimento após intervenção segundo IPSS, já a Figura 6 representa estes mesmos grupos no mesmo intervalo de seguimento segundo a variável fluxo máximo.

IPSS e fluxo máximo (Qmax, mL/s)

Tratamento	Tempo	Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Faca fria	Pré tratamento	IPSS	15	24,53	4,19	18,00	25,00	31,00
		Qmax (mL/s)	15	5,13	1,60	2,00	5,00	7,00
	Pós 1 mês	IPSS	15	7,87	2,67	5,00	7,00	12,00
		Qmax (mL/s)	15	17,13	10,05	7,00	14,00	40,00
	Pós 3 meses	IPSS	15	8,13	2,67	5,00	7,00	13,00
		Qmax (mL/s)	15	16,60	9,05	4,00	15,00	31,00
	Pós 6 meses	IPSS	15	8,73	3,10	5,00	7,00	15,00
		Qmax (mL/s)	15	15,93	9,06	2,00	15,00	30,00
	Pós 9 meses	IPSS	15	8,93	3,01	5,00	8,00	15,00
		Qmax (mL/s)	15	14,13	8,58	2,00	13,00	28,00
	Pós 12 meses	IPSS	15	9,00	3,80	5,00	7,00	16,00
		Qmax (mL/s)	15	15,67	9,54	2,00	16,00	32,00
Ho: YAG laser	Pré tratamento	IPSS	15	22,00	2,90	18,00	22,00	27,00
		Qmax (mL/s)	15	5,80	1,74	2,00	6,00	8,00
	Pós 1 mês	IPSS	15	6,73	0,96	5,00	7,00	8,00
		Qmax (mL/s)	15	18,40	9,04	7,00	18,00	39,00
	Pós 3 meses	IPSS	15	6,87	0,74	5,00	7,00	8,00
		Qmax (mL/s)	15	18,07	8,18	9,00	17,00	37,00
	Pós 6 meses	IPSS	15	7,00	0,85	5,00	7,00	8,00
		Qmax (mL/s)	15	18,67	7,94	10,00	18,00	36,00
	Pós 9 meses	IPSS	15	6,67	0,98	5,00	7,00	8,00
		Qmax (mL/s)	15	18,93	7,72	10,00	18,00	36,00
	Pós 12 meses	IPSS	15	6,73	0,80	5,00	7,00	8,00
		Qmax (mL/s)	15	18,73	6,89	10,00	19,00	33,00

IPSS: *International Prostate Symptom Score*; Qmax: fluxo máximo (mL/s).

Tabela 6. Análise descritiva dos grupos (média, mediana e desvio padrão) segundo IPSS e Qmax. *Note que os valores mínimos de Qmax no grupo submetido a UI com Ho: YAG laser são maiores que os valores mínimos de Qmax no grupo submetido a UI com faca fria.*

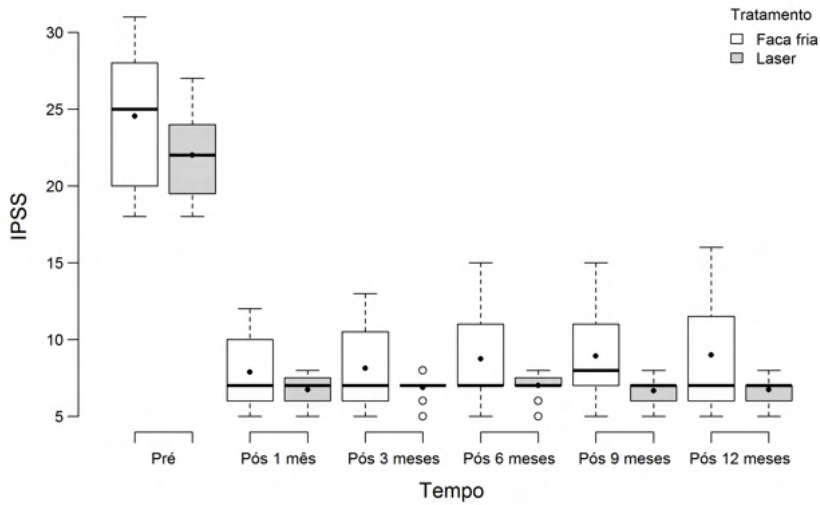


Figura 5. Distribuição dos grupos segundo IPSS.

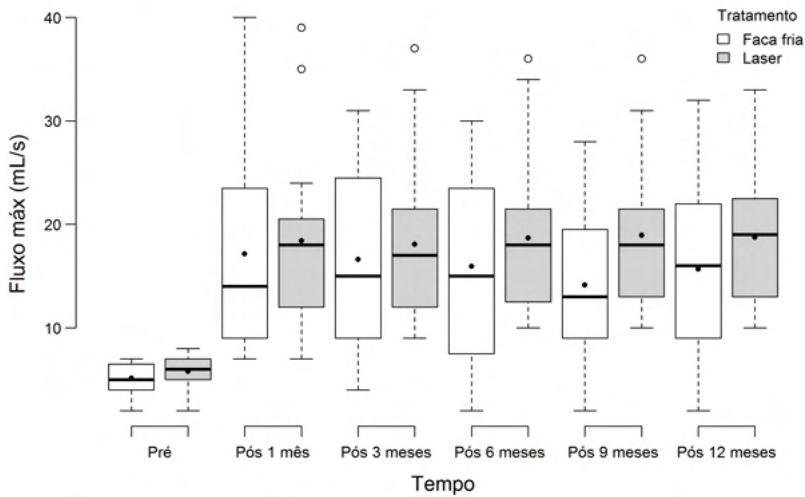


Figura 6. Distribuição dos grupos segundo fluxo máximo (Qmax).

O volume urinado sofreu acréscimo ao longo do *follow-up* após UI em ambos os grupos. No grupo 1, ao final de 12 meses a média do volume urinado foi de 226,20 mL (antes da UI era de 129,80 mL), e no grupo 2, ao final de 12 meses a média do volume urinado foi de 239,07 mL (antes da UI era de 134,27 mL). Já o resíduo pós-miccional (RPM) decresceu ao longo *follow-up* nos dois grupos: no grupo 1 a média do RPM inicial era de 101,20 mL e foi para 28,87mL ao final dos 12 meses e no grupo 2 a média do RPM inicial era de 86,40 mL e foi para 22,53mL ao final dos 12 meses, ambos RPM fisiológicos após intervenção (Tabela 7, Figuras 7 e 8).

Volume urinado (V. urinado, mL) e resíduo pós-miccional (RPM, mL)

Tratamento	Tempo	Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Faca fria	Pré tratamento	V. urinado (mL)	15	129,80	86,57	24,00	102,00	301,00
		RPM (mL)	15	101,20	35,02	47,00	90,00	188,00
	Pós 1 mês	V. urinado (mL)	15	322,87	227,60	101,00	184,00	708,00
		RPM (mL)	15	30,80	16,52	10,00	29,00	68,00
	Pós 3 meses	V. urinado (mL)	15	276,33	188,36	48,00	197,00	613,00
		RPM (mL)	15	29,40	12,88	15,00	26,00	64,00
	Pós 6 meses	V. urinado (mL)	15	291,93	187,44	78,00	240,00	598,00
		RPM (mL)	15	31,40	18,02	15,00	22,00	76,00
	Pós 9 meses	V. urinado (mL)	15	252,47	163,31	48,00	226,00	558,00
		RPM (mL)	15	30,33	16,82	15,00	25,00	65,00
	Pós 12 meses	V. urinado (mL)	15	226,20	125,92	55,00	239,00	471,00
		RPM (mL)	15	28,87	15,14	10,00	25,00	60,00
Ho: YAG laser	Pré tratamento	V. urinado (mL)	15	134,27	66,92	29,00	122,00	285,00
		RPM (mL)	15	86,40	25,24	58,00	80,00	144,00
	Pós 1 mês	V. urinado (mL)	15	281,27	165,01	124,00	197,00	625,00
		RPM (mL)	15	25,93	16,16	13,00	20,00	70,00
	Pós 3 meses	V. urinado (mL)	15	352,13	133,16	127,00	382,00	582,00
		RPM (mL)	15	24,87	6,41	15,00	25,00	43,00
	Pós 6 meses	V. urinado (mL)	15	313,80	131,27	130,00	329,00	624,00
		RPM (mL)	15	20,40	3,62	15,00	20,00	27,00
	Pós 9 meses	V. urinado (mL)	15	276,07	114,37	143,00	232,00	555,00
		RPM (mL)	15	21,93	5,51	10,00	22,00	30,00
	Pós 12 meses	V. urinado (mL)	15	239,07	82,12	137,00	219,00	436,00
		RPM (mL)	15	22,53	4,90	15,00	22,00	30,00

V. urinado: volume urinado; RPM: resíduo pós-miccional; n: total de pacientes avaliados.

Tabela 7. Análise descritiva dos grupos (média, mediana e desvio padrão) segundo volume urinado e resíduo pós-miccional.

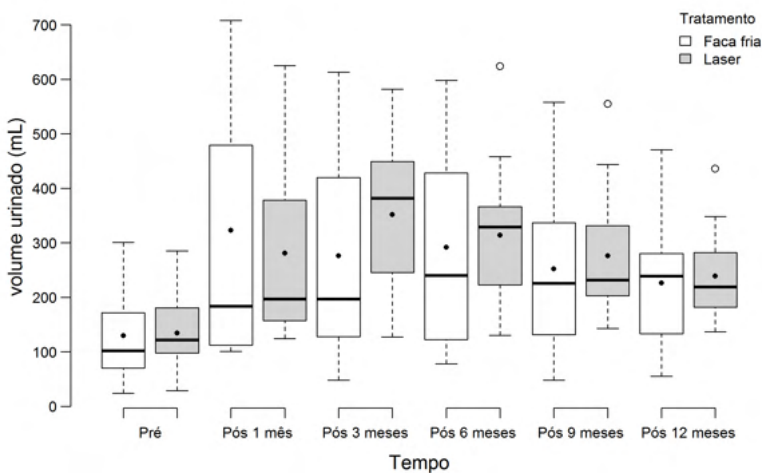


Figura 7. Distribuição dos grupos segundo volume urinado.

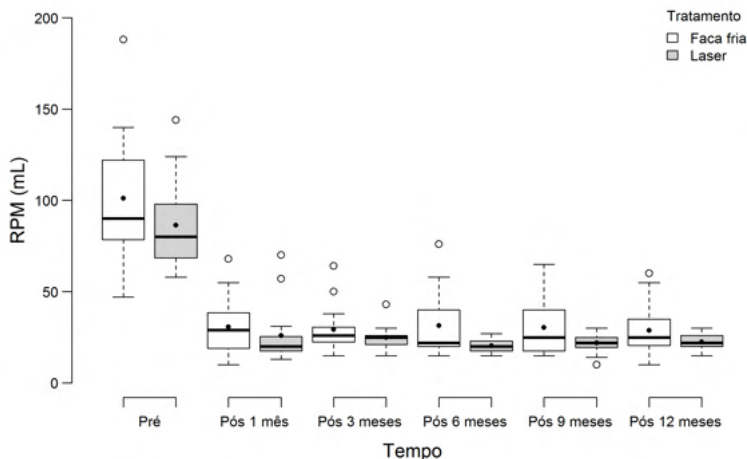


Figura 8. Distribuição dos grupos segundo resíduo pós-miccional (RPM).

Ambos os grupos apresentaram melhora do IPSS após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção), representados na Tabela 8 (valores de IPSS pré UI comparados com os valores nos momentos 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses pós UI). Houve diferença estatística significativa com relação ao IPSS quando a comparação foi realizada entre os grupos em três de quatro momentos avaliados (pré-tratamento: p-valor <0,01, pós 9 meses, p-valor: 0,02 e pós 12 meses, p-valor: 0,02) ao se utilizar um modelo de regressão linear com efeitos mistos, porém, sem significado clínico.

Comparação*	Diferença estimada	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Faca fria (Pós 1 mês – Pré UI)	-16,67	-17,75	-15,58	<0,01
Faca fria (Pós 3 meses – Pré UI)	-16,40	-17,49	-15,31	<0,01
Faca fria (Pós 6 meses – Pré UI)	-15,80	-16,89	-14,71	<0,01
Faca fria (Pós 9 meses – Pré UI)	-15,60	-16,69	-14,51	<0,01
Faca fria (Pós 12 meses – Pré UI)	-15,53	-16,62	-14,45	<0,01
Laser (Pós 1 mês – Pré UI)	-15,27	-16,35	-14,18	<0,01
Laser (Pós 3 meses – Pré UI)	-15,13	-16,22	-14,05	<0,01
Laser (Pós 6 meses – Pré UI)	-15,00	-16,09	-13,91	<0,01
Laser (Pós 9 meses – Pré UI)	-15,33	-16,42	-14,25	<0,01
Laser (Pós 12 meses – Pré UI)	-15,27	-16,35	-14,18	<0,01
Pré UI (Faca fria – Laser)	2,53	0,70	4,36	<0,01
Pós 1 mês (Faca fria – Laser)	1,13	-0,70	2,96	0,22
Pós 3 meses (Faca fria – Laser)	1,27	-0,56	3,10	0,17
Pós 6 meses (Faca fria – Laser)	1,73	-0,10	3,56	0,06
Pós 9 meses (Faca fria – Laser)	2,27	0,44	4,10	0,02
Pós 12 meses (Faca fria – Laser)	2,27	0,44	4,10	0,02

*Modelo de regressão linear com efeitos mistos; UI: uretrotomia interna.

Tabela 8. Comparação da eficácia e diferença estimada dos grupos segundo IPSS – análise descritiva.

Na Tabela 9 estão representadas as comparações da eficácia e diferença estimada dos grupos 1 e 2 segundo o Qmax (mL/s) e novamente ambos os grupos apresentaram melhora do Qmax após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção: valores de Qmax pré UI comparados com os valores nos momentos 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses pós UI). Ao se utilizar um modelo de regressão linear com efeitos mistos, não houve diferença estatística significativa com relação ao Qmax quando a comparação foi realizada entre os grupos em cada um dos momentos avaliados (IC de 95%).

Comparação*	Diferença estimada	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Faca fria (Pós 1 mês – Pré UI)	12,00	8,87	15,13	<0,01
Faca fria (Pós 3 meses – Pré UI)	11,47	8,34	14,59	<0,01
Faca fria (Pós 6 meses – Pré UI)	10,80	7,67	13,93	<0,01
Faca fria (Pós 9 meses – Pré UI)	9,00	5,87	12,13	<0,01
Faca fria (Pós 12 meses – Pré UI)	10,53	7,41	13,66	<0,01
Laser (Pós 1 mês – Pré UI)	12,60	9,47	15,73	<0,01
Laser (Pós 3 meses – Pré UI)	12,27	9,14	15,39	<0,01
Laser (Pós 6 meses – Pré UI)	12,87	9,74	15,99	<0,01
Laser (Pós 9 meses – Pré UI)	13,13	10,01	16,26	<0,01
Laser (Pós 12 meses – Pré UI)	12,93	9,81	16,06	<0,01
Pré UI (Faca fria – Laser)	-0,67	-6,39	5,06	0,82
Pós 1 mês (Faca fria – Laser)	-1,27	-6,99	4,46	0,66
Pós 3 meses (Faca fria – Laser)	-1,47	-7,19	4,26	0,61
Pós 6 meses (Faca fria – Laser)	-2,73	-8,46	2,99	0,35
Pós 9 meses (Faca fria – Laser)	-4,80	-10,52	0,92	0,10
Pós 12 meses (Faca fria – Laser)	-3,07	-8,79	2,66	0,29

*Modelo de regressão linear com efeitos mistos; UI: uretrotomia interna.

Tabela 9. Comparação da eficácia e diferença estimada dos grupos segundo fluxo máximo – análise descritiva.

Da mesma forma, comparou-se a eficácia e diferença estimada dos grupos 1 e 2 com a variável volume urinado (mL) e se encontrou que ambos os grupos também apresentaram melhora do volume urinado após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção: valores de volume urinado pré UI comparados com os valores nos momentos 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses pós UI), dados representados na Tabela 10, novamente sem diferença estatística significativa com relação a essa variável quando a comparação foi realizada entre os grupos em cada um dos momentos avaliados, adotando-se um IC de 95%.

Comparação	Diferença estimada	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Faca fria (Pós 1 mês – Pré UI)	193,07	131,01	255,13	<0,01
Faca fria (Pós 3 meses – Pré UI)	146,53	84,47	208,59	<0,01
Faca fria (Pós 6 meses – Pré UI)	162,13	100,07	224,19	<0,01
Faca fria (Pós 9 meses – Pré UI)	122,67	60,61	184,73	<0,01
Faca fria (Pós 12 meses – Pré UI)	96,40	34,34	158,46	<0,01
Laser (Pós 1 mês – Pré UI)	147,00	84,94	209,06	<0,01
Laser (Pós 3 meses – Pré UI)	217,87	155,81	279,93	<0,01
Laser (Pós 6 meses – Pré UI)	179,53	117,47	241,59	<0,01
Laser (Pós 9 meses – Pré UI)	141,80	79,74	203,86	<0,01
Laser (Pós 12 meses – Pré UI)	104,80	42,74	166,86	<0,01
Pré UI (Faca fria – Laser)	-4,47	-110,51	101,58	0,93
Pós 1 mês (Faca fria – Laser)	41,60	-64,44	147,64	0,44
Pós 3 meses (Faca fria – Laser)	-75,80	-181,84	30,24	0,16
Pós 6 meses (Faca fria – Laser)	-21,87	-127,91	84,18	0,68
Pós 9 meses (Faca fria – Laser)	-23,60	-129,64	82,44	0,66
Pós 12 meses (Faca fria – Laser)	-12,87	-118,91	93,18	0,81

UI: uretrotomia interna.

Tabela 10. Comparação da eficácia e diferença estimada dos grupos segundo volume urinado – análise descritiva.

Ao se aplicar a mesma metodologia para o tratamento da variável RPM (mL), encontrou-se que houve melhora do RPM após UI nos grupos 1 e 2 (p-valor <0,01) em todos os momentos da avaliação após intervenção: valores de RPM pré UI comparados com os valores nos momentos 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses pós UI, dados representados na Tabela 11. Houve diferença estatística significativa com relação ao RPM quando a comparação foi realizada entre os grupos em apenas um dos seis momentos avaliados (pós 6 meses, p-valor: 0,03), porém, não foi encontrado significado clínico para este achado (IC de 95%).

Comparação	Diferença estimada*	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Faca fria (Pós 1 mês – Pré UI)	-1,28	-1,48	-1,08	<0,01
Faca fria (Pós 3 meses – Pré UI)	-1,26	-1,46	-1,06	<0,01
Faca fria (Pós 6 meses – Pré UI)	-1,24	-1,44	-1,04	<0,01
Faca fria (Pós 9 meses – Pré UI)	-1,28	-1,48	-1,08	<0,01
Faca fria (Pós 12 meses – Pré UI)	-1,32	-1,52	-1,12	<0,01
Laser (Pós 1 mês – Pré UI)	-1,29	-1,49	-1,09	<0,01
Laser (Pós 3 meses – Pré UI)	-1,24	-1,44	-1,04	<0,01
Laser (Pós 6 meses – Pré UI)	-1,42	-1,62	-1,22	<0,01
Laser (Pós 9 meses – Pré UI)	-1,37	-1,57	-1,17	<0,01
Laser (Pós 12 meses – Pré UI)	-1,33	-1,53	-1,13	<0,01
Pré UI (Faca fria – Laser)	0,14	-0,15	0,43	0,33
Pós 1 mês (Faca fria – Laser)	0,15	-0,13	0,44	0,29
Pós 3 meses (Faca fria – Laser)	0,12	-0,17	0,41	0,40
Pós 6 meses (Faca fria – Laser)	0,32	0,03	0,61	0,03
Pós 9 meses (Faca fria – Laser)	0,23	-0,06	0,52	0,11
Pós 12 meses (Faca fria – Laser)	0,15	-0,14	0,43	0,31

*Foi utilizada transformação logarítmica na variável resposta; UI: uretrotomia interna.

Tabela 11. Comparação da eficácia e diferença estimada dos grupos segundo resíduo pós-miccional – análise descritiva.

A análise qualitativa do IPSS em cada um dos grupos (Tabela 12) demonstrou que no pré-tratamento todos os 30 pacientes avaliados apresentavam sintomas moderados ou severos. Após intervenção, os pacientes apresentaram redução dos sintomas obstrutivos do trato urinário inferior, porém, houve maior percentual de pacientes com sintomas obstrutivos classificados como leve segundo o IPSS no grupo 2 em comparação com o grupo 1 no final de 12 meses de seguimento (86,67% X 53,33%, 13 indivíduos no grupo 2 x 8 indivíduos no grupo 1). Ao final dos 12 meses pós UI, 7 indivíduos no grupo 1 apresentavam IPSS moderado, enquanto apenas 2 indivíduos apresentavam essa mesma classificação do IPSS no grupo 2. Nenhum dos grupos apresentou pacientes com IPSS severo após 12 meses de intervenção. Uma interpretação gráfica desses resultados está demonstrada na Figura 9.

Tratamento	Tempo	IPSS		
		Leve	Moderado	Severo
Faca fria	Pré tratamento	0 (0%)	1 (6,67%)	14 (93,33%)
	Pós 1 mês	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0 (0%)
	Pós 3 meses	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0 (0%)
	Pós 6 meses	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0 (0%)
	Pós 9 meses	6 (40%)	9 (60%)	0 (0%)
	Pós 12 meses	8 (53,33%)	7 (46,67%)	0 (0%)
Ho: YAG laser	Pré tratamento	0 (0%)	4 (26,67%)	11 (73,33%)
	Pós 1 mês	11 (73,33%)	4 (26,67%)	0 (0%)
	Pós 3 meses	13 (86,67%)	2 (13,33%)	0 (0%)
	Pós 6 meses	11 (73,33%)	4 (26,67%)	0 (0%)
	Pós 9 meses	12 (80%)	3 (20%)	0 (0%)
	Pós 12 meses	13 (86,67%)	2 (13,33%)	0 (0%)

IPSS: *International Prostate Symptom Score*.

Tabela 12. Distribuição dos pacientes entre os grupos segundo avaliação qualitativa do IPSS.

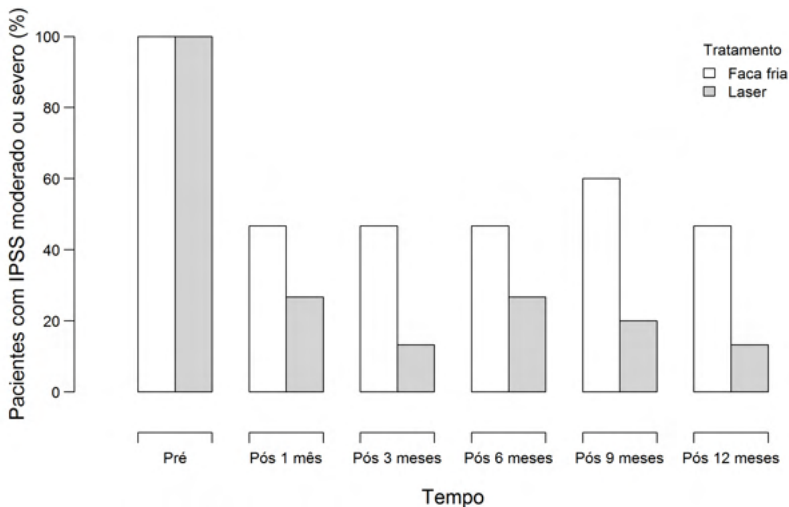


Figura 9. Distribuição dos grupos segundo avaliação qualitativa do IPSS.

Análise qualitativa similar foi realizada para o tratamento da variável Qmax (mL/s), representada na Tabela 13. A homogeneidade da amostra demonstra que 100% dos pacientes apresentavam Qmax alterado no pré-tratamento (Qmax categorizada em alterado quando < 10 mL/s e normal > 10 mL/s). Após intervenção, os dois grupos apresentaram melhora do perfil miccional, representado por um Qmax normal em 73,33% dos pacientes (11 indivíduos) ao final de 12 meses no grupo 1 e um Qmax normal em

100% dos pacientes (15 indivíduos) ao final de 12 meses no grupo 2. É notório que após 3 meses de intervenção nenhum paciente apresentou Qmax alterado no grupo 2, enquanto no grupo 1 existiram pacientes com Qmax alterados pós 6 meses (5 pacientes) e pós 9 e 12 meses de intervenção (4 pacientes com Qmax alterado em cada um desses momentos de avaliação). Ao final do *follow-up*, 26,67% dos pacientes do grupo 1 ainda apresentavam Qmax alterado. A interpretação gráfica desses resultados está demonstrada na Figura 10.

Fluxo máximo (Qmax, mL/s)

Tratamento	Tempo	Qmax (mL/s)	
		Alterado	Normal
Faca fria	Pré tratamento	15 (100%)	0 (0%)
	Pós 1 mês	6 (40%)	9 (60%)
	Pós 3 meses	4 (26,67%)	11 (73,33%)
	Pós 6 meses	5 (33,33%)	10 (66,67%)
	Pós 9 meses	4 (26,67%)	11 (73,33%)
	Pós 12 meses	4 (26,67%)	11 (73,33%)
	Ho: YAG laser	Pré tratamento	15 (100%)
Pós 1 mês		3 (20%)	12 (80%)
Pós 3 meses		1 (6,67%)	14 (93,33%)
Pós 6 meses		0 (0%)	15 (100%)
Pós 9 meses		0 (0%)	15 (100%)
Pós 12 meses		0 (0%)	15 (100%)

Qmax: fluxo máximo (mL/s).

Tabela 13. Distribuição dos pacientes nos grupos segundo avaliação qualitativa do fluxo máximo

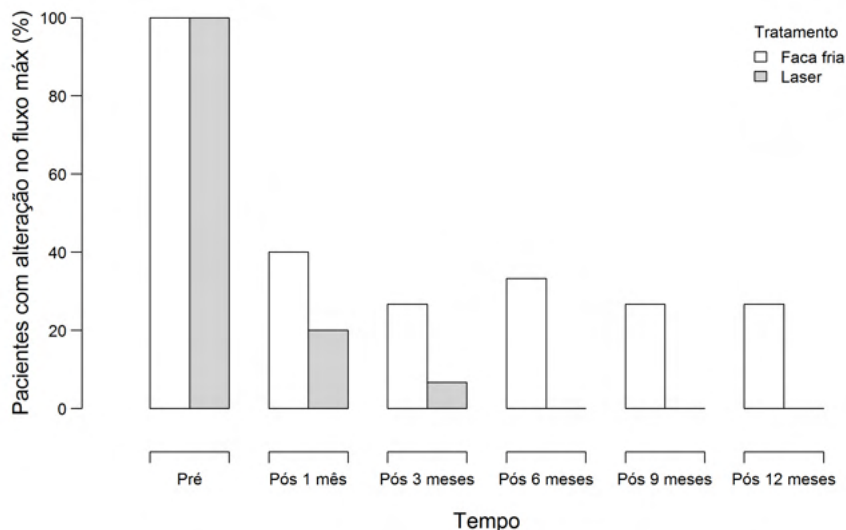


Figura 10. Representação gráfica da distribuição dos pacientes com alteração no fluxo máximo (Qmax) ao longo dos 12 meses de *follow-up*. Note que após três meses de intervenção no grupo tratado com Ho: YAG laser não houve anormalidade do Qmax.

Com relação a avaliação descritiva dos grupos 1 e 2 a partir das respostas ao questionário de qualidade de vida (QOL – grau de satisfação e impacto na qualidade de vida – representado nesse sistema de classificação pela pontuação entre 1 e 6: escore 1 categorizado como excelente e escore 6 categorizado como péssimo), no pré-tratamento, 12 pacientes (80%) do grupo 1 apresentavam respostas com QOL > 4, enquanto que 14 pacientes (93,33%) do grupo 2 apresentavam respostas com QOL > 4 neste mesmo momento de avaliação. Após os 12 meses de intervenção, ambos os grupos apresentaram melhora expressiva da qualidade de vida, porém, com maior impacto positivo no grupo 2 (maior percentual de respostas categorizadas como qualidade de vida excelente): 93,33% dos pacientes (14 indivíduos) referiam QOL excelente no grupo tratado com Ho: YAG laser, enquanto 53,33% (8 indivíduos) referiam QOL excelente no grupo tratado com faca fria (Tabela 14, Figura 11). A respeito do detalhamento estatístico, não foi possível realizar uma regressão logística por conta do excesso de escalas zero no cruzamento entre tempo e QOL.

Tratamento	Tempo	QOL					
		1	2	3	4	5	6
Faca fria	Pré tratamento	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)
	Pós 1 mês	9 (60%)	1 (6,67%)	5 (33,33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 3 meses	10 (66,67%)	2 (13,33%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 6 meses	10 (66,67%)	0 (0%)	4 (26,67%)	1 (6,67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 9 meses	9 (60%)	2 (13,33%)	3 (20%)	1 (6,67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 12 meses	8 (53,33%)	3 (20%)	3 (20%)	1 (6,67%)	0 (0%)	0 (0%)
Ho: YAG laser	Pré tratamento	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)	6 (40%)	7 (46,67%)	1 (6,67%)
	Pós 1 mês	12 (80%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 3 meses	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 6 meses	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 9 meses	15 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Pós 12 meses	14 (93,33%)	1 (6,67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

QOL: *quality of life* (questionário de qualidade de vida).

Tabela 14. Análise descritiva das respostas dos pacientes dos grupos segundo questionário de qualidade de vida (QOL). *Note que após intervenção ambos os grupos apresentaram melhora expressiva da qualidade de vida, porém, com maior impacto positivo no grupo tratado com Ho: YAG laser (maior percentual de respostas categorizadas como qualidade de vida excelente).*

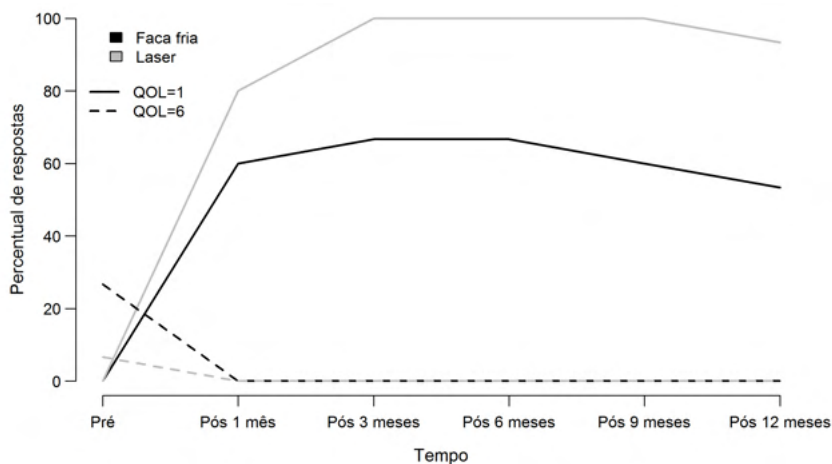


Figura 11. Comparação entre os grupos submetidos a UI com faca fria e UI com Ho: YAG laser no pré-operatório (linha tracejada) e no pós-operatório (linha contínua) segundo percentual de respostas ao questionário de qualidade de vida (QOL).

As probabilidades modeladas de algum retratamento ao longo do período (modelo de regressão logística), bem como em fluxo máximo alterado ao longo do período estão representadas respectivamente nas Tabelas 15 e 16. Para a probabilidade modelada em fluxo máximo alterado ao longo do período, só foi possível fazer a regressão com os tempos pós 1 mês e pós 3 meses, uma vez que para os outros tempos, no cruzamento entre tempo e fluxo ocorreu frequências zero.

Retratamento (alguma dilatação após primeiro procedimento – uretrotomia interna)

Comparação*	Probabilidade modelada em algum retratamento = Sim			
	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Tratamento (faca fria vs laser)	2,67	0,52	13,66	0,24

*Modelo de regressão logística.

Tabela 15. Probabilidade modelada de algum retratamento ao longo do período.

Fluxo máximo (Qmax, mL/s)

Variável	Probabilidade modelada em fluxo máximo alterado			
	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Faca fria (Pós 1 mês - Pós 3 meses)	2,25	0,35	14,69	0,38
Laser (Pós 1 mês - Pós 3 meses)	4,47	0,29	69,46	0,27
Pós 1 mês (Faca fria - Laser)	3,03	0,30	30,61	0,33
Pós 3 meses (Faca fria - Laser)	6,02	0,29	123,56	0,23

Tabela 16. Probabilidade modelada em fluxo máximo alterado ao longo do período.

Só foi possível fazer a regressão com os tempos pós 1 mês e pós 3 meses, uma vez que para os outros tempos, no cruzamento entre tempo e fluxo ocorreu frequências zero; Qmax: fluxo máximo (mL/s).

5 | DISCUSSÃO

Na literatura não há estudos randomizados controlados para determinar o tratamento ideal da estenose anastomótica após a PR (BADER, *et al.*, 2010). Os estudos disponíveis apontam que a seleção do método a ser utilizado é determinada pela gravidade da formação da estenose, profundidade da fibrose, qualidade geral do tecido e equipamento operacional preexistente (BADER, *et al.*, 2010).

COBURN (2013) atribui grande parte da variabilidade nas taxas de sucesso no tratamento da EAV às propriedades da estenose e não à técnica aplicada. No entanto, as taxas de sucesso diferem consideravelmente entre a maioria das técnicas. Apesar de algoritmos terapêuticos terem sido publicados (COBURN, 2013; BREDE, *et al.*, 2014) e

a questão tenha sido abordada pela *American Urological Association* (AUA), *European Association of Urology* (EAU) e pela *Société Internationale d'Urologie/International Consultation on Urological Diseases* (SIU/ICUD) com diretrizes concomitantemente publicadas em 2017 (WESSELLS, *et al.*, 2017), 2016 (DJAKOVIC, *et al.*, 2016) e 2014 (HERSCHORN, *et al.*, 2014), os regimes não são amplamente aceitos. Embora seja geralmente aceito que na EAV o tratamento endoscópico   a terapia inicial de escolha, a cirurgia aberta pode ser considerada em pacientes com EAV intensa. Apesar do fato de que a EAV   tratada na maioria dos departamentos de urologia, atualmente não existem dados abrangentes sobre as várias técnicas utilizadas (PFALZGRAF, *et al.*, 2017).

As diretrizes publicadas até 2017 sobre esse assunto ilustram uma abordagem semelhante. No entanto, estas diferem ligeiramente entre si. A diretriz da EAU sobre trauma urológico (DJAKOVIC, *et al.*, 2016), a qual aborda lesões uretrais causadas pelo tratamento cirúrgico do câncer de próstata, sugere o uso de dilata o ou incisão endoscópica do colo da bexiga. Em caso de falha destes procedimentos, pode ser aplicada cirurgia aberta (reanastomose) ou deriva o urinária. Nível de evidência ou grau de recomenda o subjacente   diretriz não   abordado. Por sua vez, a consulta do SIU/ICUD sobre estenoses uretrais (HERSCHORN, *et al.*, 2014) sugere dividir pacientes com EAV em pacientes continentemente e incontinentemente. Isso resulta em um algoritmo o qual sugere dilata o/UI sob visão direta como tratamento inicial em pacientes continentemente e incisão transuretral extensa em pacientes com EAV recorrente ou pacientes incontinentemente com continuidade uretral persistente. Em pacientes com EAV altamente recorrente ou continuidade uretral obliterada, a reconstru o aberta pode ser usada. Todas essas recomenda es exibem um nível de evidência 3 e um grau de recomenda o C. Em 2017, a AUA divulgou sua diretriz sobre estenoses uretrais masculinas (WESSELLS, *et al.*, 2017). Neste estudo, na estenose p s PR da EAV, os cirurgiões podem realizar a dilata o, a incisão vesico-uretral ou a ressec o transuretral da área de estenose do colo vesical. Além disso, os cirurgiões podem realizar reconstru es abertas para essa condi o. Ambos são classificados como recomenda es condicionais com uma força de evidência C. Com esse tipo de recomenda o a AUA se refere a um equilíbrio entre benefícios e riscos, intercorrências e eventuais complica es pouco claras, e estratégias alternativas podem ser igualmente razoáveis e melhores evidências provavelmente mudarão as recomenda es (PFALZGRAF, *et al.*, 2017).

Para estenoses curtas e frouxas do colo da bexiga, a dilata o graduada pode ser realizada, ao se assumir que o lúmen da uretra possa ser canulado (WESTNEY, 2008). A incisão com faca fria   a técnica mais comumente empregada para o manejo da EAV p s PR. A taxa de recorrência relatada nas séries de PRR   de 27 a 38%, com baixo risco de incontinência "de novo" (DALKIN, 1996; WESTNEY, 2008).

Os resultados do tratamento da EAV mediante incisão com eletrocautério (faca quente) têm sido altamente variáveis. A taxa de recorrência da estenose e a taxa de incontinência "de novo" parecem ser mais altas (WESTNEY, 2008). Alguns autores afirmam

que a incisão de eletrocautério deve ser reservada para a estabilização do colo da bexiga em pacientes com estenoses uretrais de pequeno calibre ou com incontinência pré-existente (WESTNEY, 2008; SURYA, *et al.*, 1990).

A ressecção do eletrocautério do colo da bexiga é geralmente reservada para longas estenoses nas quais incisões repetidas falharam (WESTNEY, 2008). Nos poucos protocolos disponíveis para o tratamento de estenoses anastomóticas, a incisão a laser ainda não estabeleceu sua efetividade até o momento (BADER, *et al.*, 2010).

SURYA *et al.* (1990), em seus estudos, recomendam inicialmente dilatação para o manejo das EAV, com a repetição da dilatação conforme necessário em um intervalo de 6 meses e a incisão transuretral para as estenoses recorrentes. DALKIN (1996) classificou as EAV pós PR como imaturas (quando diagnosticadas em até 8 semanas após a cirurgia) e maduras (quando diagnosticadas com mais de 8 semanas após a cirurgia) e recomendou para os pacientes com EAV imatura tratamento seguro por dilatação filiforme guiada, com posterior UI com faca fria quando a estenose amadurecesse e que a UI com faca fria seria também segura e eficaz em pacientes que apresentem estenoses anastomóticas maduras (DALKIN, 1996; POPKEN, *et al.*, 1998).

O tratamento inicial das estenoses anastomóticas realizado por POPKEN *et al.* (1998) incluiu re-cateterização uretral, incisão com faca fria ou ressecção de eletrocautério da cicatriz da EAV.

Após a dilatação, muitos pacientes continuam dependentes do auto cateterismo intermitente limpo e regular. As técnicas invasivas sob visão direta são mais bem controladas. As áreas de estenose podem ser incisadas mediante UI com faca fria. No entanto, a ressecção do tecido cicatricial não é possível, e uma simples incisão no tecido cicatricial da estenose pode não ser suficiente para se evitar a recorrência. Como alternativa, após a incisão, o tecido cicatricial pode ser ressecado com um eletrocautério angular. Por outro lado, devido a robustez do eletrocautério, existe o risco de uma ressecção muito profunda, o que pode causar danos colaterais ao tecido vizinho saudável, incluindo o esfíncter externo. A ressecção de todo o tecido fibroso não só abre o lúmen, mas também resulta em menor incidência de recorrência (LAGERVELD, *et al.*, 2005).

O Ho: YAG laser é outro dispositivo cirúrgico para a ablação de tecidos. Este dispositivo minimamente invasivo tem sua aplicação na urologia para várias outras indicações, como a fragmentação de cálculos, ablação de tecidos no trato urinário superior, incisão e ressecção transuretral da próstata (RAVZI, *et al.*, 1995; LARIZGOITIA e PONS, 1999; CORNFORD, *et al.*, 1998). O Ho: YAG laser é de fácil manuseio, a fibra ótica é leve e flexível e devido ao seu pequeno calibre pode ser usada tanto no canal de trabalho de um endoscópio rígido quanto de um endoscópio flexível. Sob visão direta, com fluxo de irrigação suficiente, o qual absorve diretamente energia, pode-se realizar uma incisão controlada e vaporização de tecido cicatricial. O urologista pode controlar os pulsos de disparo com precisão com um interruptor em pedal. Portanto, o dano colateral ao tecido saudável peri-lesional, bem

como à parede retal, torna-se improvável, particularmente por causa da pequena ponta da fibra e da profundidade superficial da penetração da energia no tecido, estimada em 5 mm (CORNFORD, *et al.*, 1998). Na ressecção por eletrocautério, utiliza-se uma corrente monopolar, com penetração mais difusa de calor para os tecidos circunjacentes. O Ho: YAG laser tem emprego seguro, e não possui complicações relatadas além das já conhecidas nos outros métodos disponíveis de tratamento cirúrgico de estenoses (LAGERVELD, *et al.*, 2005). A hemostasia de pequenos vasos hemorrágicos pode ser obtida com o laser e esta possibilidade é uma vantagem em pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea; os pacientes não sofrem nenhum desconforto particular após o procedimento e um cateter permanente pode ser instalado logo após o tratamento (LAGERVELD, *et al.*, 2005).

Na literatura, a experiência nesta modalidade de intervenção da EAV mediante UI com Ho YAG laser é baseada em pequenos coortes de grupos de pacientes não homogêneos, com diferentes etiologias de EAV, com múltiplos pré-tratamentos e diferentes técnicas empregadas.

Em um estudo amplamente citado, ELTAHAWY *et al.* (2008) trataram 24 pacientes com EAV. No entanto, as características dos pacientes não foram especificadas no estudo. Cinco dos pacientes não tiveram intervenção prévia, 19 falharam no tratamento anterior, incluindo dilatação por balão, UI sob visão direta, ressecção transuretral e intervenções cirúrgicas abertas (ELTAHAWY, *et al.*, 2008). Foi utilizado um endoscópio pediátrico de 7,5F, fibra óptica de 550 mm e o Ho: YAG laser ajustado para 12W. A técnica apresentada consistiu-se de incisões profundas nas posições de 3 e 9 horas até visualização da gordura perivesical, produzindo uma abertura em forma de buraco de fechadura. Além disso, uma injeção de esteróide com 2 mL de 40 mg/mL de triacnolona foi realizada nos locais da incisão. Um cateter de Foley 16F foi mantido por 3 a 5 dias. A média (intervalo) de seguimento foi de 24 (6-72) meses, 19 (83%) pacientes apresentaram colos vesicais pérvios comprovados por cistoscopia, 4 pacientes precisaram de um segundo procedimento e um paciente não respondeu ao tratamento após 2 sessões de incisão a laser. Dos 24 pacientes, 17 apresentavam incontinência urinária associada à contratura do colo da bexiga.

Em uma série de casos de HAYASHI *et al.* (2005), detalharam-se três relatos de pacientes com EAV graves pós PR. Todos os pacientes foram submetidos a reconstrução do colo vesical e todos possuíam história de repetidas falhas em intervenções prévias (dilatação uretral ou UI com faca fria) antes da UI com Ho: YAG laser. As configurações do Ho: YAG laser foram de 50W (2,0 J, 25 Hz) em dois casos e 36 W (1,8 J, 20 Hz) em um caso. A técnica utilizada foi uma incisão na posição de 6 horas do orifício para abrir a estenose, estendida bilateralmente até as posições de 3 e 9 horas e o tecido cicatricial entre os três pontos era então vaporizado. Um cateter de Foley 20F foi mantido por 1 dia, o seguimento foi de 11 a 37 meses e nenhum retratamento foi necessário para estenose recorrente ou disfunção miccional.

O estudo com melhores taxas de sucesso do tratamento da EAV pós PR foi realizado

por LAGERVELD *et al.* (2005), no qual utilizaram o laser Ho: YAG para o tratamento de EAV pós PR em 10 pacientes. Mediante um endoscópio rígido de 17F com uma fibra óptica de 365 mm, o Ho: YAG laser foi usado em configurações de 10 W (1 J, 10 Hz) ou 40 W (2 J, 20 Hz). A técnica consistiu-se de uma incisão profunda na posição de 6 horas no tecido cicatricial, seguida de vaporização do tecido cicatricial até um tecido circundante bem vascularizado entre as posições de 3 e 9 horas. Um cateter de Foley 18F transuretral foi colocado durante 1 dia. O seguimento médio foi de 18 meses (3-29 meses). Nenhum retratamento foi necessário para estenose recorrente. Em todos os pacientes, o padrão de fluxo melhorou e não houve casos de diminuição do Qmax ou piora do RPM. Os autores reconhecem limitações no estudo. Devido ao desenho retrospectivo, puderam comentar somente o sucesso anatômico das intervenções endoscópicas, visto diretamente na cistoscopia de seguimento. Além disso, o acompanhamento médio foi realizado com cistoscopia de rotina em período inferior a um ano, impossibilitando comentar as taxas de sucesso a longo prazo. Outro fator limitante do estudo é o número de cirurgiões envolvidos no estudo (oito), o que influenciou diretamente na técnica cirúrgica e indicações para cistoscopia e intervenção cirúrgica, as quais variaram entre os praticantes. O número reduzido de pacientes (dez) não permite concluir que não podem haver recorrências, e os autores sugerem um estudo controlado randomizado com acompanhamento suficiente. No entanto, relatam que a técnica parece ser promissora e pode eventualmente ser usada como uma opção de primeira linha no tratamento de EAV pós PRR (LAGERVELD, *et al.*, 2005).

Em nosso estudo, 30 pacientes portadores de EAV pós PRR confirmada por uretroscopia, sem tratamentos prévios à UI, foram randomizados (1:1) em dois grupos: pacientes submetidos a UI com faca fria (grupo 1) e pacientes submetidos a UI com Ho: YAG laser (grupo 2), e avaliados de forma prospectiva, com um seguimento de 12 meses (*end-pointing*). Todos os pacientes tinham uma mesma etiologia da EAV (complicação pós PRR), foram operados numa mesma instituição mediante técnica padronizada, e submetidos a intervenção e avaliação por um mesmo urologista. As avaliações se deram com um, três, seis, nove e doze meses de pós-operatório. Todos os pacientes apresentavam câncer de próstata controlado (T2a até T2c, de baixo risco ou risco intermediário, escore patológico de Gleason ≤ 7), sem necessidade de terapia adjuvante e com mais de um ano de pós-operatório de PRR, virgens de tratamento de suas estenoses, e com acometimentos uretrais únicos e de até 2,0 cm de comprimento, de forma a se obter a amostra mais homogênea possível e com o mínimo de variáveis controladas.

Notamos que, embora a avaliação da estenose recorrente mediante uretroscopia é o método mais sensível para detecção da EAV, as medidas de Qmax, IPSS e RPM podem preceder esse exame como indicadores de necessidade de investigação para EAV, visto 100% dos pacientes com estenose pós PRR (sem intervenção prévia ou EAV recorrente) terem apresentado alterações significativas desses parâmetros (p -valor $<0,01$),

com EAV posteriormente confirmadas por uretoscopia. Nenhum paciente permaneceu internado após a UI e todos receberam alta hospitalar no mesmo dia do procedimento, com drenagem vesical mediante cateter vesical de Folley 20F, retirado ambulatorialmente no terceiro dia de pós-operatório. No momento da retirada do cateter vesical, a desobstrução do trato urinário foi confirmada mediante diurese espontânea e RPM fisiológico (< 30 mL). Nenhum paciente precisou de cateterismo pós-tratamento durante todo o período avaliado e não houve episódios de retenção urinária aguda nos pacientes de ambos os grupos. Complicações maiores e menores não foram evidenciadas na amostra estudada, o que confirmou um seguimento seguro e a baixa morbidade dos métodos realizados.

Nesse estudo randomizado controlado prospectivo concluímos que a UI a laser com Ho: YAG é um tratamento minimamente invasivo seguro e efetivo para a o tratamento da EAV pós PRR e tem maior eficácia quando comparado a UI com faca fria para tratamento de pacientes portadores da EAV de mesma etiologia quando a comparação é realizada entre grupos de pacientes sem intervenções prévias, uma vez que houve menor necessidade de reintervenções para manutenção da patência da uretra nos pacientes tratados com Ho: YAG laser. O grupo tratado mediante UI com faca fria apresentou uma proporção de retratamentos de 0,3066 (23/75) enquanto no grupo submetido a UI com Ho: YAG laser a proporção de retratamentos de 0,0533 (4/75), com uma diferença entre as proporções de -0,2533 (IC 95%: -0,3694; -0,1372) com p-valor <0,01.

O número total de pacientes com necessidade de retratamento no grupo submetido a UI com faca fria foi de 6 pacientes, enquanto no grupo submetido a UI com Ho: YAG laser foi de 3 pacientes. Enquanto os pacientes retratados que necessitaram de dilatação para manutenção da patência da uretra no grupo submetido a UI com faca fria sofreram esse tipo de reintervenção ao longo dos doze meses de *follow-up*, no grupo tratado mediante UI com Ho: YAG laser essas dilatações foram necessárias somente até o terceiro mês de *follow-up* (número total de dilatações no período de observação foi de 23 para o grupo 1 contra somente 4 dilatações no grupo 2). Após o sexto mês de intervenção, ao longo do período de observação, a taxa de retratamento no grupo 1 variou de 26,67% a 33,33%, enquanto permaneceu nula após o terceiro mês de intervenção no grupo 2. Distribuição semelhante com relação ao tempo de recorrência livre de estenose uretral para pacientes com estenoses curtas de uretra posterior tratados com Ho: YAG laser foi encontrada no estudo de ATAK *et. al.* (2011), no entanto, esse estudo comparativo entre as técnicas de UI com Ho: YAG laser e UI com faca fria clássica não avaliou pacientes portadores de EAV pós PR (critério de exclusão).

Atribuímos a melhor eficiência do Ho: YAG laser para tratamento das EAV pós PRR ao fato de uma incisão a laser poder ter sua profundidade mais bem controlada e precisa, combinada a vaporização do tecido cicatricial e à mínima dispersão de energia para tecidos vizinhos saudáveis (pelas suas características de alta absorção pelo vapor de água), o que diminui a possibilidade de induzir formações de tecido cicatricial pós-operatório e promove

efetiva hemostasia dos tecidos moles, a qual diminui o sangramento e extravasamento de líquido para o tecido esponjoso que poderia aumentar a espongiofibrose e piorar a fibrose local, confirmando vantagens até então somente teóricas. A abordagem do tecido cicatricial mediante UI com Ho: YAG laser é superior à UI com faca fria pela maior incidência de recorrência devido a remanescentes de tecido cicatricial na abordagem com faca fria.

Os efeitos promovidos pelo laser favorecem a resposta do organismo ao promover efeito analgésico à distância e biomodulador da inflamação, acelerando os processos de reparação tecidual. A resposta ao questionário de escala de dor apresentou diferença estatisticamente significativa (p -valor $<0,01$), com menor dor pós-operatória no grupo tratado com Ho: YAG laser (média de 5,40 para o grupo tratado com UI com faca fria e 1,67 para o grupo tratado mediante UI com Ho: YAG laser, mínimo de 3 e máximo de 9 para o grupo 1, e mínimo de 0 e máximo de 3 para o grupo 2), o que demonstrou que a UI é um procedimento que pode ser realizado sob anestesia local, com boa tolerância pelo paciente (embora aparente ser melhor tolerado no grupo submetido a UI com Ho: YAG laser). O tempo cirúrgico foi similar em cada um dos grupos. A precisão das técnicas endoscópicas, quando aplicadas em pacientes bem selecionados e sem intervenções prévias, não compromete as estruturas anatômicas da zona do esfíncter uretral, e a continência previamente demonstrada pode ser preservada. A zona do esfíncter externo é facilmente distinguida da estenose mediante endoscopia. Nenhum paciente submetido a UI apresentou incontinência urinária “de novo”.

O sucesso funcional das intervenções endoscópicas pode ser acompanhado e verificado após intervenção inicial com melhora as taxas de Qmax, RPM, volume urinado e ganho na qualidade de vida do paciente com melhora da pontuação do questionário de QOL e do IPSS em ambos os grupos, porém, com melhores valores em todos os parâmetros avaliados no grupo tratado com Ho: YAG laser quando comparados aos valores do grupo tratado com faca fria. Esses parâmetros foram melhorados significativamente (p -valor $<0,01$). O sucesso anatômico das intervenções endoscópicas pode ser verificado na uretrocistoscopia de seguimento realizada ao final do 12º mês de *follow up*. Notamos que, embora a avaliação da estenose recorrente mediante uretrocopia é o método mais sensível para detecção da EAV, as medidas de Qmax, IPSS e RPM podem preceder esse exame como indicadores de necessidade de investigação para EAV, visto que 100% dos pacientes com estenose pós PRR (sem intervenção prévia ou EAV recorrente) apresentaram alterações significativas desses parâmetros (p -valor $<0,01$), posteriormente confirmadas por uretrocopia.

O IPSS médio no grupo 1 foi de 24,53 no pré-operatório para 9,0 após 12 meses de intervenção, e de 22,00 no pré-operatório do grupo 2 para 6,73 pós 12 meses de *follow up*. Quando a variável avaliada foi o Qmax, a média pré-operatória do grupo 1 foi de 5,13 e após 12 meses foi de 15,67, enquanto para o grupo 2 foi de 5,80 e no final dos 12 meses de seguimento foi de 18,73.

O volume urinado sofreu acréscimo ao longo do *follow-up* após UI em ambos os grupos. No grupo 1, ao final de 12 meses a média do volume urinado foi de 226,20 mL (antes da UI era de 129,80 mL), e no grupo 2, ao final de 12 meses a média do volume urinado foi de 239,07 mL (antes da UI era de 134,27 mL). Já o RPM decresceu ao longo *follow-up* nos dois grupos: no grupo 1 a média do RPM inicial era de 101,20 mL e foi para 28,87mL ao final dos 12 meses e no grupo 2 a média do RPM inicial era de 86,40 mL e foi para 22,53mL ao final dos 12 meses.

Ambos os grupos apresentaram melhora do IPSS após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção). Houve diferença estatística significativa com relação ao IPSS quando a comparação foi realizada entre os grupos em três de quatro momentos avaliados (pré-tratamento: p-valor <0,01, pós 9 meses, p-valor: 0,02 e pós 12 meses, p-valor: 0,02) ao se utilizar um modelo de regressão linear com efeitos mistos, porém, sem significado clínico.

Nas comparações da eficácia e diferença estimada dos grupos 1 e 2 segundo o Qmax, ambos os grupos apresentaram melhora do fluxo máximo após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção). Ao se utilizar um modelo de regressão linear com efeitos mistos, não houve diferença estatística significativa com relação ao Qmax quando a comparação foi realizada entre os grupos em cada um dos momentos avaliados (IC de 95%).

Da mesma forma, comparou-se a eficácia e diferença estimada dos grupos 1 e 2 com a variável volume urinado e se encontrou que ambos os grupos também apresentaram melhora após UI (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção), sem diferença estatística significativa com relação a essa variável quando a comparação foi realizada entre os grupos em cada um dos momentos avaliados (IC de 95%).

Ao se aplicar a mesma metodologia para o tratamento da variável RPM, encontrou-se que houve melhora desses valores após UI nos grupos 1 e 2 (p-valor <0,01 em todos os momentos da avaliação após intervenção). Houve diferença estatística significativa com relação ao RPM quando a comparação foi realizada entre os grupos em apenas um dos seis momentos avaliados (pós 6 meses, p-valor: 0,03), porém, não foi encontrado significado clínico para este achado (IC de 95%).

A análise qualitativa do IPSS em cada um dos grupos demonstrou que no pré-tratamento todos os 30 pacientes avaliados apresentavam sintomas moderados ou severos. Após intervenção, todos os pacientes apresentaram redução dos sintomas obstrutivos, porém, houve maior percentual de pacientes com sintomas obstrutivos classificado como leve segundo o IPSS no grupo 2 em comparação com o grupo 1 no final de 12 meses de *follow-up* (86,67% X 53,33%, 13 indivíduos no grupo 2 x 8 indivíduos no grupo 1). Ao final dos 12 meses pós UI, 7 indivíduos no grupo 1 apresentavam IPSS moderado, enquanto apenas 2 indivíduos apresentavam essa mesma classificação do IPSS no grupo 2. Nenhum dos grupos apresentou pacientes com IPSS severo após 12 meses de intervenção.

Análise qualitativa similar foi realizada para o tratamento da variável Qmax. A homogeneidade da amostra demonstra que 100% dos pacientes apresentavam Qmax alterado no pré-tratamento. Após intervenção, os dois grupos apresentaram melhora do perfil miccional, representado por um Qmax normal em 73,33% dos pacientes (11 indivíduos) ao final de 12 meses no grupo 1 e um Qmax normal em 100% dos pacientes (15 indivíduos) ao final de 12 meses no grupo 2. É notório que após 3 meses de intervenção nenhum paciente apresentou Qmax alterado no grupo 2, enquanto no grupo 1 existiram pacientes com Qmax alterados pós 6 meses (5 pacientes) e pós 9 e 12 meses de intervenção (4 pacientes com Qmax alterado em cada um desses momentos de avaliação). Ao final do *follow-up*, 26,67% dos pacientes do grupo 1 ainda apresentavam Qmax alterado.

Com relação a avaliação descritiva dos grupos 1 e 2 a partir das respostas ao questionário QOL no pré-tratamento, 12 pacientes (80%) do grupo 1 apresentavam resposta com QOL > 4, enquanto 14 pacientes (93,33%) do grupo 2 apresentavam resposta com QOL > 4 neste mesmo momento de avaliação. Após os 12 meses de intervenção, ambos os grupos apresentaram melhora expressiva da qualidade de vida, porém, com maior impacto positivo no grupo 2 (maior percentual de respostas categorizadas como qualidade de vida excelente): 93,33% dos pacientes (14 indivíduos) referiam QOL excelente no grupo tratado com Ho: YAG laser, enquanto 53,33% (8 indivíduos) referiam QOL excelente no grupo tratado com faca fria.

6 | CONCLUSÃO

Nesse estudo randomizado controlado prospectivo de pacientes sem intervenções prévias, portadores de EAV pós PRR como etiologia única da estenose, operados em uma mesma instituição mediante técnica padronizada e submetidos a intervenção e avaliação por um mesmo examinador, concluímos que a UI a laser com Ho: YAG é um tratamento minimamente invasivo seguro, de baixa morbidade e efetivo para o tratamento da EAV pós PRR e tem maior eficácia quando comparado a UI com faca fria para tratamento dessa patologia advinda da mesma etiologia, uma vez que houve menor necessidade de reintervenções para manutenção da patência da uretra nos pacientes tratados com Ho: YAG laser (0,0533 para o grupo 2 vs. 0,3066 para o grupo 1, p-valor <0,01). Atribuímos esse achado ao fato de uma incisão a laser poder ter sua profundidade mais bem controlada e precisa, combinada a vaporização do tecido cicatricial e a mínima dispersão de energia para tecidos vizinhos saudáveis, confirmando vantagens até então somente teóricas. Na literatura a experiência nesta modalidade de intervenção é baseada em pequenos coortes de pacientes não homogêneos, com diferentes etiologias de EAV, com múltiplos pré tratamentos e diferentes técnicas empregadas.

A resposta ao questionário de escala de dor apresentou diferença estatisticamente significativa (p-valor <0,01), com menor dor pós-operatória no grupo tratado com Ho: YAG

laser, ao ser bem tolerado pelos pacientes quando realizado sob anestesia local, com curto período de permanência hospitalar (< 24 horas). O tempo cirúrgico foi similar em cada um dos grupos (p-valor: 0,24). A precisão das técnicas endoscópicas, quando aplicadas em pacientes bem selecionados e sem intervenções prévias, não compromete as estruturas anatômicas da zona do esfíncter uretral, e a continência pode ser preservada.

O sucesso funcional das intervenções endoscópicas pode ser acompanhado e verificado após intervenção inicial com melhora as taxas de Qmax, RPM, volume urinado e ganho na qualidade de vida do paciente mediante melhor pontuação do questionário de QOL e do IPSS (p-valor <0,01 em ambos os grupos). Todos os parâmetros do grupo tratado com Ho: YAG laser foram melhores que os parâmetros do grupo tratado com frio. O sucesso anatômico das intervenções endoscópicas pode ser verificado na uretroscopia de seguimento realizada ao final do 12º mês de *follow up*. Notamos que, embora a avaliação da estenose recorrente mediante uretroscopia é o método mais sensível para detecção da EAV, as medidas de Qmax, IPSS e RPM podem preceder esse exame como indicadores de necessidade de investigação para EAV, visto que 100% dos pacientes com estenose pós PRR (sem intervenção prévia ou EAV recorrente) apresentaram alterações significativas desses parâmetros (p-valor <0,01), posteriormente confirmadas por uretroscopia.

REFERÊNCIAS

ANGERMEIER, K. **Surgical Anatomy of the Penis**. In: Novick A. C. *et al.* (eds) *Operative Urology at the Cleveland Clinic*. Humana Press IncTotow, NJ, 2006. 377-383

ATAK, M.; TOKGÖZ, H.; AKDUMAN, B.; EROL, B.; DÖNMEZ, I.; HANCI, V.; TÜRKSOY, O.; MÜNGAN, N. A. **Low-power holmium:YAG laser urethrotomy for urethral stricture disease: comparison of outcomes with the cold-knife technique**. *Kaohsiung J Med Sci*. 2011. Nov;27(11):503-7

BADER, M. J.; TILKI, D.; GRATZKE, C.; SROKA, R.; STIEF, C. G.; REICH, O. **Ho:YAG-laser: treatment of vesicourethral strictures after radical prostatectomy**. *World J Urol*. 2010 Apr;28(2):169-72

BEGG, C. B.; RIEDEL, E. R.; BACH, P. B.; KATTAN, M. W.; SCHRAG, D.; WARREN, J. L.; SCARDINO, P. T. **Variations in morbidity after radical prostatectomy**. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144

BENOIT, R. M.; NASLUND, M. J.; COHEN, J. K. **Complications after radical retropubic prostatectomy in the Medicare population**. *Urology* 2000;56:116-120

BORBOROGLU, P.; SANDS, J. P.; ROBERTS, J. L.; *et al.* **Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy**. *Urology* 56(1): 96-100, 2000

BREDE, C.; ANGERMEIER, K.; WOOD, H. **Continence outcomes after treatment of recalcitrant postprostatectomy bladder neck contracture and review of the literature**. *Urology* 2014;83: 648-652

- CHIOU, R. K.; HOWE, S.; MORTON, J. J.; GRUNE, M. T.; TAYLOR, R. J. **Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy with endourethroplasty.** *Urology* 1996;47:422-425
- COBURN, M. **Posterior urethral complications of radical prostatectomy.** *Can Urol Assoc J* 2013;7(9–10 Suppl 4): S192-S194
- CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics.** Second Edition. New York: Wiley, 1980
- CORNFORD, P. A.; BIYANI, C. S.; POWELL, C. S. **Transurethral incision of the prostate using the holmium YAG laser: A catheterless procedure.** *J Urol* 1998;159:1229-1231
- DALKIN, B. **Endoscopic evaluation and treatment of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy.** *J Urol* 155: 206-208, 1996
- DAVIDIAN, M.; GILTINAN, D. M. **Nonlinear models for repeated measurement data.** London: Chapman and Hall, 359p, 1995
- DJAKOVIC, N.; GONSALVES, M.; KUEHHAS, F. E.; LUMEN N.; SERAFETINIDIS, E.; SHARMA, D. M.; SUMMERTON, D. J.; Guidelines Associates: ELSHOUT, P.-J., SUJENTHIRAN, A.; VESKIMA "E, E. **EAU guideline on urological trauma.** 2016. <https://uroweb.org/guideline/urological-trauma>
- DOGRA, P. N.; NABI, G. **Core-through urethrotomy using the neodymium:YAG laser for obliterative urethral strictures after traumatic urethral disruption and/or distraction defects: long-term outcome.** *J Urol* 2002 Feb.;167 (2 Pt 1): 543-46
- ELTAHAWY, E.; GUR, U.; VIRASORO, R.; *et al.* **Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection.** *BJU Int* 102(7): 796-798, 2008
- GEARY, E. S.; DENDINGER, T. E.; FREIHA, F. S.; *et al.* **Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy.** *Urology* 45: 1000-1006, 1995
- GIANNARINI, G.; MANASSERO, F.; MAGOROVICH, A.; *et al.* **Cold-knife incision of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy with bladder neck preservation: efficacy and impact of urinary continence status.** *Eur Urol* 54(3): 647-656, 2007
- GILLITZER, R.; THOMAS, C.; WIESNER, C.; *et al.* **Single center comparison of anastomotic strictures after radical perineal and radical retropubic prostatectomy.** *Urology* 76(2): 417-422, 2009
- GOEL, M. C.; KUMAR, M.; *et al.* **Endoscopic management of traumatic posterior urethral stricture: early results and follow-up.** *J Urol* 1997 Jan.;157(1):95-97
- HAN, M.; PARTIN, A. W.; PLANTADOSI, S.; EPSTEIN, J. I.; WALSH, P. C. **Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.** *J Urol* 2001; 166:416-419

- HAYASHI, T.; YOSHINGAGA, A.; OHNO, R.; *et al.* **Successful treatment of recurrent vesicourethral stricture after radical prostatectomy with holmium laser: report of three cases.** *Int J Urol* 12: 414-416, 2005
- HERSCHORN, S.; ELLIOTT, S.; COBURN, M.; WESSELLS, H.; ZINMAN, L. **SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer.** *Urology* 2014;83(3 Suppl):S59-S70
- HEYNS, C. F.; MARAIS, D. C. **Prospective evaluation of the American Urological Association symptom index and peak urinary flow rate for the follow-up of men with known urethral stricture disease.** *J Urol* 2002; 168:2051-54
- KURAL, A. R.; COSKUNER, E. R.; CEVIK, I. **Holmium laser ablation of recurrent strictures of urethra and bladder neck: Preliminary results.** *J Endourol* 2000;14:301-304
- LABOSSIERE, J. R.; CHEUNG, D.; ROURKE, K. **Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success.** *J Urol.* 2016 May;195(5):1495-500
- LAGERVELD, B.W.; LAGUNA, M. P.; DEBRUYNE, F. M.; DE LA ROSETTE, J. J. **Holmium:YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy.** *J Endourol.* 2005 May;19(4):497-501
- LARIZGOITIA, I.; PONS, J. M. V. **A systematic review of the clinical effectiveness of the holmium:YAG laser in urology.** *BJU Int* 1999;84:1-9
- MILFONT, J. C. A.; FORTES, M. A. Q. R. **Urologia minimamente invasiva: endourologia e videolaparoscopia.** 2ª Ed. Rio de Janeiro: Reiventer, 2012.18-21
- NARDI, A. C.; NARDOZZA, A. J.; *et al.* **Urologia Brasil.** 1ª Ed. São Paulo: Editora Planmark. 2013. p. 759-760
- PARK, R.; MARTIN, S.; GOLDBERG, J. D.; *et al.* **Anastomotic strictures following radical prostatectomy: insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence.** *Urology* 57(4): 742-746, 2001
- PFALZGRAF, D.; SIEGEL, F. P.; KRIEGMAIR, M. C.; WAGENER, N. **Bladder Neck Contracture After Radical Prostatectomy: What Is the Reality of Care?** *J Endourol.* 2017, Jan;31(1):50-56
- POPKEN, G.; SOMMERKAMP, H.; SCHULTZE-SEEMANN, W.; WETTERAUER, U.; KATZENWADEL, A. **Anastomotic stricture after radical prostatectomy. Incidence, findings and treatment.** *Eur Urol* 1998;33:382-6
- R CORE TEAM (2017). **R: A language and environment for statistical computing.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- RAMCHANDANI, P.; BANNER, M. P.; BERLIN, J. W.; *et al.* **Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation.** *Radiology* 193: 345-349, 1994

RAVZI, H. A.; CHUN, S. S.; DENSTEDT, J. D.; SALES, J. L. **Soft-tissue applications of the holmium laser in urology.** J Endourol 1995;9:387-390

REDSHAW, J. D.; BROGHAMMER, J. A.; SMITH, T. G.; *et al.* **Intralesional injection of mitomycin c at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS study group.** J Urol 193: 587-592, 2014

SANDHU, J. S.; GOTTO, F. T.; HERRAN, L. A.; *et al.* **Age, obesity, medical comorbidities and surgical technique are predictive of symptomatic anastomotic strictures after contemporary radical prostatectomy.** J Urol 185(6): 1248-1252, 2011

SCHALL, R. **Estimation in generalized linear models with random effects,** Biometrika, v. 78, n.4, 719-727, 1991

STANFORD, J. L.; FENG, Z.; HAMILTON A. S.; *et al.* **Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.** JAMA 2000;283:354-360

SURYA, B. V.; PROVET, J.; JOHANSON, K. E.; BROWN, J. **Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management.** J Urol 1990;143:755-8

THE SAS SYSTEM FOR WINDOWS. Release 9.2. **SAS Inst.**, Cary, NC. 2011

VANNI, A. J.; ZINMAN, L. N.; BUCKLEY, J. C. **Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures.** J Urol 186: 156-160, 2011

YURKANIN, J.; DALKIN, B.; CUI, H. **Evaluation of cold knife urethrotomy for the treatment of anastomotic stricture after radical retropubic prostatectomy.** J Urol 165: 1545-1548, 2001

WANG, R.; WOOD, D. P.; HOLLENBECK, B. K.; *et al.* **Risk factors and quality of life for postprostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses.** Urology 79(2): 449-457, 2011

WESSELLS, H.; ANGERMEIER, K. W.; ELLIOTT, S.; GONZALEZ, C. M.; KODAMA, R.; PETERSON, A. C.; RESTON, J.; ROURKE, K.; STOFFEL, J. T.; VANNI, A. J.; VOELZKE, B. B.; ZHAO, L.; SANTUCCI, R. A. **Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline.** J Urol. 2017 Jan;197(1):182-190

WESTNEY, O. L. **Salvage surgery for bladder outlet obstruction after prostatectomy or cystectomy.** Curr Opin Urol 2008;18:570-4

CAPÍTULO 10

A FEMINIZAÇÃO NA NEUROCIRURGIA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 08/11/2021

Maria Clea Marinho Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/0538252117715140>
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0053>

Renata Alves de Sousa

Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8625044286186361>
<https://orcid.org/0000-0002-3236-1973>

Giovanni Silveira Maioli

Universidade de Aquino - Udabol
São Paulo – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-4658-553X>

Ernesto Gomes da Silva Neto

Universidad María Serrana
Ciudad del Este - Alto Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2243544916421186>
<https://orcid.org/0000-0002-3578-1949>

RESUMO: Apesar dos avanços na igualdade de gêneros, o campo da neurocirurgia é majoritariamente composto por homens. Apesar disso, o ingresso de mulheres na área tem apresentado proeminência mesmo com o enfrentamento de barreiras sociais, culturais e econômicas. As mulheres latino-americanas estão diversificando a força de trabalho neurocirúrgica e fazendo contribuições notáveis.

Nesse sentido, após 75 anos da formação da primeira neurocirurgiã na América Latina, e o ingresso vagaroso de mulheres na área, vieram à tona discussões sobre a prevalência de homens e a baixa participação feminina dentro da especialidade. Por outro lado, um percentual progressivo de discentes matriculados em instituições de ensino superior de medicina são mulheres, e atrelado a isso há um crescimento de neurocirurgiãs. Todavia, ao ingressar na área, se deparam com barreiras como: discriminação institucional baseada em gênero, falta de políticas de inclusão em programas de residência, além da escassez de modelos de mentoria para mulheres. Além disso, a gravidez consiste em uma parte expressiva da equação. Mulheres residentes muitas vezes enfrentam uma realidade onde muitos hospitais não têm creche no local ou, a preços acessíveis. Diante disso, é comum que mulheres que desejam famílias se auto selecionam fora de uma carreira em neurocirurgia, em decorrência dos fatores supracitados e das dificuldades de apoio, inclusive institucional. O reflexo dessa disparidade de gêneros é bem expressivo no que tange à publicação científica. Embora uma tendência crescente na autoria feminina da literatura neurocirúrgica tenha ocorrido nas últimas duas décadas, esse avanço ainda não pode ser considerado satisfatório, pois a lacuna de gênero na autoria ainda é excessiva. Diante disso, faz necessário a implementação de medidas que visem dar suporte às discentes, assim como programas de mentoria que possibilitem o interesse e a continuidade na especialidade em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Mulheres, Neurocirurgia,

THE FEMINIZATION IN NEUROSURGERY

ABSTRACT: Despite advances in gender equality, the field of neurosurgery is mostly made up of men. Despite this, the entry of women into the area has shown prominence even with the confrontation of social, cultural and promoting barriers. Latin American women are diversifying the neurosurgical workforce and making notable contributions. In this sense, 75 years after the formation of the first neurosurgeon participation in Latin America, and the slow entry of women in the area, the prevalence of men and the low number of women within the specialty came to the fore. On the other hand, a progressive percentage of students enrolled in higher medical education institutions are women; linked to this there is a growth of neurosurgeons. However, when entering the field, they face barriers such as institutional discrimination based on gender, the lack of inclusion policies in residency programs and the scarcity of mentoring models for women. Furthermore, pregnancy is an expressive part of the equation. Resident women often face a reality where many hospitals do not have on-site day care or return prices. Therefore, it is common for women who wish to self-select for a career in neurosurgery due to the aforementioned factors and difficulties in support, including institutional support. The reflection of this gender disparity is quite expressive with regard to scientific publication. Although a growing trend in female authorship in neurosurgical literature has occurred in the last two decades, this advance cannot yet be considered satisfactory, as the gender gap in authorship is still excessive. Therefore, it is necessary to implement measures aimed at supporting students, as well as mentoring programs that enable interest and continuity in the specialty in question.

KEYWORDS: women, neuroscience, Review.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Diferenças neurofuncionais

Inúmeras são as diferenças elencáveis entre os indivíduos do sexo masculino e feminino, à exemplo, as de cunho anatômico, psíquico e emocional (LARA & ROMÃO, 2013). A diferenciação no que compreende o psicológico, a emocionalidade e a anatomia de ambos os sexos é considerada desafiadora, uma vez que engloba processos biológicos variados, como os de eixos genético, hormonal e epigenético, que em conjunto são de suma importância na distinção dos circuitos cerebrais dos sexos (STARK & ROBBIN, 2018). Sob a luz da genética, as diferenças entre os homens e mulheres surgem em decorrência do desequilíbrio relacionado aos genes codificados pelos cromossomos sexuais (X e Y) (GOODFELLOW & LOVELL-BADDEGE, 1993). Isto é, no braço curto do cromossomo Y está presente o gene SRY, a expressão desse gene está envolvida na formação gonadal masculina, e sua expressão ocorre de forma restrita nos neurônios, que também expressam a tirosina hidroxilase na região cerebral da substância (LARA, 2013). Sob a luz da anatomia, o que leva a diferenciação entre os sexos é a dimensão de algumas regiões cerebrais que

implicam, por exemplo, em uma diminuição do número de neurônios nas mulheres, em decorrência do processo de apoptose celular aumentado (MCCARTHY et al., 2009). As diferenças de cunho neuroanatômico têm sido foco de inúmeros estudos que possibilitaram a identificação, inclusive, de divergências no número de neurônios e sinapses. No que compreende o cérebro feminino, foi observado que este apresenta um número inferior de neurônios, quando comparado ao cérebro de indivíduos do sexo masculino. No entanto, apesar do número de neurônios ser menor, há um aumento significativo de transmissões sinápticas. Arelado a isso, tem-se também um maior desenvolvimento no hemisfério cerebral esquerdo em relação ao direito. Tais diferenças neurofuncionais são responsáveis por evidenciar relevantes consequências na execução de atividades e gestão entre os sexos.

Além dos aspectos e características que diferenciam homens e mulheres, outros fatores que perpassam questões biológicas têm acentuado ainda mais a diferença entre os sexos, e promovido prejuízos que impactam diversos setores da sociedade.

As mulheres são peças importantíssimas na construção das sociedades, se nos tempos remotos estas desempenhavam funções relacionadas ao cuidado com o lar, a prole e companheiro, na contemporaneidade as mulheres passaram a ocupar diversos setores que antes estavam restritos a atuação masculina (LERNER, 2020). Pode-se atribuir a evolução na ocupação de esferas antes predominantemente masculinas à competência de multitarefa, isto é, se nos tempos remotos as mulheres já exerciam um conjunto de tarefas que muitas vezes estavam voltadas ao lar, hoje tais tarefas parecem ampliadas e exigem do indivíduo competência e multi-habilidades. Na medicina, a multifuncionalidade configura-se em um elemento chave.

Atividades como: lidar com um arcabouço expressivo de questões, interagir com diversas pessoas, desde pacientes a colegas, e desempenhar atividades com primazia configuram um uma qualidade inata da natureza feminina. Destaca-se que a realização de multitarefas está relacionada com maiores capacidades do eixo sensorial, que diferem entre homens e mulheres.

Como foi mencionado anteriormente, a realização de múltiplas tarefas não só configura uma habilidade, mas um fator essencial em diversas áreas, dentre elas, destaca-se a neurocirurgia, área dentro da Medicina na qual a habilidade em destaque é essencial. Em resumo, a multitarefa é chave para cooperação multidisciplinar, e expressa-se como um fator crucial em várias áreas (VIRGOLIM, 2018).

Mas o que torna a mulher, um indivíduo mais apto à realização de multitarefas, prática essencial na medicina?

A resposta para a presente pergunta está provavelmente dentro do conceito de neuroplasticidade – a capacidade que o cérebro apresenta de se moldar quando submetido a modificações neuronais e/ou corticais oriundas de estímulos ambientais (KELLER & JUST, 2016). Um ponto interessante diz respeito à influência das características de

gênero, no que tange ao comportamento diferencial entre homens e mulheres no ambiente de trabalho e/ou estudo. Na medicina, em destaque na neurocirurgia, é observado, com frequência, que as mulheres apresentam uma tendência a experimentar a síndrome do impostor (SI). O SI foi inicialmente introduzido nos anos 70 por Clance e Imes (1978), e aplicado na descrição de indivíduos com percepções e sentimentos de contestar suas próprias realizações, mesmo possuindo um conglomerado de evidências opostas. Com o passar do anos, a SI tem se tornado ainda mais pertinente na neurocirurgia. Observa-se que as mulheres na neurocirurgia que desenvolveram o SI têm como consequência um aumento na insegurança para a realização de procedimentos e episódios corriqueiros de subestimação (CORLEY & WILLIAMSON, 2018).

2 | POR QUE AS MULHERES AINDA SÃO MINORIAS?

O papel exercido pela mulher na medicina ao longo da história foi responsável por trazer notórios avanços. Indivíduos que em décadas passadas não podiam pagar por profissionais que possuíam a formação médica, geralmente recorriam às mulheres denominadas por “curandeiras”, na qual faziam uso de ervas no tratamento de enfermidades, e que passavam seus saberes ao longo das gerações (JEFFERSON et al., 2015). Todavia, apesar dos inúmeros serviços prestados à sociedade, como a realização de partos e demais atividades relacionadas ao cuidado com o enfermo, a medicina foi uma área proibida para o ingresso de mulheres durante décadas, e aquelas que executavam a prática de forma “clandestina” eram perseguidas, afastadas e em contextos mais drásticos, violentadas e mortas. As limitações relacionadas ao tipo de trabalho que poderia ser exercido pelas mulheres ao longo da história, em destaque para o século 19, promoveram o fato de que um número alarmante de indivíduos do sexo feminino passou a exercer atividades mais reclusas, como de empregadas domésticas ou de governantas (CONNELL & PEARSE, 2015). Mas o desejo de ocupar os demais estratos da sociedade não foi apagado. Um notório exemplo de como a persistência e a luta feminina foi e é revolucionário, é o de Miranda, também conhecido como “Dr. James”. Miranda conseguiu exercer a profissão de médica durante décadas, porém disfarçada de homem, tendo o disfarce revelado após vir a óbito (FUNKE, 2012).

A exclusão do público feminino na medicina era significativo, dentre os inúmeros argumentos utilizados para afastar as mulheres de exercerem a presente profissão, talvez um dos mais absurdos, e sem base científica, era que a inserção de mulheres no ensino superior seria responsável pela “produção de cérebros deformados e corpos fracos, além de um conjunto de sintomas de cunho patológico” (ACHTERBERG, 1991). Foram décadas de lutas até a inserção de mulheres nas universidades. No Brasil, a medicina foi exercida majoritariamente por homens durante séculos, e foi somente a partir da década de 70 que as mulheres passaram a constituir percentuais de discentes que ingressaram na área

médica, e desde então têm composto um público com expressivo aumento de inserção nas universidades, ao longo do Brasil e do mundo (BENZIL et al., 2008).

Atualmente a feminização na medicina tem demonstrado expressivos avanços, promovendo pouco a pouco a quebra do hiato de gênero. Em contrapartida, se antes a profissão era cercada por indivíduos do sexo masculino, hoje a maioria dos formados são mulheres (DALL'AVA-SANTUCCI, 2005; ÁVILA, 2014). Ao passo que o acesso ao curso de Medicina se tornou mais democrático, a feminização na medicina tem desencadeado profundas mudanças nessa profissão. É descrito uma maior ocupação feminina em especialidades como: pediatria, ginecologia e obstetrícia, mas por outro lado, há uma defasagem no que diz respeito a presença feminina nas demais especialidades (BUDDEBERG-FISCHER, 2010). Estudos conduzidos no Japão, há 20 anos, já alertavam sobre a possibilidade do país passar por uma crise relacionada à falta de profissionais para determinadas especialidades, e que tal escassez poderia ser acentuada nos próximos anos (FUKUDA & HARADA, 2010). Nos Estados Unidos da América, o mesmo foi evidenciado. Estudos indicaram a possibilidade do país enfrentar uma crise relacionada à falta de profissionais especialistas na área cardiovascular (DEMARIA, 2008; POPPAS et al., 2008). Na neurocirurgia, a taxa de ingresso de mulheres é ainda menor.

O ingresso de mulheres na neurocirurgia foi cercado por obstáculos. Em décadas passadas, mas não tão distantes, as mulheres dessa especialidade eram “consideradas menos do que a minoria”. Dados demonstram que houve um aumento no que compreende o número de ingressantes na residência de neurocirurgia (RENFROW et al., 2018). Entretanto, salienta-se que, ao passo que há um aumento no ingresso, é necessário ajustes para promover a permanência, além de condições para que se adaptem às necessidades desse público (BENZIL et al., 2008).

Apesar das mulheres atualmente serem uma parcela importante que compõem o quadro de profissionais médicos, o mesmo não é visto na área de neurocirurgia. A proporção de mulheres que compõem os residentes de neurocirurgia é apenas 5,9% (BROTHERTON & ETZEL, 2019). Em contrapartida, com os grandes avanços que a medicina promoveu em direção a igualdade de gênero, o número reduzido de mulheres na neurocirurgia está abaixo da relação de paridade de gênero. As estatísticas desproporcionais de ingressantes e a baixa continuidade na referida especialidade foram identificadas inicialmente em 2008 (BENZIL et al., 2008). Dentre os fatores atrelados à desproporcionalidade relatada pelas acadêmicas, estavam: ausência de neurocirurgiãs do sexo feminino, reduzido número de mentores que possam auxiliar as alunas, reduzida exposição da área durante a graduação e as dificuldades de gênero que ainda persistem na medicina.

Um estudo conduzido por Renfrow e colaboradores (2017) ao longo de um período de 50 anos, de 1964 a 2013, mostrou que havia cerca de 379 mulheres residentes na área de neurocirurgia, representando um quantitativo de 26% das mulheres que ingressaram no curso de medicina. Apesar do número ser significativo, a taxa de admissibilidade em

cargos de docência não acompanhou o número de residentes. Apenas 8% das mulheres alcançaram com êxito o cargo de lecionamento, essa percentagem vai em desencontro com as posições mais ocupadas por neurocirurgiões do sexo masculino. Outro aspecto problemático constitui em taxas aumentadas de abandono à área, isto é, as mulheres apresentam uma tendência a deixar a especialidade (17%), quando comparado com indivíduos do sexo masculino (5%) (RENFROW et al., 2017).

Ainda que as estatísticas não sejam animadoras, nos últimos anos houve um número crescente de mulheres que ingressaram em organizações nacionais de neurocirurgia, que são de suma importância para promover inspirações para demais mulheres e futuras ingressantes. Mas o porquê de mesmo com tantos esforços, o número de mulheres na neurocirurgia ainda é baixo?

Existe um complexo de problemas que muitas vezes conduzem as mulheres a não ingressar ou abandonar a área. De acordo com Steklacova e colaboradores (2017), na Itália o número de mulheres neurocirurgiãs é maior em relação ao número de profissionais do sexo masculino, e tal estatística traduz um cenário que é cercado de dificuldades enfrentadas pelo público feminino, tanto no âmbito pessoal quanto profissional. A maternidade é uma das dificuldades enfrentadas, isto porque, embora haja um amparo legal em relação à licença materna, e redução de carga de trabalho, muitas universidades/hospitais não possuem instalações que possam receber crianças no período em que as mães trabalham.

Não é atoa que o medo de engravidar circunda a vida dessas mulheres, uma vez que atrelado a gravidez está a possibilidade de mudança na oferta de oportunidades relacionadas a carreira (BENZIL et al., 2008). Todavia, a gravidez compõe uma pequena parte dessa equação, ressalta-se que a falta de creches ou espaços apropriados para os(as) filhos(as) das residentes no local de trabalho é um importante somativo para um desfecho de abandono da área ou sobrecarregamento no âmbito pessoal. O outro lado da moeda situa-se no anseio pela construção de uma família, a sociedade cria rotulagens em que as mulheres cuidam dos filhos e dos parceiros. Em vista disso, em muitos contextos as mulheres são levadas a ter que escolher entre construir uma base familiar ou sacrificar o sonho profissional (CORLEY & WILLIAMSON, 2018). A pressão sobre a maternidade é alarmante, de acordo com estudos realizados por Mason & Ekman (2007), o processo de seleção para a residência ou pós-graduação possui um nível de competição que foge dos padrões observados. As mulheres que optam pela maternidade, mas que desejam ingressar na residência, não são vistas como alunas de excelência, e a probabilidade é que estas mulheres não consigam ser selecionadas. Nesse sentido, ainda que este não seja um critério legitimamente válido, a maternidade torna-se o ponto principal para a eliminação das candidatas (MASON & EKMAN, 2007).

Além dos aspectos mencionados acima, as mulheres são submetidas a outros desafios que não têm influência da fisiologia feminina. Talvez a terminologia “desafio” não seja a mais apropriada, mas sim a palavra “obstáculo”. O referido obstáculo em

questão é a discriminação, que lamentavelmente ainda norteia o contexto de inúmeros processos de entrevista, traduzido em perguntas que só são feitas a mulheres, e que em uma parcela representativa é constituído por comentários sexistas mascarados de formas sutis de discriminação com viés de caráter implícito (SANBERG et al., 2015). O viés implícito ou inconsciente compõe um traço do passado de cunho universal e indesejado, e no qual pode manifestar-se de maneira insidiosa nas mais diversas situações cotidianas (PEREIRA, 2020). O viés inconsciente geralmente ocorre de maneira não intencional, e é influenciado fortemente por preposições a respeito de um determinado grupo. No entanto, tais deturpações implicam negativamente em decisões, comportamentos e julgamentos, principalmente quando direcionados ao público feminino (PAYNE & VULETICH, 2017).

De acordo com Brotherthon & Etzel (2019), existe uma lacuna considerável entre o número de mulheres que estudam a neurocirurgia, e as que estão empregadas. Um estudo liderado na Europa mostrou que mais de 30% de mulheres estavam na residência de neurocirurgia, ao passo que apenas 11% das neurocirurgiãs eram certificadas pelo conselho (STEKLACOVA et al., 2017). Em outros continentes como a América do norte, a taxa de retenção de mulheres também foi inferior à de homens, mas aumentada quando comparada com o número de residentes na área (RENFROW et al., 2016).

Em suma, os vieses inconscientes constroem uma barreira aparentemente imperceptível para muitos, mas que dificultam consideravelmente o progresso de mulheres na neurocirurgia. Porém, a luta por equidade é contínua, e estudos conduzidos por MADSEN & ANDRADE (2018) demonstram que o acesso a informações referentes ao impacto ocasionado por tais vieses é uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento de um pensamento pautado na importância de uma cultura construída na equidade e aumento da inserção feminina (MADSEN & ANDRADE, 2018).

As neurocirurgiãs representam um componente de profissionais valiosos para o futuro e crescimento da área (DURHAM et al., 2018). É imprescindível que inúmeras mudanças sejam executadas para possibilitar o ingresso e continuação desse público na especialidade em questão. A ausência de uma massa crítica de neurocirurgiãs, e a expressiva ausência de uma rede voltada a mentoria de mulheres com o desejo de praticar a neurocirurgia, ainda configuram empecilhos relevantes para o baixo ingresso (RENFROW et al., 2018).

3 | NEUROCIURGIÃS E A CIÊNCIA

Se a participação feminina é ainda considerada baixa na prática neurocirúrgica, os dados relacionados às desigualdades de gênero, no que tange à escrita científica, também ganham proporções preocupantes (SILVA et al., 2019). De acordo com dados oriundos da Federação Mundial de Banco de Dados de Neurocirurgiões, um quantitativo de apenas 29% dos comitês executivos nas sociedades neurocirúrgicas são compostos por mulheres.

Além disso, em 2019, estudos conduzidos por Shaikh e colaboradores não encontraram nenhum artigo no qual as mulheres estavam como primeiras ou últimas (senior) autoras em artigos da neurocirurgia.

Ao longo dos anos, a ausência de mulheres ocupando cargos de liderança, assim como de autoria, e a inserção em conselhos editoriais, têm sido bem descritas. Atribuições relacionadas a membros de conselhos editoriais apresentam-se ainda distante da realidade feminina (RENFROW et al., 2018). O fracasso no aumento da inserção de mulheres nas publicações de manuscrito tem sido tema de intenso debate na sociedade médica, e pode-se atribuir isso como resultado direto da baixa inserção de mulheres em conselhos editoriais (SILVER, 2019).

De acordo com Tomizawa (2014), designar mulheres para conselhos editoriais de revistas fomentam a criação do equilíbrio de gênero entre os autores, assim como servem de suporte para a ascensão feminina em posições de prestígio (TOMIZAWA, 2014).

A luta por equidade é contínua e muitas vezes parece impossível de vencer. Ao longo dos anos, as mulheres passaram a ganhar voz e buscar pelos seus direitos e sonhos. Apesar disso, ainda existem lacunas pertinentes em diversas profissões que antes eram exercidas unicamente por indivíduos do sexo masculino, mas que ainda predominam a discriminação e o sexismo. Atualmente, o trabalho se concentra em preencher tais lacunas com a luta feminina e inserção no mercado de trabalho. O ingresso na neurocirurgia é desafiador para ambos os sexos, mas os caminhos que norteiam as escolhas do homem e da mulher são diferentes. Todavia, as mulheres têm conquistado o tão sonhado ingresso, mas ainda prevalecem os obstáculos. Nesse sentido, é de suma importância que mudanças sejam tomadas para promover um ambiente que seja factível a permanência pelas mulheres assim como a diminuição do viés inconsciente.

REFERÊNCIAS

ÁVILA, Rebeca Contrera. Formação das mulheres nas escolas de medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 38, p. 142-149, 2014.

BENZIL, Deborah L. et al. The future of neurosurgery: a white paper on the recruitment and retention of women in neurosurgery. **Journal of neurosurgery**, v. 109, n. 3, p. 378-386, 2008.

BROTHERTON, Sarah E.; ETZEL, Sylvia I. Graduate medical education, 2018-2019. **Jama**, v. 322, n. 10, p. 996-1016, 2019.

BUDEBERG-FISCHER, Barbara et al. The impact of gender and parenthood on physicians' careers-professional and personal situation seven years after graduation. **BMC health services research**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2010.

CLANCE, Pauline Rose; IMES, Suzanne Ament. The imposter phenomenon in high achieving women: Dynamics and therapeutic intervention. **Psychotherapy: Theory, research & practice**, v. 15, n. 3, p. 241, 1978.

CONNELL, R.; PEARSE, R. Gênero Uma Perspectiva Global. São Paulo: Editora Versus, p. 33-45, 2015.

CORLEY, Jacquelyn; WILLIAMSON, Theresa. Women in neurosurgery: final frontier of career women's movement. **World neurosurgery**, v. 111, p. 130-131, 2018.

DALL'AVA-SANTUCCI, Josette. Mulheres e médicas: as pioneiras da medicina. **Rio de Janeiro: Ediouro**, p. 23-38, 2005.

DEMARIA, Anthony N. Cardiology Workforce Revisited. 2008.

DURHAM, Susan R. et al. Analysis of the 1990–2007 neurosurgery residency match: does applicant gender affect neurosurgery match outcome?. **Journal of neurosurgery**, v. 129, n. 2, p. 282-289, 2018.

FUKUDA, Yoshiharu; HARADA, Tadanari. Gender differences in specialty preference and mismatch with real needs in Japanese medical students. **BMC Medical Education**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2010.

FUNKE, Jana. Obscurity and Gender Resistance in Patricia Duncker's James Miranda Barry. **European journal of English studies**, v. 16, n. 3, p. 215-226, 2012.

GOODFELLOW, Peter N.; LOVELL-BADGE, Robin. SRY and sex determination in mammals. **Annual review of genetics**, v. 27, n. 1, p. 71-92, 1993.

JEFFERSON, Laura; BLOOR, Karen; MAYNARD, Alan. Women in medicine: historical perspectives and recent trends. **British medical bulletin**, v. 114, n. 1, p. 5-15, 2015.

KELLER, Timothy A.; JUST, Marcel Adam. Structural and functional neuroplasticity in human learning of spatial routes. **NeuroImage**, v. 125, p. 256-266, 2016.

LARA, Lucia Alves Da Silva; ROMÃO, Adriana Peterson Mariano Salata. A diferenciação do cérebro masculino e feminino. 2013.

LERNER, Gerda. **A criação do patriarcado: história da opressão das mulheres pelos homens**. Editora Cultrix, 2020.

MADSEN, Susan R.; ANDRADE, Maureen S. Unconscious gender bias: Implications for women's leadership development. **Journal of Leadership Studies**, v. 12, n. 1, p. 62-67, 2018.

MASON, Mary Ann; EKMAN, Eve Mason. **Mothers on the fast track: How a new generation can balance family and careers**. Oxford University Press, 2007.

MCCARTHY, Margaret M.; WRIGHT, Christopher L.; SCHWARZ, Jaclyn M. New tricks by an old dogma: mechanisms of the organizational/activational hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. **Hormones and behavior**, v. 55, n. 5, p. 655-665, 2009.

PAYNE, B. Keith; VULETICH, Heidi A. Policy insights from advances in implicit bias research. **Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences**, v. 5, n. 1, p. 49-56, 2018.

PEREIRA, Cristina Kerr de Barros. **O impacto do viés inconsciente na carreira das mulheres: caso de ensino “Construtora Meirelles & Silva”**. 2020. Tese de Doutorado.

POPPAS, Athena et al. Survey results: a decade of change in professional life in cardiology: a 2008 report of the ACC women in cardiology council. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 25, p. 2215-2226, 2008.

RENFROW, Jaclyn J. et al. Tracking career paths of women in neurosurgery. **Neurosurgery**, v. 82, n. 4, p. 576-582, 2018.

SANDBERG, Sheryl. *Lean in-Women, Work and the Will to Lead*. 2015.

SILVA, Nicole et al. Gender representation at neurological surgery conferences. **World neurosurgery**, v. 129, p. 453-459, 2019.

SILVER, Julie K. Gender equity on journal editorial boards. **The Lancet**, v. 393, n. 10185, p. 2037-2038, 2019.

STARK, Rachel; GIBB, Robbin. Hormones and Development. In: **The Neurobiology of Brain and Behavioral Development**. Academic Press, 2018. p. 391-412.

STEKLACOVA, Anna et al. E-WIN Project 2016: evaluating the current gender situation in neurosurgery across Europe—an interactive, multiple-level survey. **World neurosurgery**, v. 104, p. 48-60, 2017.

TOMIZAWA, Yasuko. What are the qualifications and selection criteria for women to be appointed to society journal editorial boards?. **General thoracic and cardiovascular surgery**, v. 62, n. 2, p. 131-132, 2014.

VIRGOLIM, Angela. **Altas habilidades/superdotação, inteligência e criatividade: uma visão multidisciplinar**. Papirus Editora, 2018.

MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA HEMORRÁGICA EM PACIENTE JOVEM PÓS COVID-19: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 19/11/2021

Letícia Gusso Scremin

Universidade Positivo
Curitiba- Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-6138-6945>

Shema El- Iaden Hammound

Universidade Positivo
Curitiba- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3020633153318682>

João Victor Rodrigues Bubicz

Universidade Positivo
Curitiba- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7427362830956561>

Nick Dorneli de Carvalho

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
Curitiba- Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9372709047414449>

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** O SARS-Coronavirus-2) se expressa em vários tecidos incluindo o sistema nervoso (SN) e tem tropismo para a enzima conversora de angiotensina 2. Sua manifestação no SN está entre os principais marcadores de mau prognóstico e aumenta o risco relativo (1,05) de manifestação grave da doença e tem como um dos desfechos mais preocupantes o Acidente Vascular Encefálico isquêmico (AVEi). **OBJETIVOS:** Alertar sobre a ocorrência de complicações trombóticas, mesmo que tardias, do SARS-Coronavirus-2 - especialmente o

AVEi - em pacientes jovens sem comorbidades.

RELATO DO CASO: Paciente LS, masculino, 28 anos, admitido no pronto-socorro após crise convulsiva. Previamente hígido, com história de COVID-19 há 20 dias. Apresentava ECG 12 na admissão, afasia global e hemiplegia a direita. A tomografia computadorizada evidenciou foco isquêmico em região de artéria cerebral média, sendo realizado trombólise química 4, 5 horas após o primeiro atendimento. Paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e foi evidenciado um aumento da área isquêmica e região de transformação hemorrágica. Foi indicado uma craniectomia descompressiva. Na cirurgia o cérebro se mostrava edemaciado e com sinais de hipoperfusão. O procedimento ocorreu sem intercorrências e o paciente foi encaminhado para a UTI, mantendo sedação, para neuroproteção, durante os dois primeiros dias de pós-operatório. Paciente recebe alta hospitalar no 15º dia de pós-operatório em ECG 12, com afasia e obedecendo a comandos; paralisia facial central e hemiplégico a direita; e com sinais de liberação piramidal em dimídio direito. **CONCLUSÃO:** O AVEi, corresponde a 3% dos eventos tromboembólicos devido a infecção por COVID-19 e sua incidência em jovens é alarmante. Assim, evidencia-se a importância da tomada de decisão de uma possível na tromboprofilaxia nos pacientes com COVID-19 oligossintomáticos, visto que são pouco descritas e são de grande impacto individual e socioeconômico.

PALAVRAS-CHAVE: AVC, COVID-19, jovem.

HEMORRHAGIC STROKE IN YOUNG PATIENT POST COVID- 19 INFECTION: A CASE REPORT

ABSTRACT: Introduction: The Coronavirus (SARS-Coronavirus-2), initially reported Wuhan - China, in 2019, is an RNA virus of the family Coronaviridae, with tropism for angiotensin-converting enzyme 2, expressed not only in the lung parenchyma but also in other tissues, including the nervous system (SN). Its manifestation in the nervous system is among the main markers of poor prognosis and increases the relative risk (1.05) of severe manifestation of the disease. Among the neurological manifestations, one of the most worrisome, due not only to the individual health, but also due to its socioeconomic impact, is the stroke. **Objective:** To warn about the occurrence of thrombotic complications, even late, of the new coronavirus, especially stroke in young patients without comorbidities. **Case Report:** A 28-year-old male patient, LS, was admitted to the emergency room after a seizure. Previously healthy, with a history of COVID-19 20 days ago. He presented ECG 12 at admission, with global aphasia, right hemiplegia and NIHSS of 19. A computed tomography scan showed an ischemic focus in the left middle cerebral artery region, and chemical thrombolysis was performed 4.5 hours after the first visit. On the following day the patient evolved with decreased level of consciousness and a new CT scan was performed, showing an increase of the ischemic area and a region of hemorrhagic transformation. A decompressive craniectomy was indicated. During the surgery, after opening the dura mater, the brain was edematous, tense, and with signs of frank hypoperfusion. The procedure occurred uneventfully, and the patient was referred to the ICU, keeping sedation for neuroprotection during the first two postoperative days. Patient was discharged from hospital on the 15th postoperative day in GCS 12, with aphasia and obeying commands; central facial palsy on the right, hemiplegic on the right; and with signs of pyramidal release in right dimidium. **Conclusion:** stroke accounts for 3% of thromboembolic events due to COVID-19 infection and its incidence in young people is alarming. Therefore, the importance of making a decision on possible thromboprophylaxis in oligosymptomatic patients with COVID-19 is evident, since they are little described and have a great individual and socioeconomic impact on the community.

KEYWORDS: Stroke, COVID-19, young.

1 | INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-Coronavirus-2), inicialmente relatado em 2019 em Wuhan - China, é uma infecção que afeta desde o sistema respiratório até o sistema nervoso central e por esse motivo tem um potencial de causar um amplo espectro de condições clínicas que variam de quadros assintomáticos até quadros mais graves. Dentre as manifestações graves dos pacientes acometidos pela COVID-19, observou-se que determinados pacientes apresentaram repercussões neurológicas sistêmicas, como acidente vascular encefálico (AVE) [1]. Os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do AVE em adultos jovens infectados por SARS-CoV-2 envolvem estresse oxidativo, resposta trombótica e estado de hipercoagulabilidade associado a neuro-inflamação com importante liberação de citocinas pró-inflamatórias [2]

O presente relato tem por objetivo alertar sobre a ocorrência de complicações

trombóticas, mesmo que tardias, do novo coronavírus, especialmente o AVEi em pacientes jovens sem comorbidades. Evidenciando, desse modo, a importância da tomada de decisão de uma possível na trombotoprofilaxia nos pacientes com COVID-19 oligosintomáticos, visto que são pouco descritas e são de grande impacto individual e socioeconômico para comunidade, desta forma é de suma importância a melhor compreensão da evolução para melhorar efetivamente o manejo clínico dos pacientes.

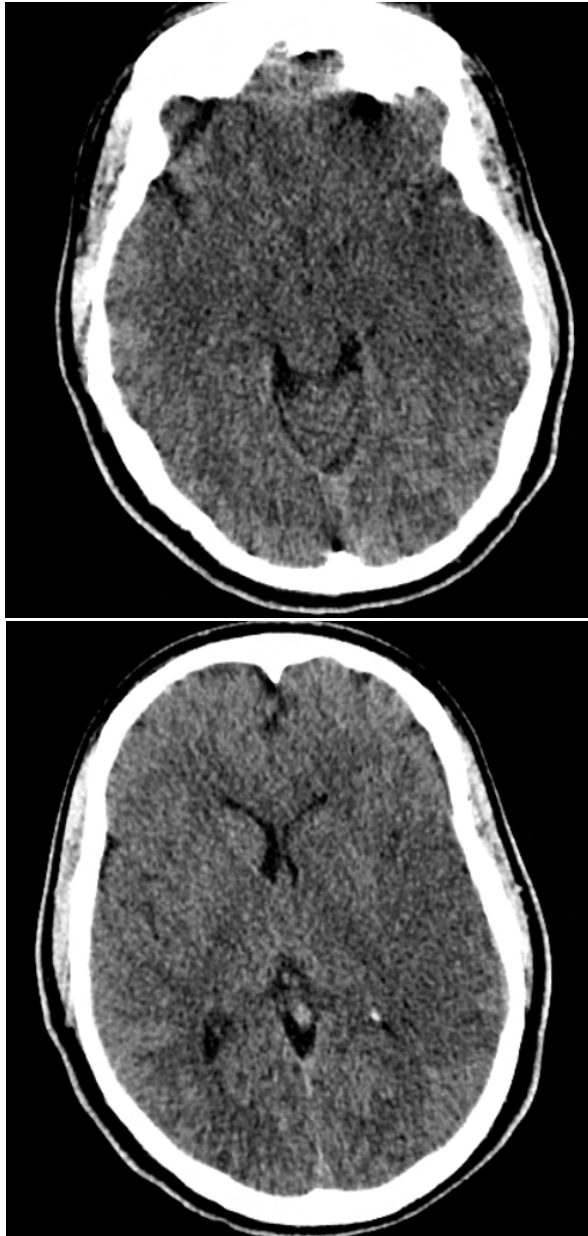
Esse estudo expõe um relato de caso de um paciente jovem infectado pelo SARS-CoV-2 que teve acometimento neurológico e condição de acidente vascular isquêmico com posterior transformação hemorrágica, correlacionando os aspectos observados na imagem e na clínica do paciente com a literatura vigente.

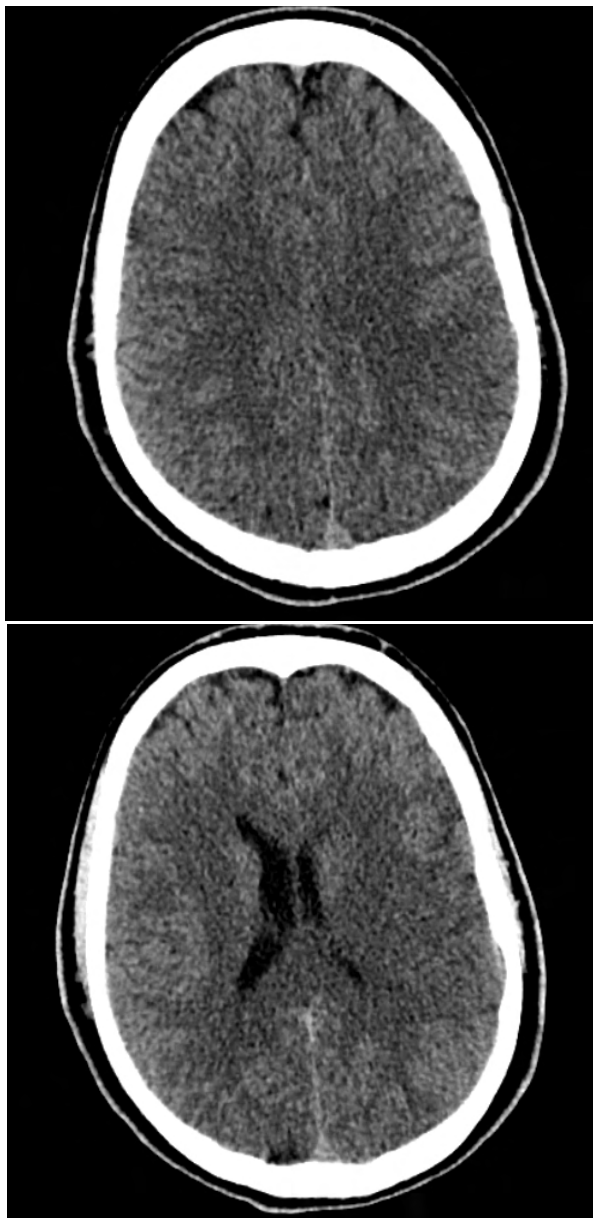
2 | RELATO DO CASO

Paciente admitido no pronto-socorro de hospital de referência na cidade de Curitiba-PR, encaminhado da UPA, previamente hígido e sem comorbidades, com história de crise convulsiva, presumida pelos socorristas quatro horas antes da admissão. Na chegada apresentava quadro de hemiplegia a direita, afasia global, rebaixamento do nível de consciência, GCS 12 (abertura ocular espontânea, respondendo a comandos, afasia global), NIHSS 19, e a tomografia realizada evidenciava foco isquêmico em região frontoparietal a esquerda em território de artéria cerebral media esquerda. Família relatou história de infecção por COVID-19 há 20 dias. O paciente foi submetido, então, a trombólise com 8 ml de actylise EV quatro horas e meia após o início do atendimento, mantendo-se com um escore no NIHSS de 19 em avaliação realizada 15 minutos após a aplicação do trombolítico. Em tomografia de controle realizada no dia seguinte devido a piora do nível de consciência, é percebido aumento importante da área isquêmica e região de transformação hemorrágica, sendo assim indicado uma craniectomia descompressiva pela equipe da neurocirurgia. Durante a cirurgia, após a abertura da dura-máter, o cérebro se mostrava edemaciado, tenso, e com sinais de franca hipoperfusão. O procedimento ocorreu sem intercorrências e o paciente foi encaminhado para a UTI, mantendo sedação, para neuroproteção, durante os dois primeiros dias de pós-operatório. Ao despertar manteve déficits focais prévios, afásico e hemiplégico a direita, reagindo a chamados externos, porém sem obedecer a comandos até a noite do quarto dia de pós-operatório. Extubação realizada no quinto dia de pós-operatório sem intercorrências. Alta da UTI no oitavo dia de pós operatório, mantendo-se estável e sem melhora dos déficits de admissão. Paciente recebe alta no 15º dia de pós-operatório em ECG 12, com afasia mista, predominantemente motora, e obedecendo a comandos por vezes; paralisia facial central, sem outras alterações em pares cranianos; força muscular grau V à esquerda e hemiplégico a direita; sem alterações de sensibilidade; e com sinais de liberação piramidal em dimídio direito.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO SEM CONTRASTE 29/11/2020

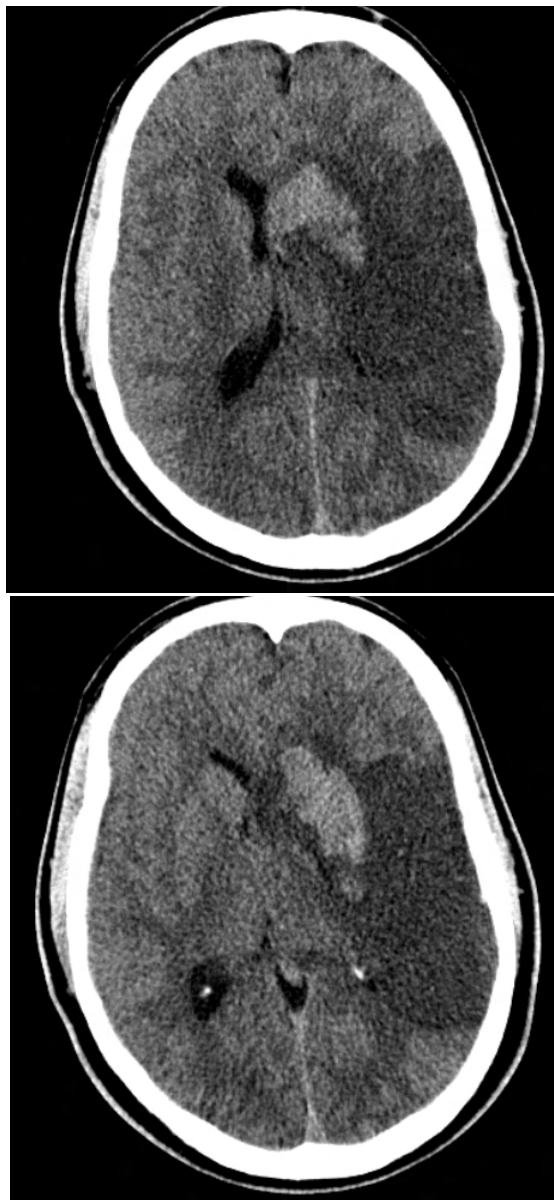
Evidencia-se área hipodensa cortico-subcortical, com indefinição da substância branco-cinza na região peri-insular, opérculo frontal e lobo temporal esquerdo (ASPECT SCORE 7). Observa-se apagamento dos sulcos entre os giros corticais e o efeito de massa comprime extrinsecamente o ventrículo ipsilateral. Tênuas hiperdensidades girais na convexidade esquerda. Discreta redução das dimensões do ventrículo lateral esquerdo.

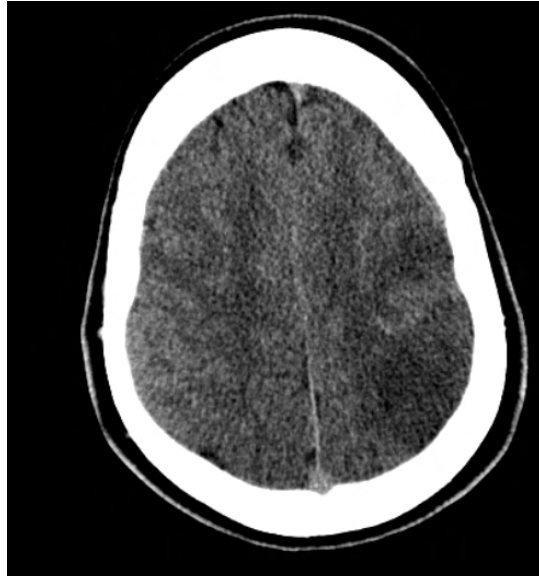




30/11/2020

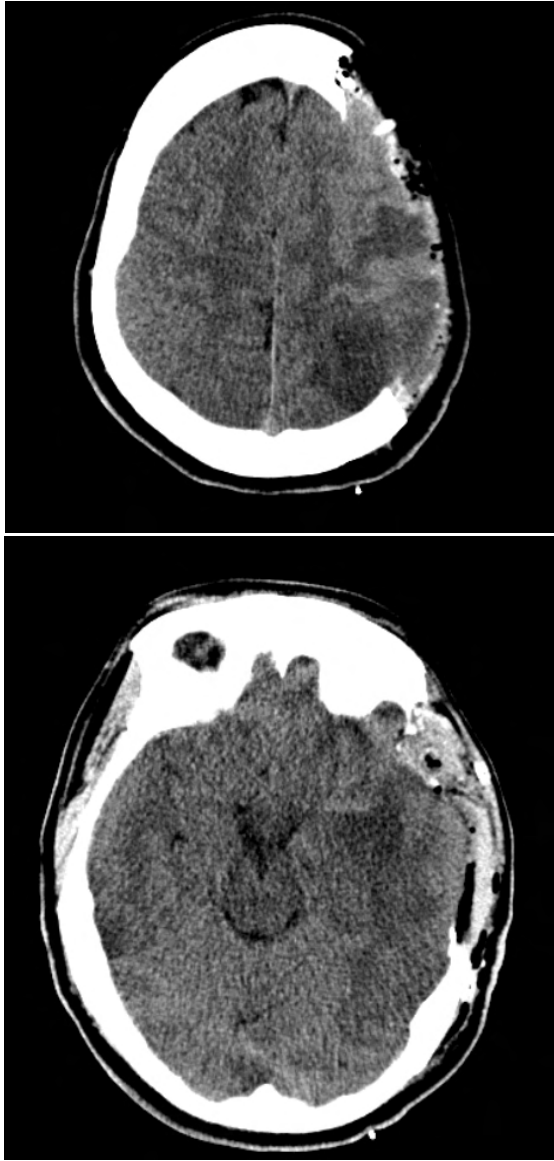
Pré operatório. AVE Hemorrágico Extensa lesão hipodensa fronto-temporo-parietal esquerda com comprometimento da região peri-insular, núcleo capsular, incluindo cabeça do núcleo caudado e região periventricular (ASPECTS 1). Observa-se imagem hiperdensa sugerindo sangramento da cabeça do núcleo caudado e lentiforme esquerdo. O conjunto determina efeito massa comprimindo o ventrículo ipsilateral, terceiro ventrículo e forame interventricular. Observa-se ainda desvio ds estruturas da linha média para direita.





01/12/2020 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO PÓS OPERATÓRIA
Craniectomia a esquerda. Extensa área hipodensa fronto-temporo-parietal com focos de indiferenciação de substância branco-cinzenta extendendo-se para região núcleo capsular e periventricular esquerda, com focos de sangramento na região da cabeça do núcleo caudado e periventricular a esquerda. O efeito massa comprime o ventrículo ipsilateral e desvia as estruturas da linha média para direita.







3 | DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2, RNA vírus da família Coronaviridae, possui tropismo viral pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e esta, por sua vez, é expressa tanto no parênquima pulmonar como em outros tecidos, dentre eles o tecido nervoso. Sua manifestação nesse tecido está entre um dos principais marcadores de mau prognóstico, visto que a ocorrência de manifestações neurológicas na infecção pelo coronavírus representa um aumento do risco relativo (1,05) para formas mais graves, conforme demonstra estudo retrospectivo feito em 3 hospitais da Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology em Wuhan, China, designados para casos de COVID -19, em que 214 pacientes com diagnóstico confirmado da infecção foram estudados ^[3]. Dessa forma, apresentações de doença cerebrovascular aguda, alterações do nível de consciência ou lesões musculares podem servir como marcadores de gravidade.

Uma das condições neurológicas mais alarmantes e consequência direta da fisiopatologia da doença, sobretudo do estado de hipercoagulabilidade em que o paciente infectado se encontra, além da hipóxia, excessiva inflamação e imobilização dos pacientes, é o AVC (Acidente Vascular Cerebral). A taxa de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID – 19 em um estudo realizado em 3 diferentes hospitais universitários alemães, que englobou 184 pacientes internados em UTI com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 confirmado, foi de 31%, mesmo após profilaxia, sendo 3% destes eventos AVCs.^[4] Ainda, outro estudo, coorte retrospectivo, em que foram analisados todos os 173 pacientes hospitalizados por doença neurológica no período entre os dias 21 de Fevereiro a 5 de

Abril de 2020 no Hospital Spedali Civili, General Neurology Unit and Vascular Neurology Unit, Department of Neurologic and Vision Sciences localizado na Brescia, Itália, além de evidenciar um aumento nas taxas de AVC em pacientes com COVID-19, demonstrou que estes apresentavam também menores chances de obter bom prognóstico em alta, visto que tinham maiores pontuações na escala mRs (modified ranking scale), escala que mensura o grau de incapacidade e dependência para realização de atividades diárias em pacientes pós AVC. [5]

Na fisiopatologia dos casos de AVE em pacientes acometidos pelo COVID 19, destaca-se o fato de contribuírem para sua incidência, não uma única causa isolada, mas um conjunto de fatores pré-dispostos pela própria infecção- como agressão direta do vírus às células -, bem como consequências da resposta inflamatória desencadeada pelo sistema imune no intuito de combater o agente estranho. Segundo American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council Leadership, as principais hipóteses aumento da prevalência de AVE nos infetados incluem a liberação de citocinas pró-inflamatórias por meio da inflamação local, que agredindo a placa endotelial promovem a ruptura desta, desencadeando assim a ativação dos fatores de coagulação, além da agressão direta do vírus ao endotélio, visto que este expressa os receptores ECA2 pelos quais o vírus tem tropismo[6].

Ademais, o estudo realizado no Hospital Spedali Civili, Brescia, também demonstrou que em pacientes com COVID-19 o estado de coagulabilidade está alterado em comparação com pacientes sem a doença. O tempo de protrombina e o dímero-d estavam aumentados no primeiro grupo, assim como os índices inflamatórios, como a proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação. Este perfil de marcador é consistente com o que foi observado na coagulação intravascular disseminada e pode desempenhar um papel importante na incidência e gravidade do AVC em pacientes com COVID[5].

4 | CONCLUSÃO

Considerando o presente relato é recomendado atenção aos casos de pacientes jovens que, mesmo sem complicações no período de infecção, apresentem quadro de déficit neurológico focal agudo. Por se tratar de uma doença nova, ainda há muitas dúvidas sobre sua fisiopatogenia e seus diferentes mecanismos que ocasionam diversas manifestações clínicas da COVID-19, principalmente nas sintomatologias neurológicas. Assim, pesquisas relacionadas aos danos gerados pelo vírus no sistema vascular cerebral se fazem necessários para elucidar tais dúvidas e principalmente para orientar os médicos no diagnóstico e manejo adequado dos pacientes infectados pelo novo coronavírus.

REFERÊNCIAS

- 1 - Oliveira, R. G., Clementino, C. F. L., Dias, P. T., Albuquerque, L. T. C. de, Passos Filho, M. V. M., Cavalcante, R. J., & Pinheiro, R. X. M. (2020). **HEMORRHAGIC NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN A PATIENT WITH COVID - 19: CASE REPORT**. *Amadeus International Multidisciplinary Journal*, 5(9), 177–184. <https://doi.org/10.14295/aimj.v5i9.140>. 2020.
- 2 - Libby P, Lüscher T. **COVID-19 es, en definitiva, una enfermedad endotelial**. *Europ Heart J*. 2020; 41 (32):3038-3044. Doi: 10.1093 / eurheartj / ehaa623
- 3- MAO, L. et al. **Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study**. medRxiv, 2020.
- 4- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. **Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19**. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- 5- Benussi A, et al. **Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy**. *Neurology*. 2020 Aug 18;95(7):e910-e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848. Epub 2020 May 22. PMID: 32444493.
- 6-LYDEN, P. **Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership**. *Stroke*, v. 2019, p. 1910–1912, 2020.

INFLUÊNCIA DE ANDRÓGENOS NA MASSA CORPORAL E NO OSSO

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 05/11/2021

Trayse Graneli Soares

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2520939495992169>
<https://orcid.org/0000-0001-7505-7907>

Isabel Rodrigues Rosado

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5855259434191533>
<https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Julia Perinotto Picelli

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/3662670677206330>
<https://orcid.org/0000-0002-0006-6494>

Renato Linhares Sampaio

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2231644256161911>
<https://orcid.org/0000-0003-2585-9543>

Ian Martin

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4730020772591126>
<https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

Endrigo Gabellini Leonel Alves

Universidade de Uberaba
Uberaba – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4550784508252779>
<https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

RESUMO: A testosterona é um hormônio esteroide responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas e do estado anabólico dos tecidos. Sua função anabólica vai além dos tecidos relacionados ao sistema reprodutor, desempenhando importante função também no sistema esquelético e na massa corporal. A testosterona, quando aplicada em doses suprafisiológicas é capaz de propiciar aumento de massa magra e massa muscular e redução de massa corporal, circunferência abdominal e gordura visceral. Sua ação no tecido ósseo, é mediada pelos receptores androgênicos presentes nas células ósseas (osteoblastos, osteócitos e osteoclasto) os quais sofrem ação da testosterona, influenciando na formação e reabsorção óssea. O undecilato de testosterona é um análogo sintético da testosterona de longa ação com poucos efeitos colaterais, e realiza as mesmas ações no organismo que o hormônio testosterona. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca da influência da testosterona e de seus análogos, no osso e na massa corporal. Pode-se concluir que os andrógenos desempenham importante função na homeostasia orgânica influenciando diretamente o tecido ósseo e adiposo.

PALAVRAS-CHAVE: Esteróide, regeneração óssea, ortopedia, gordura.

INFLUENCE OF ANDROGENS ON BODY MASS AND BONE

ABSTRACT: Testosterone is a steroid hormone responsible for the development and maintenance of male sexual characteristics

and the anabolic state of tissues. Its anabolic function goes beyond tissues related to the reproductive system, playing an important role in the skeletal system and body mass as well. Testosterone, when applied in supraphysiological doses, is capable of increasing lean and muscle mass and reducing body mass, waist circumference and visceral fat. Its action on bone tissue is mediated by androgen receptors present in bone cells (osteoblasts, osteocytes and osteoclasts) which undergo the action of testosterone, influencing bone formation and resorption. Testosterone undecylate is a long-acting synthetic testosterone analogue with few side effects, and performs the same actions in the body as the hormone testosterone. The aim of this study was to conduct a literature review on the influence of testosterone and its analogue, in bone and adipose tissue. It can be concluded that androgens play an important role in organic homeostasis, directly influencing bone and adipose tissue.

KEYWORDS: Steroid, rat, bone regeneration, orthopedics, fat.

OSSO COMO ORGÃO E TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo altamente especializado, estruturado por células espalhadas em uma abundante matriz extracelular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). O osso, como órgão, exerce funções de proteção, sustentação e locomoção. Exerce ainda função como reservatório mineral e participa diretamente na hematopoiese (GUYTON; HALL, 2006).

Os ossos podem ser classificados de acordo com sua morfometria, em longos, chatos e curtos. Os ossos longos, como a tíbia, apresentam uma diáfise, caracterizada como o corpo do osso, a qual aloja a cavidade medular; epífises, que estão em suas extremidades, compostas principalmente por osso esponjoso; e metáfise, região de transição entre a diáfise e a epífise (GARTNER; HIATT, 2011).

A estrutura dos ossos longos é dividida em parte cortical (compacto) e esponjosa (trabecular). O osso cortical é caracterizado pela matriz de colágeno organizada sob a forma de lamelas concêntricas, ao redor dos canais de Havers. O osso esponjoso possui trabéculas ósseas e espaços intertrabeculares compostos por medula óssea vermelha, onde ocorre a hematopoiese pelas células mesenquimais (MARX; GARG, 1998).

A matriz óssea é formada por componentes orgânicos e inorgânicos. A porção inorgânica ou também descrita como mineral, é representada em sua maioria por cristais de hidroxiapatita. A porção orgânica é composta por proteínas colágenas e não colágenas. O colágeno tipo I é predominante na matriz orgânica e osteocalcina e a osteopontina são exemplos de proteínas não colágenas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

As células que compõem os ossos são os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). As células ósseas participam do processo contínuo de renovação e remodelação realizado no tecido ósseo, ocorrendo um equilíbrio entre formação e reabsorção óssea. Esses dois processos são intermediados respectivamente por osteoblastos e osteoclastos (COHEN, 2006). Os osteoblastos têm origem a partir de

células tronco mesenquimais osteoprogenitoras (KLEIN *et al.*, 2003) e são responsáveis por sintetizar colágeno tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas e participar da mineralização da parte orgânica da matriz óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Os osteoblastos após passarem por processo de diferenciação, diminuem sua atividade metabólica, ficam envoltos pela matriz óssea e passam a ser denominados de osteócitos (KLEIN *et al.*, 2003). Os osteócitos são derivados de linhagem de osteoblastos e produzem óxido nítrico e prostaglandinas, e ambos são responsáveis por modificarem a atividade de osteoblastos e osteoclastos na osteogênese (NOTELOVITZ, 2002). Os osteoclastos participam do ciclo de remodelação e tem como principal função a reabsorção óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004) em resposta a fatores liberados por osteoblastos. Os osteoclastos são recrutados para a superfície óssea, gerando um ambiente ácido que propicia a dissolução dos componentes orgânicos e minerais do osso. Após realizarem sua atividade fagocitária, os mesmos sofrem apoptose (PEEL, 2009).

REMODELAÇÃO E REPARAÇÃO ÓSSEA

O tecido ósseo está constantemente modificando sua estrutura (DEMPSTER, 1999). Durante a fase de crescimento de qualquer indivíduo, ocorre o crescimento longitudinal do osso, sendo necessárias adaptações do osso relacionadas à deposição de matriz óssea nas metáfises. Já ao longo de toda a fase adulta, o osso passa por constantes processos de remodelação, buscando renovação do esqueleto e mantendo sua integridade anatômica e estrutural. Essas modificações são descritas pela “lei de Wolf”, a qual declara que a área do osso é proporcional à força mecânica exercida sobre ela (RALSTON, 2005) e que osso se adapta dinamicamente aos estímulos mecânicos, realizando mudanças em sua arquitetura (DINIZ *et al.*, 2005). Dessa maneira, as fraturas ósseas ocorrem quando a carga aplicada sobre determinada região do tecido ósseo supera sua capacidade de resistência (HUISKES; VAN RIETBERGEN, 2005). A capacidade óssea de remodelação também permite manter a estabilidade da calcemia e suprir as necessidades metabólicas do organismo (DEMPSTER, 1999).

A reparação óssea é um processo que requer a ação conjunta de sinalizações bioquímicas para promover fases angiogênese e osteogênese (LOI *et al.*, 2016) e conseqüentemente restaurar os danos, preservando a homeostasia dos organismos vivos (SEN; ROY, 2008).

Em termos histológicos, a reparação óssea pode ocorrer de forma primária (direta) ou de forma secundária, denominada de indireta (WEINSTEIN; BUCKWALTER, 2003). A reparação óssea primária é caracterizada pela formação direta de tecido ósseo na linha de fratura, decorrendo da deposição de osso trabecular e seguida da remodelação em osso lamelar com canais de Havers e Volkmann, sem formação de calo (SHALES, 2008). Já a reparação secundária, forma mais comum de reparação, envolve a formação de um calo

fibrocartilagenoso, que posteriormente é substituído por calo ósseo (SCHINDELER *et al.*, 2008). A reparação óssea secundária pode ser dividida em três fases. A primeira fase é caracterizada por formação de coágulo sanguíneo, seguido de um processo inflamatório agudo com ativação de macrófagos locais, havendo posterior formação do tecido de granulação (SCHINDELER *et al.*, 2008; LOI *et al.*, 2016). Nesta fase, ocorre a chegada de células que culminam na liberação de mediadores inflamatórios (SCHINDELER *et al.*, 2008). Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a chegar ao local da lesão óssea, as quais secretam mediadores inflamatórios e quimiotáticos, como IL-6, fazendo então recrutamento de novas células inflamatórias para o local da lesão, como os monócitos e macrófagos. Os macrófagos removem a matriz provisória de fibrina por fagocitose e secretam mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6, que iniciam o recrutamento de fibroblastos e células-tronco mesenquimais (LOI *et al.*, 2016). Há diferenciação de células tronco mesenquimais em condrócitos, que produzem cartilagens e posteriormente em osteoblastos (SCHINDELER *et al.*, 2008). Na segunda fase, os osteoblastos depositam matriz óssea mineralizada, utilizando como arcabouço a matriz fibrocartilagenosa previamente depositada e termina com o preenchimento total da linha de fratura (SHAPIRO, 2008). A terceira fase caracteriza-se pela reabsorção do tecido ósseo excessivo (SOUZA, 2003). Nessa fase, a ação dos osteoclastos é primordial pois eles são responsáveis por remover o tecido ósseo promovendo a remodelação (LOI *et al.*, 2016). No final do processo, o calo ósseo tem redução do seu tamanho enquanto o osso atinge o formato próximo à sua apresentação original (BUTTERWORTH; DENNY, 2006).

A remodelação óssea é o principal processo metabólico que regula a estrutura óssea, sendo o osteoclasto a célula responsável pelo início desse processo, o qual há interação de células ósseas (osteoblastos e osteoclastos), assim como a ação citocinas, hormônios, fatores de crescimento e quimiocinas (NARDUCCI *et al.*, 2011; COHEN, 2016). A remodelação óssea, é iniciada pela reabsorção. Nesse processo, a reabsorção óssea, a qual o osteoclasto é responsável, está associada a uma nova formação óssea, pois é ela que garante que haja renovação do osso por meio de uma pequena perda óssea temporária, a qual posteriormente será substituída por uma nova formação óssea, por meio dos osteoblastos (NARDUCCI *et al.*, 2011). A partir do momento em que ocorre um desequilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea, ou seja, entre as atividades dos osteoclastos e dos osteoblastos, a reabsorção óssea prevalece e então surgem alterações em vários eixos que resultam em doenças como a osteoporose, em que há perda óssea, resultante da alteração da atividade e quantidade de osteoclastos (NARDUCCI *et al.*, 2011; COHEN, 2016).

PROPRIEDADES BIOMECÂNICAS DO OSSO

Os ossos são considerados viscoelásticos, se distendendo vagarosamente sob

baixa carga, de forma que quanto maior o tempo de aplicação da carga, mais se distendem (SOUZA *et al.*, 2009). O osso não é uma estrutura completamente rígida ou frágil, e sim uma combinação de ambas características (DINIZ *et al.*, 2005). A resistência e rigidez conferidas ao osso estão relacionadas com a morfologia, porosidade, comprimento e curvatura óssea (ROUSH, 2005). A porção orgânica do osso é responsável pela resistência à fratura, compressão e tração, conferindo maleabilidade tecidual sem que ele perca clinicamente sua dureza. A porção inorgânica confere resistência à deformação (CASTRO JR *et al.*, 2008).

A resistência do osso depende também das propriedades intrínsecas pois quanto maior o conteúdo mineral do osso menor resistência à ocorrência das fraturas porque o osso torna-se mais rígido, quebradiço e menos tolerante à deformação elástica, portanto menos capaz de absorver a energia de um impacto. Por outro lado, a redução do conteúdo mineral do osso, como ocorre no raquitismo, reduz sua dureza o que o torna extremamente elástico, se deformando facilmente com a mínima deposição de carga (FORESTIER-ZHANG; BISHOP, 2015).

A lei da elasticidade de materiais sólidos determina a existência de uma relação linear entre força aplicada e deformação de um objeto sólido (GURGEL, 2002). As fraturas ocorrem depois de se aplicar forças excessiva (supra fisiológica) ao osso (ROUSH, 2005). As forças a que os ossos longos estão submetidos podem ser fisiológicas ou não, as quais excedem a resistência limite do osso, originam fraturas (SCHWARZ, 1996).

Quando uma força é aplicada a um objeto bloqueado, este se deforma. Se o objeto reassume conformação original, denomina-se deformação elástica. O ponto de quiescência é quando a carga é aplicada até o ponto em que o objeto não é mais capaz de reverter sua forma original. Quando o objeto sofre deformação e a mesma é permanente, é denominada deformação plástica. O ponto de fratura é obtido quando há continuidade na aplicação da carga (SCHWARZ, 1996).

Ensaio mecânicos (ou testes biomecânicos), são utilizados para determinar as propriedades mecânicas dos materiais, como os ossos, sendo mais frequentemente relatados os de tração, compressão, flexão em três ou quatro pontos, torção, cisalhamento puro, fadiga e micro ou nanopenetração (MELO FILHO *et al.*, 2012). O teste de flexão em três pontos é o método de flexão óssea mais comumente utilizado (FORESTIER-ZHANG; BISHOP, 2015).

Dentre as variáveis obtidas através do teste de flexão em três pontos, a força máxima é definida como a carga máxima que o osso suporta antes de sua fratura. Já a deformação até falha é o máximo de deformação tolerado pelo osso até que frature (FORESTIER-ZHANG; BISHOP, 2015). Quando há maior mineralização óssea, esse valor decresce, tornando o osso mais frágil (TURNER, 2002). O módulo de elasticidade é a resistência à deformação óssea e é um teste reversível, visto que o osso volta a sua forma original quando a carga é removida. O módulo de elasticidade está correlacionado à mineralização

do osteóide, tornando o osso mais resistente à deformação elástica e aumentando o valor do módulo de elasticidade (FORESTIER-ZHANG & BISHOP, 2015).

TESTOSTERONA E O TECIDO ÓSSEO

A testosterona é um hormônio esteroide, andrógeno (NORMAN, 1997) produzido tanto em macho quanto em fêmeas (KLEIN, 2014), sintetizada a partir do colesterol. É secretada nos machos pelas células de Leydig e também no córtex da adrenal (RUBIN, 2004) e nas fêmeas, é produzida em pequenas quantidades nas células da teca, nas adrenais e nos tecidos periféricos, como tecido adiposo, muscular e cutâneo (NORMAN, 1997).

Dentre suas funções, é responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculina e do estado anabólico de tecidos, exercendo também uma importante participação na formação, desenvolvimento e manutenção da massa óssea e muscular (NOTELOVITZ, 2002). A função anabolizante desempenhada pela testosterona vai além dos tecidos relacionados ao sistema reprodutor, aumentando a atividade de vários tecidos (KLEIN, 2014), como o tecido ósseo. As células deste tecido, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, possuem receptores androgênicos, os quais estão relacionados com a ação da testosterona na formação óssea (GOLDS *et al.*, 2017).

Os andrógenos, como a testosterona, podem afetar o esqueleto masculino diretamente, através da ativação do receptor de andrógenos e indiretamente, através da estimulação dos receptores de estrógenos após aromatização (NOTELOVITZ, 2002). A aromatização é um processo, pelo qual a testosterona e seus sintéticos, realizam a transformação de uma molécula de esteroide nos estrógenos (estradiol e estrona), por meio da enzima aromatase. Essa enzima é responsável por catalisar a transformação da testosterona em estrógeno de forma irreversível. A enzima aromatase têm sido identificada no cérebro e no tecido adiposo (REDONDO; OLIVEIRA, 2007).

A ação direta da testosterona no osso, via sinalização, ocorre por meio do receptor de andrógeno presente em osteoblastos e osteócitos. A sinalização do receptor de andrógeno nos osteoblastos contribui para a formação óssea trabecular. Os osteoblastos são as células ósseas que mais expressam reatividade aos andrógenos, sendo a resposta maior no osso cortical (NOTELOVITZ, 2002). Quando ocorre alteração nos níveis séricos dos andrógenos há um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea (VANDERSCHUEREN *et al.*, 2014) e dessa forma, com a diminuição dos níveis de andrógenos e estrógenos disponíveis, podem aumentar o tempo de vida de osteoclastos e ainda favorecer o processo de apoptose de osteoblastos, o qual será responsável pelo desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea (MANOLAGAS *et al.*, 2002).

Um estudo desenvolvido por Vandenput *et al.* (2004), constatou que a testosterona quando administrada de forma sistêmica em camundongos machos foi essencial para

formação periosteal óssea e contribuiu para manutenção do osso trabecular e estrutura óssea. A testosterona ainda exerce interferência no crescimento cartilaginoso e na ossificação endocondral (BLOOMBERG, 1991). Realizou-se um estudo em felinos jovens machos e fêmeas, em que se avaliou o fechamento das epífises do rádio de animais inteiros e castrados até sete meses de idade. Concluiu-se que a castração atrasou o fechamento epifísario, reafirmando que a ausência do hormônio atrasa a maturação das epífises (STUBBS, 1996).

A manutenção, formação e desenvolvimento da massa óssea e muscular é influenciada pela ação da testosterona (NOTELOVITZ, 2002). A testosterona aumenta a atividade dos osteoblastos e inibe a retirada de cálcio do organismo ao diminuir a formação e atividade dos osteoclastos. Quando ocorre diminuição da secreção de testosterona, a atividade osteoclástica é maior do que a osteoblástica, reduzindo a formação óssea (WOLFF, 2012). Levando isso em consideração, foi realizado um estudo que mostra a relação direta da castração com a massa óssea. A castração induz osteopenia e osteoporose, pela ausência de testosterona e estrogênio, visto que, esses hormônios exercem função na homeostase óssea, de forma que a orquiectomia em ratos machos adultos acarretou em redução da densidade óssea (BROULÍK; BROULÍKOVA, 2007).

A testosterona atua sobre o cálcio livre citosólico e o metabolismo de fosfolípidios da membrana em osteoblastos (LIEBERHERR; GROSSE, 1996). A sua atuação positiva no osso favorece a retenção de cálcio e fósforo, aumentando a síntese de matriz óssea, por meio do aumento da atividade osteoblástica (CANALI, 2001). Sugere-se que a testosterona influencia na maturação dos osteoblastos, visto que em outro experimento, no qual foi realizada a incorporação da Testosterona ao compósito de poli ácido láctico glicólico, policaprolactona e fosfato de cálcio bifásico (BCP) e avaliada a resposta celular *in vitro* e *in vivo*, foi possível observar que com a incorporação da testosterona ao compósito houve aumento da viabilidade e proliferação dos osteoblastos, além de diferenciação dos osteoblastos, sugerindo que a testosterona tenha influenciado na maturação dos osteoblastos, *in vitro* (COSTA, 2014).

A ação da testosterona também influencia em muitos processos que requerem uma resposta inflamatória, pois a testosterona possui efeito modulador negativo sobre citocinas pró inflamatórias, além de exercer influência nas células do sistema imunológico (FERRUCCI *et al.*, 2005).

Estudos já mostraram efeitos benéficos do uso de testosterona no tratamento de doenças ósseas que cursam com osteopenia (LI *et al.*, 2000), na reparação de fraturas experimentais em coelhos (AHMAD *et al.*, 2013), no controle dos efeitos ósseos deletérios oriundos do uso crônico de corticoides (CRAWFORD *et al.*, 2003) e na prevenção de fraturas em pessoas com osteoporose (FRISOLI *et al.*, 2005).

Alguns estudos mostram resultados não tão favoráveis quanto ao benefício do uso de esteroides anabolizantes para o tratamento de doenças ósseas como a reparação

de fraturas em indivíduos geriátricos (FaROOQI *et al.*, 2016). Ressalta-se ainda que, os esteroides anabolizantes podem apresentar efeitos indesejáveis como danos à medula óssea, ao fígado, ao cérebro e ao próprio tecido ósseo (CARMO *et al.*, 2012). Os efeitos indesejáveis dos esteroides anabolizantes são particularmente importantes no sistema reprodutivo masculino podendo causar oligospermia, azoospermia, alterações de motilidade e morfológicas no espermatozoide e em casos mais graves atrofia testicular. Esses efeitos colaterais são variáveis de acordo com o tipo e dose do esteroide anabolizante (SOUZA; HALLAK, 2010). A maioria dos estudos traz a utilização de doses suprafsiológicas de testosterona em indivíduos que apresentem deficiência da mesma. Dessa forma, acredita-se ainda que altas doses de andrógenos sintéticos podem ser prejudiciais aos ossos devido à supressão da testosterona endógena (e estrogênio), sendo uma preocupação potencial (CLARKE; KHOSLA, 2009).

TESTOSTERONA E A OBESIDADE

A obesidade está associada com alterações no perfil hormonal reprodutivo de machos e fêmeas, de forma que homens moderadamente obesos apresentam baixa quantidade de testosterona total (LIMA *et al.*, 2000) e mulheres obesas apresentam excesso de andrógenos (PASQUALI, 2002).

A queda do nível de testosterona total diante da obesidade estaria ligada a menor disponibilidade de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) enquanto os mecanismos responsáveis pelo decréscimo da testosterona livre ainda não são bem elucidados (LIMA *et al.*, 2000). O aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) é descrito então, como um fator negativo em relação ao nível de SHBG (HAMMOUD *et al.*, 2009).

Em um estudo de Nielsen *et al.* (2007), foi demonstrado que os tecidos adiposos viscerais são responsáveis pelo declínio da testosterona livre e testosterona biodisponível, enquanto que a redução da testosterona total e da Dihidrotestosterona (DHT) ocorre pelo aumento do tecido adiposo subcutâneo.

Levando em consideração a baixa de testosterona normalmente observada em indivíduos obesos, têm-se como solução a reposição de testosterona exógena, a qual pode inclusive influenciar diretamente no emagrecimento do indivíduo obeso. A aplicação de testosterona exógena, em doses suprafsiológicas, é capaz de propiciar redução da taxa de gordura corporal e gerar hipertrofia muscular (HERBST e BHASIN, 2004). A testosterona é considerada um regulador potente da lipólise, influenciando a transdução do sinal da catecolamina nas células de gordura (PETER, 2005).

A testosterona é um hormônio redutor de gordura, exercendo esse efeito por diferentes mecanismos. Ela inibe a captação de lipídios e a atividade da lipoproteína-lipase (LDL) em adipócitos, e estimula a lipólise, aumentando o número de receptores b-adrenérgicos lipolíticos. Também ocorre a diminuição da produção de leptina pelos

adipócitos. A testosterona ainda inibe a diferenciação de células precursoras de adipócitos (DE PERGOLA, 2000). O efeito lipolítico da testosterona é mediado por um aumento na atividade da adenilato ciclase, proteína quinase A e lipase sensível a hormônios (DE PERGOLA, 2000).

Em estudos em humanos, ao recebem doses exógenas de testosterona, ocorre uma perda mais rápida da deposição de lipídios e diminuição seletiva da massa gorda no tecido adiposo visceral (PETER, 2005). Abdelhamed *et al.*, 2015, mostraram em seu estudo o efeito da reposição de testosterona na morfologia das células de gordura no tecido adiposo subcutâneo e visceral em ratos machos com idade hipogonadal e o resultado indicou claramente que a terapia de reposição de testosterona diminuiu o tamanho das células de gordura visceral, sendo um modulador importante na síndrome metabólica.

PAPEL DO UNDECILATO DE TESTOSTERONA NA REPARAÇÃO ÓSSEA

Os esteroides-androgênicos são substâncias sintéticas derivadas do hormônio testosterona (ANDRADE, 2002). No mercado existem diversos análogos de testosterona disponíveis para utilização terapêutica como o cipionato de testosterona, o decanoato de nandrolona, undecilato de boldenona e undecilato de testosterona (SOUZA; HALLAK, 2010).

O uso dos análogos de testosterona, tem sido indicado como adjuvante no tratamento no reparo de lesões ósseas, tendo resultados promissores em seres humanos (AHMAD *et al.*, 2013). Esses andrógenos aumentam a síntese de proteínas na matriz extracelular, como o colágeno tipo 1, osteocalcina e osteonectina, além de aumentar a diferenciação de osteoblastos, estimulam a mineralização óssea e regulação e produção de matriz óssea (NOTELOVITZ, 2002).

O undecilato de testosterona (Nebido[®], Bayer, Brasil) é um análogo da testosterona de longa ação indicado para reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário. Estudos destacaram que este medicamento apresenta bons efeitos em pacientes com diabetes, obesos e com hipogonadismo (CHILLARÓN, 2016) e que não gera interferências na produção espermática quando utilizado em doses baixa (WEN *et al.*, 2000). Portanto, é considerado a melhor opção terapêutica disponível no Brasil (HOHL *et al.*, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como evidenciado no decorrer desse capítulo, a testosterona e seus análogos exercem influência no metabolismo e desenvolvimento em tecidos não reprodutivos, como o tecido ósseo. Desta forma, foi possível observar que a utilização da testosterona e de seus análogos sintéticos, podem ser úteis no tratamento de doenças ósseas e que

são capazes de otimizar o processo de reparação óssea em indivíduos com níveis de testosterona endógena insuficientes.

Além disso, observou-se também, que com a aplicação de testosterona exógena em doses suprafarmacológicas, a mesma pode propiciar redução da taxa de gordura corporal, sendo a testosterona um possível aliado na perda de peso de indivíduos que sofrem de obesidade.

Apesar dos benefícios já descritos na literatura acerca da utilização da testosterona, ainda são poucos os relatos referentes à utilização de seu análogo, undecilato de testosterona, e se este é capaz de gerar interferência no processo de reparação óssea e na massa corporal em indivíduos normais, sem deficiência de testosterona endógena. Levando em consideração que o Undecilato de testosterona é descrito como uma das melhores opções terapêuticas no Brasil, sugere-se que sejam realizados novos estudos acerca de sua utilização voltado para o processo de reparação óssea e massa corporal.

REFERÊNCIAS

ABDELHAMED, A.; HISASUE, S.; SHIRAI, M. et al. **Testosterone replacement alters the cell size in visceral fat but not in subcutaneous fat in hypogonadal aged male rats as a late-onset hypogonadism animal model.** Research and reports in urology, v.7, p.35–40, 2015.

AHMAD, F.; YUNUS, S.M.; AGGHAR, A. et al. **Influence of anabolic steroid on tibial fracture healing in rabbits - a study on experimental model.** Journal of Clinical and Diagnostic Research, v.7, n.1, p.93-96, 2013.

ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 388p., 2002.

BROULÍK, P.D.; BROLULÍKOVÁ, K. **Raloxifen prevents bone loss in castrated male mice.** Physiological Research, v.56, p. 443-447, 2007.

CARMO, C.A.; GONÇALVES, A.L.; SALVADORI, D.M. et al. **Nandrolone androgenic hormone presents genotoxic effects in different cells of mice.** Journal of Applied Toxicology, v.32, n.10, p.810-814, 2012.

CANALI, E.S.; KRUEL, L.F.M. **Respostas hormonais ao exercício.** Revista Paulista de Educação Física., v.15, n.2, p.141-153, 2001.

CAO, J.J. **Effects of obesity on bone metabolism.** Journal of Orthopaedic Surgery and Research, v. 6, p. 1-7, 2011.

CASTRO, JR. A.F; CASTRO, B.K.; SILVEIRA, L.L.N. et al. **Embriologia e histofisiologia do tecido ósseo: revisão de literatura e bases histofisiológicas das principais doenças ósseas metabólicas.** Boletim do Centro de Biologia da Reprodução, v.27, n.1/2, p.27-32, 2008.

CLARKE, B. L.; KHOSLA, S. **Androgens and bone.** Steroids, v.74, n.3, p.296–305, 2009.

CHILLARÓN, J.J.; MIRO, M.F.; ALBAREDAS, M. et al. **Testosterone undecanoate improves lipid profile in patients with type 1 diabetes and hypogonadotrophic hypogonadism.** *Endocrine Journal*, v.63, n.9, p. 849-855, 2016.

COHEN, S. **Role of RANK ligand in normal and pathologic bone remodeling and the therapeutic potential of novel inhibitory molecules in musculoskeletal diseases.** *Arthritis Rheum.*, v.55, n.1, p.15-8, 2006.

COSTA, K. J. R. **Efeito da incorporação da testosterona ao composto de poli ácido láctico-coglicólico/policaprolactona/fosfato de cálcio bifásico na resposta biológica in vitro e in vivo.** 2014. 229f. Tese (doutorado em odontologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2014.

CRAWFORD, B.A.; LIU, P.Y.; KEAN, M.T. et al. **Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* v.88, n.7, p.3167-3176, 2003.

DE PERGOLA, G. **The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone.** *International Journal of Obesity.* v.24, p.59-63, 2000.

DEMPSTER, D.W.; New concepts in bone remodeling. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. **Dynamics of bone and cartilage metabolism.** San Diego: Academic Press, Cap. 18, p.261-73, 1999.

DENNY, H. R.; BUTTERWORTH, S. J. **Cirurgia Ortopédica em Cães e Gatos.** 4. Ed. São Paulo: Roca, 496 p, 2006.

DINIZ, J.S. et al. **Propriedades mecânicas do tecido ósseo: uma revisão bibliográfica.** In: ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 9/ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, 5., 2005. São José dos Campos. Anais.. São Jose dos campos: Universidade do Vale do Paraíba, p. 1364-8, 2005.

FAROOQI, V.; BERG, M.E.L; CAMERON, I.D. et al. **Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people.** *Sao Paulo Medical Journal*, v.134, n.5, p.467-468, 2016.

FERRUCCI, L.; CORSI, A.; LAURETANI, F. et al. **The origins of age-related proinflammatory state.** *Blood*, v.105, n.6, p. 2294-2299, 2005.

FRISOLI A, J.R.; CHAVES, P.H.; PINHEIRO, M.M. et al. **The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.** *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, v.60, n.5, p.648-653, 2005.

FORESTIER-ZHANG, L. & BISHOP, N. **Bone strength in children: understanding basic bone biomechanics.** *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, v. 101, n. 1, p. 2–7, 2015.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Histologia Essencial.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

GOLDS, G.; HOUDEK, D.; ARNASON, T. **Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health.** *International Journal of Endocrinology*, v.2017, p.1-15, 2017.

GURGEL, J.L. **Respostas ósseas a cargas mecânicas**. 103f. Memória de licenciatura apresentada ao Instituto de Educação Física e Desportos da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2002.

GUYTON; HALL. **Tratado de fisiologia médica**. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2006.

HAMMOUD, A.; GIBSON, M.; HUNT, S. et al. **Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men**. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. v.94, n.4, p.1329-32, 2009.

HERBST, K. L.; BHASIN, S. **Testosterone action on skeletal muscle**. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, v.7, n.3, p. 271–277, 2004.

HOHL, A.; MARQUES, M.O.T.; CORAL, M.H.C. et al. **Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v.53, n.8, p.989-995, 2009.

HUISKES, R.; VAN RIETBERGEN, B. Biomechanics of bone. In: MOW, V.C. HUISKES, R. **Basic orthopaedic biomechanics and mechanobiology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Cap.4, p.123-180, 2005.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido Ósseo. In: **Histologia Básica**. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 136–56, 2004.

KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de fisiologia veterinária** – 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.624, 2014.

KLEIN, P.; SCHELL, H.; STREITPARTH, F. et al. **The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions**. Journal of Orthopaedic Research.; v.21, n.4, p.662-669, 2003.

LI, X.; TAKAHASHI, M.; KUSHIDA, K. et al. **The effects of nandrolone decanoate on bone mass and metabolism in ovariectomized rats with osteopenia**. Journal of Bone and Mineral Metabolism, v.18, n.5, p.258-263, 2000.

LIEBERHERR, M.; GROSSE, B. **Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive g-protein**. The journal of biological chemistry, v. 269, n. 10, p. 7217-7223, 1996.

LIMA, N.; CAVALIERI, H.; HALPERN, A. et al. **A função gonadal do homem obeso**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online], v.44, n.1, p.31-37, 2000.

LOI, F.; CÓRDOVA, L.A.; PAJARINEN, J.; LIN, T.H.; YAO, Z.; GOODMAN, S.B. **Inflammation, fracture and bone repair**. Bone. 86:p.119-130, 2016.

MANOLAGAS, S.C.; KOUSTENI, S.; JILKA, R.L. **Sex steroids and bone. Recent Progress**. Hormone Research, v.57, p. 385-409, 2002.

MARX, R.E.; GARG, A.K. **Bone structure, metabolism and physiology: its impact on dental implantology**. Implant Dent, v.7, n.4:267-76, 1998.

MELO FILHO, E.V. et al. **Utilização da tomografia computadorizada quantitativa como teste de resistência para avaliação de placas ósseas.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.64, n.3, p.766-768, 2012.

NARDUCCI, P.; BAREGGI, R.; NICOLIN, V. **Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL) as an osteoimmune key regulator in bone physiology and pathology.** Acta Histochem, v.113, n.2, p. 73-81, 2011.

NIELSEN, T.L.; HAGEN, C.; WRAAE, K. et al. **Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men.** Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, v.92, n.7, p.2696-705, 2007.

NORMAN, A. W.; LITWACK, G. **Steroids hormones: chemistry, biosynthesis and Metabolism.** In: _____. Hormones. 2. Ed. San diego: academic press,1997.

NOTELOVITZ, M. **Androgen effects on bone and muscle.** Fertility and sterility, v. 77, n. 4, p. 34-41, 2002.

PASQUALI, R.; VICENNATI, V.; GAMBINERI, A. **Adrenal and gonadal function in obesity.** Journal Endocrinology Investigation. V. 25, n.10, p.893-8, 2002.

PEEL, N. **Bone remodelling and disorders of bone metabolism.** Surgery, v. 27, n. 2, p. 70–74, 2009.

PETER, A. **Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome.** Biochimie, v.87, p.39-43, 2005.

RALSTON, S. **Structure and metabolism of bone.** Calcium and Bone, v. 33, n. 12, p. 58–60, 2005.

REDONDO, Fernanda Roberta Roque; OLIVEIRA, E. M. **Efeitos do uso de esteróides anabolizantes associados ao treinamento físico de natação sobre o fluxo sanguíneo para o miocárdio de ratos normotensos.** 2007. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

ROUSH, J. K. **Management of fractures in small animals.** Veterinary clinics small Animal practice, v. 35, n. 5, p. 1137-1154, 2005.

SALAMERI, K. R.; OLSON, P. N.; BLOOMBERG, M. S. Elective gonadectomy in dogs: a review. **Journal of the american veterinary medical association.**, v. 198, n. 7, p. 1183-1192, 1991.

SHALES, C. **Fracture management in small animal practice: triage and stabilization.** In Practice, vol. 30, p. 314-320, 2008.

SHAPIRO, F. **Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts.** European Cells & Materials Journal. V.1, n.15, p.53-76, 2008.

SCHINDELER, A.; MCDONALD, M.M.; BOKKO, P. et al. **Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture.** Seminar in Cell & Developmental Biology., 108(1):5-13, 2008.

SCHWARZ, P.D. **Biomecânica das fraturas do esqueleto apendicular: causas e avaliação.** In: BOJRAB, M.J. Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais. 2.ed. São Paulo: Manole, 1996.

SEN, C.K.; ROY, S. **Redox signals in wound healing.** Biochem Biophys Acta, v.1780, n.1, p.1348-1361, 2008.

SOUZA, G.L.; HALLAK, J. **Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review.** BJU international, v.108, n.11, p.1860-1865, 2011.

SOUZA, V. L. **Efeitos do ultra-som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fraturas de ossos longos (rádio e ulna, fêmur, tíbia e fíbula) em cães (Canis familiaris).** Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, 2003.

SOUZA, R.A. et al. **Propriedades mecânicas do tecido ósseo e risco de fraturas.** In: ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 9.; ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓSGRADUAÇÃO, 5., São José dos Campos-SP. Anais... São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2009.

STUBBS, W.P.; BLOOMBERG, M.S.; SCRUGGS, S.L. et al. **Effects of prepubertal gonadectomy on physical and behavioral development in cats.** Journal of the american veterinary medical association, v. 209, n.11, p. 1864-1871, 1996.

TURNER, C. H. **Biomechanics of Bone: Determinants of Skeletal Fragility and Bone Quality.** Osteoporosis International, v. 13, n. 2, p. 97–104, 2002.

VANDENPUT, L.; SWINNEN, J. V. et al. **Role of the androgen receptor in skeletal homeostasis: the androgen-resistant testicular feminized male mouse model.** Journal of Bone and Mineral Research., Washington, v.19, n.9, p. 1462-1470, 2004.

VANDERSCHUEREN, D.; LAURENT, MR.; CLAESSENS, F. et al. **Sex steroid actions in male bone.** Endocrine Reviews, v.35, n.6, p. 906-60, 2014.

WEINSTEIN, S.; BUCKWALTER, J. A. Musculoskeletal tissue healing. In: **Turek. Orthopaedics: principles and their application.** 6a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins., p. 31-112, 2003.

WEN, X.H.; WANG, X.H.; TONG, J.S. et al. **Reversible effect of testosterone undecanoate injection on spermatogenesis in rats.** Asian Journal of Andrology, v.2, n.3, 207-211, 2000.

WOLFF, Roberta Bastos et al. **Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos.** Revista da Associação Médica Brasileira., São Paulo, v. 58, n. 4, p. 493-497, 2012.

CAPÍTULO 13

MICROCEFALIA

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 21/11/2021

Aline Rabelo Rodrigues

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/2590772917663860>

Beatriz Pereira Vilela

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí - GO
<http://lattes.cnpq.br/1061310834932100>

Danielly Maximino da Rocha

Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz
(FAG)
Cascave-PR
<http://lattes.cnpq.br/5629544718799343>

Enzo Lustosa Campos

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/8403507393090681>

Geovana Sousa Macedo

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/8827187032514820>

Igor Costa Santos

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/7381667217288495>

João Victor Carvalho da Paz

Universidade CEUMA (UNICEUMA)
São Luís-MA
<http://lattes.cnpq.br/0087727973629531>

Larissa Alves Peixoto

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
<http://lattes.cnpq.br/8633110243088418>
Jataí- GO

Natália da Silva Fontana

Universidade Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/2300150270356411>

Valdecir Boeno Spenazato Júnior

Universidade do Vale do Sapucaí (Univás)
Pouso Alegre -MG
<http://lattes.cnpq.br/7747055366971610>

Bruno Borges Ferreira Gomes

Docente do curso de medicina da Universidade
Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/8006368105301003>

Eduardo Beneti

Docente do curso de medicina da Universidade
Federal de Jataí (UFJ)
Jataí-GO
<http://lattes.cnpq.br/6585783224250182>

RESUMO: A microcefalia é um achado clínico definido pela redução na circunferência occipital-frontal, em comparação com controles pareados por idade e sexo, menor que três desvios-padrão para classificação em algumas referências, e menor que dois pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Pode ser primária ou secundária, a depender do momento de seu desenvolvimento. A maioria dos indivíduos microcefálicos apresentam um córtex cerebral pequeno e atraso

no desenvolvimento neuropsicomotor, características importantes para o reconhecimento da condição na prática médica. Em 2015, ocorreu aumento vertiginoso no número de casos de microcefalia em Pernambuco em decorrência do Zika vírus, sendo declarado Emergência em Saúde Pública Nacional, que teve conclusão no segundo semestre de 2017. A partir deste acontecimento, os casos passaram a ser de notificação compulsória. O número de casos confirmados da infecção em recém-nascidos com microcefalia foi de aproximadamente 78%. Neste trabalho, foram usados dados secundários extraídos do Datasus, do Ministério da Saúde, com base nas notificações de casos de microcefalia em recém-nascidos com menos de 28 dias de concepção, nativos, no período de 2015 a 2021. Dentre todas as possíveis etiologias associadas, há importante destaque às infecções congênicas, como toxoplasmose e citomegalovírus, além do já citado Zika vírus, e para as desordens genéticas. A classificação em congênita ou pós-natal contribui na definição da etiologia, sintomas associados e prognóstico. Desse modo, uma história clínica minuciosa e exame físico completo são fundamentais para sua avaliação. A condição pode ocorrer isoladamente, ou juntamente com outras malformações congênicas graves, que podem ser elucidadas com o auxílio de exames laboratoriais, sorológicos e de imagem. Não há tratamento específico, e devido à variedade de manifestações e complicações existentes, deve-se individualizar o tratamento sempre que possível. Devido à sua grande associação com infecções adquiridas pela mãe durante o período gestacional, é essencial atuar sobre a prevenção destas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Microcefalia, microcephaly, datasus.

MICROCEPHALY

ABSTRACT: Microcephaly is a clinical finding defined by a reduction in occipital-frontal circumference. As comparison criterion is age- and sex-matched controls, less than three standard deviations for classification in some references, and less than two by the World Health Organization (WHO). That can be primary or secondary form, depending on the moment of its development. Most microcephalic individuals have a small cerebral cortex and neuropsychomotor development delay, which are important features for recognizing the condition in medical practice. In 2015, there was a vertiginous increase of microcephaly cases in Pernambuco, due to of the Zika virus. So was declared an Emergency in National Public Health, which was concluded in the second half of 2017. From taht situation, all cases became compulsorily notifiable and the number of confirmed newborn cases with microcephaly infection was 78% approximately. In this study, used secondary data extracted from Datasus, from the Ministry of Health, based on the notifications of cases of microcephaly in newborns with less than 28 days of conception, born in the period from 2015 to 2021. Out of all the possible associated etiologies, congenital infections stand out, such as toxoplasmosis and cytomegalovirus, in addition to the already already mentioned, Zika virus, and others genetic diseases. Disease classification in congenital or postnatal contributes to defining the etiology, associated symptoms and prognosis. Therefore, a complete medical history with a complete physical exam are essential for case evaluation. This condition can happening in alone or together with other serious congenital malformations, which can be elucidated with the help of laboratory, serological and imaging tests. There is still no specific treatment, through the variety of manifestations and complications that exist, but should be individualized by case whenever possible. Due to its strong association with illnesses acquired by the mother during

pregnancy, it is essential to watch about these illnesses.

KEYWORDS: Microcefalia, microcephaly, datatus.

1 | INTRODUÇÃO

A microcefalia é um achado clínico definido como uma redução significativa na circunferência da cabeça occipital-frontal, em comparação com controles pareados por idade e sexo, e não deve ser usado como designação de doença. Geralmente, é utilizado como parâmetro menos 3 desvio-padrão para a classificação de portador da condição. Contudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera menos 2 desvio-padrão para classificar nos menores de 19 anos.

Ela pode ser dividida em forma primária, ocorrendo por volta de 32 semanas de gestação, ou secundária, quando ocorre após o nascimento. A primária apresenta como prováveis etiologias uma falha ou redução na neurogênese. Já a secundária, envolve qualquer mecanismo que prejudique o desenvolvimento e funcionamento ordenado do sistema nervoso central (SNC), tais como distúrbio de migração neural de neurônios, insulto pré-natal, bloqueio ao desenvolvimento normal e/ou processo degenerativo.

Ademais, os indivíduos microcefálicos possuem um córtex cerebral pequeno e sua maioria apresenta atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Portanto, o estudo desta condição é de grande importância para médicos, generalistas e especialista, a qual será explorada neste capítulo (WOODS et al,2004 e 2013).

2 | EPIDEMIOLOGIA

Durante o ano de 2015, houve um aumento do número de casos de microcefalia no estado do Pernambuco em decorrência de infecções pelo vírus Zika. A partir de então, foi observado um aumento do número de casos no país, sendo declarada a Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por conta dos casos atípicos de microcefalia no Brasil, a qual foi encerrada apenas no segundo semestre de 2017. Concomitante, no início do ano de 2016, a OMS declarou estado de Emergência em Saúde Pública Internacional (ESPII), com finalização apenas no final do mesmo ano (BRASIL,2019 e 2020).

Devido ao aumento significativo nos casos de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso no país, as notificações de 2015 a 2016 foram feitas em conformidade com o Protocolo de Vigilância, escrito e publicado em março de 2016 (BRASIL, 2019, 2020 e 2021). Diante disso, esse protocolo passou a servir como referência para a observação integrada de vigilância e atenção à saúde no que diz respeito aos casos de Síndrome Congênita Associada à infecção pelo Zika vírus ou STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples), funcionando como meio de notificação, investigação e classificação dos casos no país, foi possível observar um declínio de notificações no país de 2015 a 2019 (BRASIL, 2019).

3 | MÉTODO

Na metodologia do presente artigo foram usados dados secundários extraídos do Datasus, base de dados do Ministério da Saúde (MS), a partir da seleção dos itens de notificação de microcefalia em recém-nascidos com menos de 28 dias de concepção, nativos (SINASC), adquirida de forma congênita, nos anos de 2015 a 2021. Neste período de seis anos, foram vistas alterações anômalas, de maior pico no ano de 2016, no qual o país declarou endemia e empregou esforços para a busca de fatores e causas para o aumento de casos repentino, como pode ser visualizado no gráfico a seguir.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - REGISTRO DE EVENTOS EM SAÚDE PÚBLICA (RESP- Microcefalia) Frequência por Ano da notificação segundo Ano da notificação Tipo da notificação: Recém-nascido com microcefalia (<= 28 dias) Alterações congênitas detec: Microcefalia apenas.

4 | CAUSA/AGENTE ETIOLÓGICO

Analisa-se diversas causas e agentes etiológicos, já que elas podem ser uma condição isolada, sem outros defeitos congênitos, ou podem haver a combinação de outros fatores. Pode-se inferir diversas causas e ainda assim não estaremos elucidando todas as possíveis, já que muitas vezes o diagnóstico dessa enfermidade permanece desconhecido.

Assim, podemos listar algumas possíveis causas, com base na consideração da avaliação e da epidemiologia da microcefalia, cujo os principais agentes etiológicos são:

4.1 Infecções congênitas

A) Citomegalovírus (CMV): é capaz de alterar o gerador e os destinos neuronais através da regulação negativa de marcadores de multipotência. Em estudos, observou-se essa diferenciação neuronal que pode ser inibida ou atrasada, ocorrendo também prematuramente após infecção com o vírus (DAVAKUMAR et al,2018).

B) Herpes Simples Vírus 1 e 2: O HSV pode infectar vários tipos de células cerebrais, mas não está claro como essa infecção leva à microcefalia. Mas o vírus induz uma resposta

imune que estimula a proliferação de células-tronco neurais. Posteriormente, mediante a infiltração por células TCD8, limita-se a proliferação através da estimulação do interferon γ (DAVAKUMAR et al,2018).

C) Rubéola e Toxoplasmose: Os mecanismos ainda não foram elucidados completamente, mas tecidos embrionários e os vasos cerebrais infectados degeneram mediante ação dessas duas enfermidades. Nesse sentido, há um mecanismo neurodegenerativo potencial para microcefalia, já que a rubéola pode diminuir a taxa de divisão celular, por um mecanismo não totalmente elucidado. Já no caso da Toxoplasmose, a patogenia depende do grau de exposição do feto aos protozoários, da virulência da cepa infectante e do período gestacional. Foi observado que mediante a ação inflamatória, o *Toxoplasma gondii* consegue estimular calcificações intracranianas, coriorretinite, hidrocefalia, convulsão e, principalmente, microcefalia (DAVAKUMAR et al,2018).

D) Zika Vírus: Estudos têm confirmado que os progenitores neurais (zona ventricular e zona subventricular posterior) são de fato os mais comuns tipos de células cerebrais infectadas pelo vírus Zika (organoides cerebrais e neuroesferas). Observa-se uma redução no crescimento celular que parece resultar na parada ou interrupção de seu ciclo resultando em aumento de apoptose. A infecção pelo vírus Zika pode ativar TLR3 (envolvido na ativação de uma resposta imune), o que gera uma intensa inflamação, destruição e apoptose celular neuronal (DAVAKUMAR et al,2018).

4.2 Desordens Genéticas:

A) Microcefalia Primária Autossômica Recessiva (MCPH): É previsto que as mutações do gene MCPH podem levar ao fenótipo da doença devido. (FAHEEM et al,2015). A microcefalia pode ser também frequentemente observada em associação com uma grande amplitude de alterações cromossômicas e/ou outras síndromes genéticas. Como exemplo, citam-se as síndromes de: Down, Poland, Edward, Patau, Rett; alteração ligada ao cromossomo X e dentre outras (FAHEEM et al,2015).

4.3 Complicações Gestacionais:

Dentre tantas complicações, podemos alertar principalmente: desnutrição materna, uso de substâncias psicoativas, álcool, medicamentos teratogênicos, exposição a metais pesados, craniossinostose e diversas outras possíveis causas, que ainda não possuem mecanismo de atuação completamente elucidado, mas potencialmente atuantes na causa da enfermidade (HAMMACHER et al,2021).

5 | FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da microcefalia envolve neurônios proliferativos encontrados na zona ventricular cerebral (BARBELANNE et al,2018; DEVAKUMAR et al,2018; GABRIEL et al,2020 e SHAMSELDIN et al,2015). O mecanismo fisiopatológico mais conhecido

está associado a mutações autossômicas recessivas em diferentes genes responsáveis pela regulação do centrôssoma e da montagem dos cílios (BARBELANNE et al,2018; DEVAKUMAR et al,2018 e GABRIEL et al,2020). Além disso, sabe-se que mutações nas proteínas de reparo do DNA podem ser responsáveis tanto pela produção de células altamente anormais quanto pela morte celular. Logo, se os mecanismos associados para reparo do DNA falharem ocorre a instabilidade genômica que pode levar a diferenciação das NPCs, o que, associado a uma enorme gama de defeitos celulares, pode levar à microcefalia (BARBELANNE et al,2018; DEVAKUMAR et al,2018; GABRIEL et al,2020 e SHAHEEN et al,2018).

De modo geral, na microcefalia não existe uma via única que defina a fisiopatologia, pelo contrário, ocorre um complexo multiproteico atuante. Assim, o que foi descoberto até o momento é que essas redes proteicas interferem diretamente sobre a neurogênese, através do remodelamento da cromatina, do centríolo, mutação do centrôssoma, os quais podem causar alterações na regulação dos checkpoints do ciclo celular e concomitantemente mitoses precoces, o que deturpa o equilíbrio entre a apoptose e a proliferação celular (SHAMSELDIN et al, 2015; SHAHEEN et al,2018 e PIRES et al,2019).

6 | SINTOMAS/MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A microcefalia, como descrito anteriormente, é um importante sinal neurológico, classificado com base no perímetro cefálico e definida, a depender da referência utilizada, como mais de dois a três desvio-padrão abaixo da média para sexo e idade. É considerada grave quando o perímetro cefálico é inferior a três desvio-padrão abaixo da média para idade gestacional (ARROYO, 2018 e BRASIL, 2013).

A classificação em congênita ou pós-natal contribui na definição da etiologia, sintomas associados e prognóstico. Desse modo, uma história clínica minuciosa e exame físico completo são fundamentais na avaliação de uma criança com microcefalia (ARROYO, 2018). No exame físico, características faciais dismórficas e outras anomalias podem indicar um diagnóstico ou guiar pesquisas futuras (ARROYO, 2018).

A microcefalia pode ocorrer isoladamente, ou juntamente com outras malformações congênitas graves (CDC,2018). Uma criança com essa anormalidade demonstra vulnerabilidade em suas condições de saúde, pois frequentemente é acompanhada de alterações motoras e cognitivas, que variam de acordo com o grau de lesão cerebral (CDC,2018).

As manifestações e os acometimentos são diversos, variando conforme a causa e gravidade (ARROYO,2018). Assim, crianças com microcefalia podem apresentar outras condições como: epilepsia, convulsões, dificuldade de deglutição, problemas de visão e atraso neuropsicomotor e social.

É importante ressaltar que esses problemas variam de moderado a grave e, em

geral, são permanentes. Aproximadamente 90% das microcefalias estão associadas com comprometimento cognitivo (ARROYO, 2018; BRASIL, 2013 e SANTOS et al, 2019).

7 | DIAGNÓSTICO

7.1 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais são pedidos de forma a complementar o diagnóstico, que é inespecífico, por meio de rastreio que permite a exclusão ou inclusão de determinadas etiologias que atuaram na modificação congênita da microcefalia.

7.2 Diagnóstico sorológico

O diagnóstico já começa a partir do pré-natal onde serão feitas sorologias para rastreios de zika vírus, rubéola, Toxoplasmose, herpes vírus e citomegalovírus que podem alterar a formação fetal (CABRAL et al,2017). Durante o primeiro trimestre gestacional, a queixa de eritemas, pruriginosas, mialgia, artralgia, febre e cefaleia com sorologia positiva para os sorotipos das etiologias supracitadas, é sinal de alerta para rastreio futuro da microcefalia (CABRAL et al,2017).

7.3 Diagnóstico Específico

Após o nascimento existem critérios para confirmação da microcefalia:

Desvios-padrão para a microcefalia

- a) Medida da circunferência da cabeça menor que dois desvios-padrão (DP) abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional.
- b) Perímetro cefálico menor que três DP como microcefalia grave (WHO, 2016).

Para medição do perímetro cefálico usa-se como base a tabela 1. Intergrowth, InterGrowth-21 havendo diferenças no score entre os sexos e período de nascimento da Criança: Pré-termo e a Termo. (BRASIL,2015 e VILLAR et al,2014).

7.4 Exames de imagem

Nos casos de microcefalia secundária por etiologias infecciosas ocorrem calcificações de estruturas encefálicas, atrofia, disgenesia do corpo caloso, e ventriculomegalia. Nestes casos são indicados: ressonância magnética (RM) tomografia computadorizada (TC) e Ultrassonografia Transfontanelar (RIBEIRO et al, 2018).

8 | TRATAMENTO

A microcefalia não tem tratamento específico, e devido à variedade de manifestações e complicações (respiratórias, neurológicas, motoras, entre outras), em graus diferentes, a criança portadora da condição deverá receber tratamento individualizado. Dessa forma,

o acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções que ficarem comprometidas (OMS, 2020 e BRASIL, 2020). Essas ações de acompanhamento e suporte que podem auxiliar no desenvolvimento da criança são preconizadas pelo Sistema Único da Saúde (SUS), e estão disponíveis serviços de atenção básica, serviços especializados de reabilitação, serviços de exame e diagnóstico e serviços hospitalares, além de órteses e próteses aos casos em que se aplicar (BRASIL, 2020).

Dentre as formas terapêuticas disponíveis no contexto atual, as mais utilizadas incluem: terapia da fala, sessões de fisioterapia, terapia ocupacional, tratamento medicamentoso (se presença de convulsões e/ou alterações comportamentais), dentre outras.

9 | PREVENÇÃO

No contexto da prevenção da microcefalia, deve-se considerar a sua grande associação com infecções adquiridas pela mãe (BRASIL, 2015). A partir disso, vale a pena analisar os modos como se pode prevenir a infecção materna durante a gestação das principais infecções congênitas associadas aos quadros congênitos de microcefalia (a toxoplasmose, o citomegalovírus, o herpes vírus, a sífilis, a rubéola, e o Zika vírus), de modo a intervir nos mecanismos associados à sua forma de contaminação.

REFERÊNCIAS

ARROYO, H. A. **Microcefalia**. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina, v.78: 94-100, 2018.

BARBELANNE, M.; TSANG, W. Y. **Molecular and Cellular Basis of Autosomal Recessive Primary Microcephaly**. BioMed Research International, v. 2014, p. 1–13, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019**. Boletim epidemiológico (internet), v.50, n. especial, p. 1-31, nov/2019. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-especial-2019.pdf> . Acesso em: 30/10/2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020, até a SE 45**. Boletim Epidemiológico, v.51, n.47, p. 1-18, nov,2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/11/boletim_epidemiologico_svs_47.pdf. Acesso em: 30/10/21.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, Chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 1 a 8, 2021**. Boletim Epidemiológico, v. 52, n.8, p. 1-11, mar 2021 https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/15/boletim_epidemiologico_svs_8.pdf

BRASIL. **Microcefalia: causas, sintomas, tratamento e prevenção.** Saúde de A a Z, 2013. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia>. Acesso em: 01 nov 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

CABRAL, Cibelle Mendes et al. **Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015.** Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2017, v. 26, n. 2 [Acessado 31 Outubro 2021], pp. 245-254. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200002>>. ISSN 2237-9622. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200002>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Facts about Microcephaly.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>>. Acesso em 21 Fev 2020

DEVAKUMAR, D. et al. **Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management.** The Lancet Infectious Diseases, v. 18, n. 1, p. e1–e13, jan. 2018.

FAHEEM, M. et al. **Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview.** BMC Medical Genomics, v. 8, n. S1, 15 jan. 2015.

GABRIEL, E. et al. **Human Brain Organoids to Decode Mechanisms of Microcephaly.** Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 14, 8 maio 2020.

HAMMACHER, G. K., de Azeredo, S. B., Rengel, N. G., Silva, G. S. da, & Toniai, F. (2021). **Toxoplasma gondii NA GESTAÇÃO - DANOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL.** Revista Multidisciplinar Em Saúde, 2(1), 26. <https://doi.org/10.51161/rem/s704>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Microcefalia: causas, sintomas, tratamento e prevenção.** Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/microcefalia>>. Acesso em 21 Fev 2020

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Microcephaly.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/microcephaly>>. Acesso em 21 Fev 2020

PIRES, L. et al. **Microcephaly: investigation and diagnostic approach.** Residência Pediátrica, v. 9, n. 1, p. 70–79, 2019.

RIBEIRO, Igor Gonçalves et al. **Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016.** Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2018, v. 27, n. 1 [Accessed 1 November 2021], e20163692. Available from: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000100002>>. Epub 01 Feb 2018. ISSN 2237-9622. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000100002>.

SHAMSELDIN, H. et al. **RTTN Mutations Cause Primary Microcephaly and Primordial Dwarfism in Humans.** The American Journal of Human Genetics, v. 97, n. 6, p. 862–868, dez. 2015.

SHAHEEN, R. et al. **Genomic and phenotypic delineation of congenital microcephaly.** Genetics in Medicine, v. 21, n. 3, p. 545–552, 14 set. 2018.

SANTOS, et al. **Sensitizing mothers of children with microcephaly in promoting the health of their children.** Ver. Esc. Enferm. USP, 53, 2019.

VILLAR, José et al. "International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project." *Lancet* (London, England) vol. 384,9946 (2014): 857-68. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6

WHO. World Health Organization. **WHO to convene an International Health Regulations Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations.** Geneva: World Health Organization; 2016.

Woods CG, Parker A. **Investigating microcephaly.** *Arch Dis Child* [Internet]. 2013 Sep 1;98(9):707–13. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2012-302882>

Woods CG. **Human microcephaly.** *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2004 Feb;14(1):112–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959438804000042>

CAPÍTULO 14

O PAPEL DO PROCESSO INFLAMATÓRIO NA DOENÇA DE CHAGAS E SUAS POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 01/02/2022

Daniel Evangelista de Miranda

Universidade de Ribeirão Preto, faculdade de
medicina
Ribeirão Preto – SP
<http://lattes.cnpq.br/7405420392779252>

Renata Dellalibera-Joviliano

Universidade de Ribeirão Preto, faculdade de
medicina
Ribeirão Preto – SP
<http://lattes.cnpq.br/2840815150459820>

Reinaldo Bulgarelli Bestetti

Universidade de Ribeirão Preto, faculdade de
medicina
Ribeirão Preto – SP
<http://lattes.cnpq.br/2617500897651333>

RESUMO: A doença de chagas é uma patologia cujas complicações oneram o sistema de saúde e a vida daqueles que com ela sofrem, sendo fundamental seu entendimento. A inflamação e seu rigoroso controle parecem ser parâmetros importantes no paciente chagásico, considerando desfechos como fibrose miocárdica e expectativa de vida. Nesse sentido, novas terapias exploram as potencialidades terapêuticas do controle do processo inflamatório cardíaco e sistêmico. Artigos serão compilados e revisados para que essa temática seja discutida profundamente. Algumas medicações demonstraram atividade na modulação do processo inflamatório nesses paciente, como o derivado do ácido botulínico (BA5), além de ácidos graxos poli-insaturados

ômega 3.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de chagas, inflamação, ômega 3 e BA5.

THE ROLE OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN CHAGAS DISEASE AND ITS THERAPEUTIC POTENTIALITIES

ABSTRACT: Chagas disease is a pathology whose complications burden the health system and the lives of those who suffer from it, and its understanding is essential. Inflammation and its strict control seem to be important parameters in Chagas patients, considering outcomes such as myocardial fibrosis and life expectancy. In this sense, new therapies explore the therapeutic potential of controlling the cardiac and systemic inflammatory process. Articles will be compiled and revised so that this topic is discussed in depth. Some medications showed activity in the modulation of the inflammatory process in these patients, such as botulinic acid derivative (BA5), in addition to omega 3 polyunsaturated fatty acids.

KEYWORDS: Chagas disease, inflammation, omega 3 and BA5.

INTRODUÇÃO

A OMS estima que há de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas *pelo Trypanosoma cruzi* em todo o mundo, sendo considerada endêmica em 21 países da América Latina. (DIAS et al., 2016). Apenas no Brasil são estimados 1.156.821 infectados, desses, uma parte considerável desenvolve graus variáveis de cardiopatia (50%)

(DIAS et al., 2016). Entre 2008 e 2017 2086 casos de doença de chagas aguda foram registrados, sendo a maioria deles na região norte (SANTOS E MENEZES FALCÃO.,2020). O paciente com Doença de Chagas pode evoluir com insuficiência cardíaca, que é a quarta maior causa de óbito por doença cardiovascular no Brasil (MALACHIAS et al., 2016).

A doença de chagas pode se apresentar de maneira aguda, indeterminada ou crônica. A forma indeterminada da doença é caracterizada por sinais inespecíficos, como dor muscular, hepatoesplenomegalia, anorexia, vômitos e diarreia. Apesar disso, é comum que a forma aguda seja oligossintomática. Tal fase pode durar de 6 a 8 semanas, com resolução espontânea, evoluindo para a fase crônica da doença. Entretanto, uma parcela dos pacientes desenvolve a forma indeterminada da doença de chagas, que se caracteriza pela ausência de sintomas e de alterações eletrocardiográficas. Cerca de 50% dos pacientes desenvolve a forma crônica, cujas manifestações são cardíacas e/ou gastrointestinais (SANTOS E MENEZES FALCÃO.,2020)

A inflamação parece ter papel fundamental no processo fisiopatológico chagásico, uma vez que pacientes com a forma indeterminada da doença (assintomáticos) têm alíquotas séricas de citocinas anti-inflamatórias elevadas, enquanto os sintomáticos têm níveis baixos (GOMES., 2017).

Na fase aguda da doença há intenso parasitismo em regiões como esôfago, intestino e miocárdio. A penetração do parasita nessas regiões está associada à bradicinina e à citocina CCL2, Todo esse processo de infiltração ativa a resposta imune CD4+ E CD8+, além das células B. Esse processo resulta em miocardite, edema intestinal e vasculite.

DISCUSSÃO

Algumas intervenções médicas foram testadas para avaliar o controle do processo inflamatório. Um derivado do ácido botulínico (BA5) demonstrou-se eficaz em diminuir citocinas inflamatórias, como IFN- γ e TGF β , além de aumentar os níveis séricos de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 em ratas infectadas pelo trypanosoma cruzi (MEIRA et al., 2016).

Pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas (assintomáticos) têm alíquotas séricas de IL-10 elevadas, enquanto os sintomáticos têm níveis baixos (GOMES., 2017). Considerando que ratas chagásicas tratadas com BA5 têm alíquotas de IL-10 altas (MEIRA et al., 2019), é natural pensar o BA5 como uma importante abordagem terapêutica futura.

Comparados a controles, portadores de cardiopatia chagásica crônica possuem níveis séricos elevados de citocinas como IL 12, IL 4, IL 13, IL 15, IL 17, IL 23, IL 6, TNF ALFA, IL 1 BETA. Quando os portadores de cardiopatia chagásica crônica e hipertensão arterial são comparados aos controles o padrão da resposta inflamatória é ainda mais intenso (BESTETTI et al., 2019)

Na fisiopatologia inflamatória da doença de chagas as citocinas inflamatórias culminam com aumento intracelular de metaloproteinases 2 e 9 (GOMES., 2017). Essas enzimas estão relacionadas ao aumento das alíquotas intracelulares de fibronectina, laminina, colágeno tipo 3 e 4, que se associam diretamente com o dano dos cardiomiócitos, levando o coração a um estado insuficiente do ponto de vista contrátil (GOMES., 2017).

Há um delicado balanço entre as metaloproteinases e as enzimas que as inativam nos cardiomiócitos. O desequilíbrio entre esses dois fatores é observado em diversos outros pacientes, além dos chagásicos. Portadores de miocardite viral, insuficiência cardíaca crônica, injúria isquêmica cardíaca e injúria de reperfusão são exemplos de casos nos quais há desbalanço entre metaloproteinases e suas inibidoras. (GOMES., 2017).

O BA5 é capaz de reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias interferindo em vias de transcrição gênica, como a do NF- κ B (MEIRA et al., 2019). Outro achado interessante em ratas tratadas com BA5 é o aumento dos macrófagos M2 em comparação com os macrófagos M1, levando à redução da produção local de NOS e aumento da produção local de IL10 (MEIRA et al., 2019). Essa conversão de macrófagos M1 em M2 no miocárdio é benéfica em diversas outras doenças cardiovasculares devido ao seu efeito anti-inflamatório.

Apesar dos resultados animadores do BA5 reduzindo fibrose cardíaca em ratas chagásicas, é importante ponderar que as ratas não obtiveram melhoras funcionais ou mesmo eletrocardiográficas (MEIRA et al., 2019). Outros aspectos importantes estão relacionados à incapacidade do BA5 em reduzir a parasitemia e sua baixa eficácia na fase aguda da infecção (MEIRA et al., 2019). Outra limitação é o fato dos estudos não terem sido feitos em pacientes chagásicos, mas sim em ratas portadoras da doença de chagas.

Mesmo assim, a terapia com BA5 é promissora, uma vez que o tratamento atual da doença de chagas não consegue alterar os macrófagos miocárdicos de M1 para M2 (MEIRA et al., 2019). Outro aspecto interessante é a capacidade do BA5 de hiperestimular a resposta T helper, via modulação de fatores de transcrição como T-bet, e GATA-3 (MEIRA et al., 2019).

Ensaio clínico duplo cego e randomizado foram feitos avaliando a relação entre a administração de ômega 3 em doentes chagásicos, demonstrando que essa intervenção foi relacionada à alteração do perfil citocínico dos pacientes (SILVA et al., 2017). Além disso, foi demonstrado que a administração de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 em pacientes com disfunção ventricular esquerda mostrou-se benéfica, reduzindo fatores inflamatórios e melhorando capacidade funcional em comparação ao placebo (Nodari et al., 2011).

CONCLUSÃO

A inflamação e sua modulação são, portanto, parâmetros fundamentais para o

manejo das comorbidades chagásicas, podendo ser abordada de maneira aprofundada e sistemática.

REFERÊNCIAS

- 1: BESTETTI, R.B.; DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; LOPES, Gabriel S.; *et al.* Determination of the Th1, Th2, Th17, and Treg cytokine profile in patients with chronic Chagas heart disease and systemic arterial hypertension. **Heart and Vessels**, v. 34, n. 1, p. 123–133, 2019.
- 2: DIAS, João Carlos Pinto et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. spe, p. 7-86, June 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000500007&lng=en&nrm=iso>. access on 01 May 2021. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000500002>
- 3: Gomes, J. A. S. Synergic and antagonistic relationship between MMP -2 and MMP -9 with fibrosis and inflammation in Chagas' cardiomyopathy. **Parasite immunol.** 39: 8, 2017. DOI: 10.1111 / pim.12446.
- 4: MALACHIAS, MVB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, p. XV-XIX, Sept. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004800001&lng=en&nrm=iso>. access on 04 May 2021. <https://doi.org/10.5935/abc.20160140>.
- 5: Medeiros, N. I., Gomes, J., & Correa-Oliveira, R. (2017). Synergic and antagonistic relationship between MMP-2 and MMP-9 with fibrosis and inflammation in Chagas' cardiomyopathy. **Parasite immunology**, 39(8), 10.1111/pim.12446.
- 6: - Meira, C. S. ; SOUSA, E. S. ;; do Espírito Santo, R. F. Derivado do ácido betulínico BA5, atenua a inflamação e a fibrose na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas por indução da polarização de IL-10 e M2. **Front immunol.** 1257: 10 ,2019. doi: 10.3389 / fimmu.2019.01257.
- 7: SANTOS, É.; MENEZES FALCÃO, I. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 39, n. 5, p. 279–289, 2020.
- 8: Silva, P., Mediano, M., Silva, G., Brito, P. D., Cardoso, C., Almeida, C. F., Sangenis, L., Pinheiro, R. O., Hasslocher-Moreno, A. M., Brasil, P., & Sousa, A. S. (2017). Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study. **Nutrition journal**, 16(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0259-0>
- 9: TALVANI, A.; TEIXEIRA, M. M. Chapter 8 - Inflammation and Chagas Disease: Some Mechanisms and Relevance. In: WEISS, L. M.; TANOWITZ, H. B. (Eds.). **Advances in Parasitology**. Chagas Disease, Part B. [s.l.] Academic Press, 2011. v. 76p. 171–194.

O USO DA LAPAROSCOPIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HÉRNIA DE SPIEGEL – UMA SÉRIE DE CASOS

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 19/11/2021

Alexandra Mano Almeida

Centro Universitário Unichristus, Hospital São Carlos
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2432889645004999>

Daniel Souza Lima

Centro Universitário Unichristus, Hospital São Carlos
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5549134966583181>

Roberto Sérgio de Andrade Filho

Hospital São Carlos
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4327025802023684>

Hélio José Leal Silva Júnior

Hospital São Carlos
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8243305833586714>

Gleydson César de Oliveira Borges

Hospital São Carlos
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8885857551145433>

RESUMO: Introdução - A hérnia de Spiegel é uma hérnia rara, correspondendo a cerca de 0,1 a 0,2% de todas as hérnias da parede abdominal. Essa hérnia pode surgir ao longo da linha semilunar, mais comumente onde a linha semilunar intersecta a linha arqueada de

Douglas. Caso 1 – L.L., masculino, 63 anos, jogador de *badminton*, dor em flanco esquerdo associada ao esforço físico, exame físico normal. Caso 2 – M.E.S, 39 anos, feminino, faxineira, dor em flanco esquerdo associada ao esforço físico, exame físico normal. Caso 3 – M.E.S.M, 48 anos, masculino, dor em flanco esquerdo associada ao esforço físico, exame físico normal. Caso 4 – F.L.A, 43 anos, masculino, surfista, dor em flanco direito associada ao esforço físico, manobra de Taxi positiva no exame físico. Caso 5 – R.H.C.S, 38 anos, dona de casa e usuária frequente de academia, dor em flanco direito ao esforço físico, manobra de Taxi positiva. Todos os cinco casos apresentavam dor associada ao esforço físico. Os casos 1, 2 e 3 apresentaram exame físico sem alterações e os exames de imagem foram inconclusivos. Os casos 4 e 5 já apresentaram exame físico sugestivo e ultrassonografia de parede abdominal mostrando orifícios herniários de 4,0 x 4,0 cm e 3,0 x 2,0 cm, respectivamente. Foram realizadas laparoscopias para confirmação diagnóstica com visualização de saco herniário entre a aponeurose do transversos do abdômen / músculo oblíquo interno e a borda lateral do reto abdominal; seguiu-se à correção com dissecação do saco herniário, sutura laparoscópica da falha herniária e aposição de tela dupla-face por videolaparoscopia. Conclusão - Como na grande maioria dos casos, o exame físico é inconclusivo, os métodos de imagem precisam ser utilizados no diagnóstico. A modalidade de escolha é a ultrassonografia de parede abdominal apesar de um “intervalo” na sombra ecogênica da linha semilunar dificultar o diagnóstico. E os exames com imagens estáticas como tomografia e

ressonância ainda são menos confiáveis. Nos casos em questão, optou-se pelo uso da laparoscopia para confirmar o diagnóstico e realizar tratamento mais adequado desse tipo de hérnia com sutura da falha herniária seguida da aposição de tela semi-absorvível. Essa técnica é uma alternativa para o diagnóstico e uma via de abordagem cirúrgica eficaz e segura para a hérnia de Spiegel.

PALAVRAS-CHAVE: Hérnia. Hérnia Abdominal. Parede Abdominal. Laparoscopia.

THE LAPAROSCOPY USED AS DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SPIGELIAN HERNIA – A SERIE OF CASES

ABSTRACT: Introduction – Spiegel’s hernia is a rare hernia, corresponding to about 0.1 to 0.2% of all abdominal wall hernias. This hernia can appear along the semilunar line, most commonly where the semilunar line intersects Douglas’ arcuate line. Case 1 – L.L, male, 63 years old, badminton player, left flank pain associated with physical effort, normal physical examination. Case 2 – M.E.S, 39 years old, female, cleaning lady, left flank pain associated with physical effort, normal physical examination. Case 3 – M.E.S.M, 48 years old, male, left flank pain associated with physical effort, normal physical examination. Case 4 – F.L.A, 43 years old, male, surfer, right flank pain associated with physical effort, positive Taxi maneuver on physical examination. Case 5 – R.H.C.S, 38 years old, housewife and frequent gym user, pain in the right flank of physical effort, positive Taxi maneuver. All five cases had pain associated with physical effort. Cases 1, 2 and 3 presented physical examination without changes and the imaging exams were inconclusive. Cases 4 and 5 have already presented suggestive physical examination and abdominal wall USG showing 4.0 x 4.0 cm and 3.0 x 2.0 cm hernia holes, respectively. Laparoscopies were performed for diagnostic confirmation with visualization of the hernial orifice between the aponeurosis of the transversus abdominis / internal oblique muscle and the lateral border of the rectus abdominis; followed by correction with dissection of the hernia orifice, laparoscopic suture of the hernia failure and apposition of a double-sided screen by videolaparoscopy. Conclusion – As in the vast majority of cases, physical examination is inconclusive, imaging methods need to be used in the diagnosis. The modality of choice is ultrasound of the abdominal wall, although an “interval” in the echogenic shadow of the semilunar line makes the diagnosis difficult. And still imaging tests like tomography and MRI are even less reliable. In the cases in question, we opted for the use of laparoscopy to confirm the diagnosis and perform more appropriate treatment of this type of hernia with suture of the hernia orifice followed by the affixing of semi-absorbable mesh. This technique is an alternative for diagnosis and an effective and safe surgical approach for Spiegel’s hernia.

KEYWORDS: Hernia. Abdominal hernia. Abdominal wall. Laparoscopy.

1 | INTRODUÇÃO

As hérnias de Spiegel ocorrem através da fásia spigeliana, a qual é composta de uma camada aponeurótica entre os retos abdominais medialmente e a linha semilunar lateralmente^{3,4,13}. Adrian van der Spieghel (1578-1625), professor de anatomia e cirurgia, foi o primeiro a descrever com precisão a linha semilunar^{1,8}. Ele descreveu a fásia de Spiegel

como uma estrutura aponeurótica entre o músculo abdominal transverso no sentido lateral e a bainha reta posterior, no sentido medial^{1,4,8}.

Esta fásia é o que forma a linha semilunar, e é através da camada desta fásia que a hérnia se forma³. Essas hérnias podem surgir ao longo da linha semilunar desde a margem costal até a sínfise púbica^{4,8}. Na prática, a linha semilunar é tomada como a borda lateral da bainha reta¹³. Originalmente, a intenção de Spiegel foi a de representar esta estrutura como a linha de transição desde as fibras musculares do músculo abdominal transverso à aponeurose posterior do reto^{1,3}

A fásia de Spiegel varia na largura, ao longo da linha semilunar, e torna-se mais larga à medida que se aproxima do umbigo^{7,13}. Sua parte mais larga é a área onde a linha semilunar intersecta a linha arqueada de Douglas (linha semicircular)^{1,13}. É nessa região que mais de 90% das hérnias de Spiegel são encontradas. Considera-se que, como a fásia de Spiegel é mais larga neste ponto, ela também é mais fraca nesta região^{1,5,7}.

2 | SÉRIE DE CASOS

CASO 1 – L.L., 63 anos, sexo masculino, jogador de *badminton*, começou a apresentar dor abdominal 04 meses antes da admissão, em área de transição do flanco esquerdo para fossa ilíaca esquerda, em peso, associada ao esforço físico durante as disputas de *badminton*. Não apresentava nenhum outro sintoma associado. Sem comorbidades e sem fatores de risco associados ao aparecimento de hérnias da parede abdominal. Ao exame físico, apresentava abdômen sem falhas herniárias palpáveis, mesmo após manobra de Valsalva. Realizou ultrassonografia (USG) de parede abdominal e tomografia computadorizada (TC) de abdômen que não mostraram falhas aponeuróticas.

CASO 2 – M.E.S., 39 anos, sexo feminino, faxineira, dor em flanco esquerdo associada ao esforço físico que se iniciou há cerca de 06 meses antes da admissão. Sem outros sintomas associados e sem comorbidades. Ao exame físico, abdômen sem alterações. USG e TC de abdômen não mostraram falhas na parede abdominal.

CASO 3 – A.E.S.M., 48 anos, sexo masculino, administrador, dor em flanco esquerdo associada ao esforço físico durante as atividades físicas na academia; a dor iniciou cerca de 03 meses antes da admissão. Assim como os pacientes anteriores, o exame físico não mostrou alterações na parede abdominal e os exames de imagem também não mostraram imagens sugestivas de hérnias.

CASO 4 – F.L.A., 43 anos, sexo masculino, surfista, dor em flanco direito associada ao esforço físico que iniciou aproximadamente 04 meses antes da admissão. O exame físico era sugestivo de hérnia da parede abdominal com palpação de falha herniária e manobra de taxe positiva e USG de parede abdominal mostrando orifício herniário de 4,0 x 4,0 cm.

CASO 5 – R.H.C.S., 38 anos, dona de casa e usuária frequente de academia, dor

em flanco direito ao esforço físico iniciada 02 meses antes da admissão. Exame físico também sugestivo de hérnia com abaulamento e manobra de taxo positiva. USG revelou orifício herniário de 3,0 x 2,0 cm.

Os casos 4 e 5 apresentavam diagnóstico clínico sugestivo de hérnia de Spiegel e os exames de imagem confirmaram a falha da aponeurose. Porém, os casos 1, 2 e 3 apresentaram pacientes com dor ao esforço físico, mas não havia abaulamentos ou falhas palpáveis ao exame físico. Além disso, em exames de imagem subsequentes, a aponeurose da parede abdominal mostrou-se sem alterações. Diante da evolução desses 3 casos, o diagnóstico de hérnia passou a ser presumível, mas sem confirmação. Isso levou à hipótese de uma possível hérnia de Spiegel que não ultrapasse a aponeurose do oblíquo externo e por isso não havia abaulamento da parede abdominal e a falha não era visualizada na USG ou TC abdominais.

As laparoscopias diagnósticas para investigação da causa da dor e para tratamento da hérnia, caso realmente fosse identificada a falha herniária, foram realizadas em um hospital de referência na cidade de Fortaleza, Ceará, no período de 2016 a 2019. Os 05 pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de exames pré-operatórios e avaliação pré-anestésica.

Tecnicamente, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal e foram submetidos a anestesia geral. O cirurgião e o primeiro auxiliar (na posição da câmera) posicionados contra-lateralmente ao quadrante de dor relatada pelo paciente (à direita nos casos 1, 2 e 3 ou à esquerda nos casos 4 e 5) e o set de vídeo obliquamente em posição inferior contrária ao posicionamento do cirurgião⁸.

Os procedimentos iniciaram-se com incisão arciforme supra-umbilical e introdução da agulha de Veress para confecção do pneumoperitônio^{3,8}. Após realização do pneumoperitônio, foi colocado trocarter de 10mm e seguiu-se a aposição da ótica de 30°. Realizado inventário da cavidade e visualizadas falhas herniárias em região do quadrante inferior esquerdo da parede abdominal (nos casos 1, 2 e 3) e em região do quadrante inferior direito (nos casos 4 e 5). Não houve visualização de nenhuma outra alteração intra-cavitária. Sob visão direta, foram colocados os demais trocarteres da seguinte forma^{3,8}: 01 trocarter de 05mm em HCD e 01 trocarter de 10mm em FID (nos casos 1, 2 e 3) e em posições equivalentes à esquerda (nos casos 4 e 5).

As falhas herniárias foram identificadas na área de intersecção da linha semicircular com a linha arqueada de Douglas, todas compatíveis com hérnia de Spiegel; durante a dissecação do saco herniário, observou-se que o mesmo deslizava entre a aponeurose do transverso do abdômen / oblíquo interno e a borda lateral do reto abdominal. O conteúdo intra-cavitário dentro do saco foi reduzido espontaneamente com a confecção do pneumoperitônio.

Realizadas reduções dos sacos herniários com plicadura do mesmo, fechamento dos orifícios herniários com endosutura utilizando fio de polipropileno 2-0 (Prolene®,

Johnson & Johnson, USA) e aposição de tela dupla-face de polipropileno e polidioxanona^{3,8} (Proceed®, Johnson & Johnson, USA) com fixador laparoscópico com grampos absorvíveis de poliglactina (Securetrap® 25, Johnson & Johnson, USA) (FIGURA 01). Em seguida, foi realizada revisão da hemostasia, contagem do material e retirada dos trocarteres com visão direta da ótica. Após desfeito todo o pneumoperitônio, seguiu-se a síntese por planos e curativo.

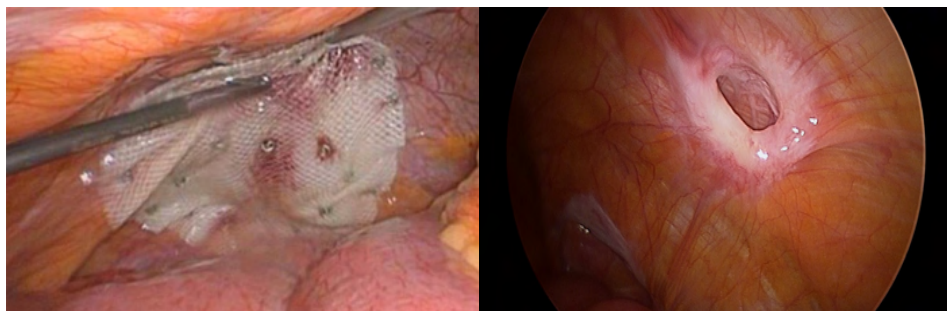


FIGURA 01. Laparoscopia com visualização da falha herniária seguida de correção com tela (a própria autora)

Como não houve necessidade de dissecação e descolamento de tecido celular subcutâneo em nenhum dos procedimentos, devido à correção exclusiva por via laparoscópica, não foi utilizado dreno abdominal de sucção^{3,4}.

Os pacientes evoluíram no pós-operatório de forma bastante satisfatória, recebendo alta hospitalar após 24 horas da cirurgia. Em seguimento ambulatorial precoce, apresentaram-se sem intercorrências e assintomáticos.

Em acompanhamento tardio, todos os casos permanecem assintomáticos e sem sinais de recidiva do componente herniário.

3 | DISCUSSÃO

A fraqueza da fâscia spigeliana (FIGURA 02) é o elemento fundamental que torna capaz a passagem do saco herniário pelo defeito aponeurótico, sendo com frequência devido aos seguintes fatores^{1,8,11}: 1) as fibras dos músculos transverso abdominal e oblíquo interno cruzam-se em ângulos acima do umbigo e seguem paralelos inferiormente à cicatriz umbilical; 2) ao nível da linha arqueada, a aponeurose muscular da parede abdominal ântero-lateral torna-se anterior ao músculo reto e somente as fibras do músculo oblíquo externo fornecem sustentação; 3) a artéria epigástrica inferior segue através da linha arqueada de Douglas, criando portanto um espaço de fragilidade^{1,8,11}.

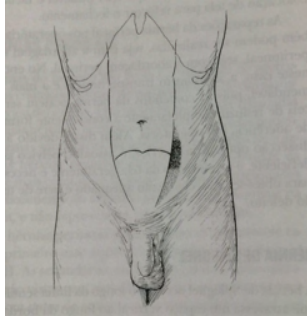


FIGURA 02. Localização anatômica da hérnia de Spiegel
(MAINGOT – Abdominal Surgery, 11ª edição)

À medida que a hérnia se desenvolve, a gordura pré-peritoneal surge através do defeito na fáscia de Spiegel, trazendo com ela uma extensão do peritônio^{1,8}. A hérnia geralmente encontra resistência a partir da aponeurose oblíqua externa e por esta razão, quase todas as hérnias de Spiegel são interparietais e apenas raramente o saco herniário irá residir nos tecidos subcutâneos anteriores à fáscia oblíqua externa⁵. Este fato faz com que o diagnóstico preciso da hérnia de Spiegel seja ainda muito desafiador^{1,11}.

O saco herniário mais comum passa através do músculo transverso do abdômen e da aponeurose do oblíquo interno, espalhando-se posterior à aponeurose oblíqua externa^{8,13}. Esse é o tipo chamado intersticial e é o mais comum (cerca de 98% dos casos). No segundo tipo (menos comum), o saco herniário encontra-se entre a aponeurose do transverso do abdômen e o músculo oblíquo interno. O tipo subcutâneo é o mais raro^{1,3} (FIGURA 03).

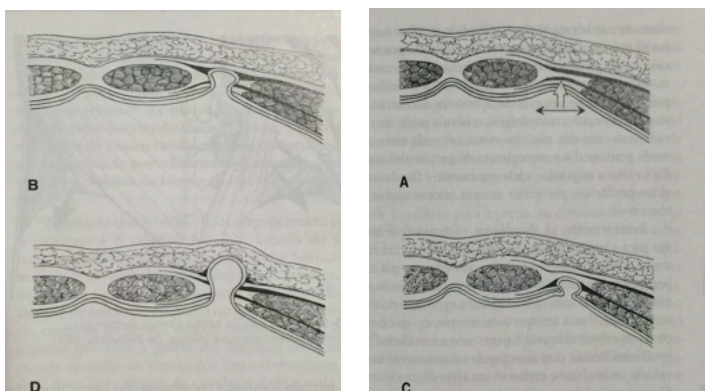


FIGURA 03. Hérnia de Spiegel. A. Rompendo a fáscia de Spiegel. B. O tipo mais comum passou através do transverso e das aponeuroses oblíquas internas e está espalhando-se para fora, na camada intersticial posterior à aponeurose oblíqua externa. C. O tipo menos comum de camada intersticial, entre a aponeurose do transverso e o músculo oblíquo interno. D. O tipo subcutâneo menos comum
(MAINGOT – Abdominal Surgery, 11ª edição).

A maioria das hérnias de Spiegel é pequena (1 a 2 cm de diâmetro) e desenvolve-se entre a quarta e sétima décadas de vida^{1,3,8,13}. Geralmente ocorrem em indivíduos do sexo feminino e em crianças está associada a outras anormalidades congênitas e é extremamente rara nesta faixa etária, correspondendo a menos de 3% dos casos¹³. Os fatores de risco são os mesmos que estão associados a outras hérnias da parede abdominal e incluem condições que levam ao aumento da pressão intra-abdominal, bem como enfraquecimento da parede. São eles, a obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), constipação crônica, prostatismo, múltiplas gestações, ascite, trauma local e procedimentos cirúrgicos prévios¹. Os pacientes em geral apresentam-se com dor localizada nesta região sem um abaulamento⁸. É muito frequente o paciente apresentar um edema no abdômen médio a inferior, bem na parte lateral do músculo reto¹. O paciente pode queixar-se de uma dor penetrante ou sensibilidade na região. Geralmente, a hérnia diminui na posição supina.²

Estima-se que aproximadamente 2% das hérnias da parede abdominal que necessitam de tratamento cirúrgico sejam do tipo spigeliana^{1,8,13}. Como a maioria dessas hérnias se localizam abaixo da aponeurose intacta do oblíquo externo, o diagnóstico é inconclusivo em grande parte dos pacientes. Dessa forma, a imagem radiológica é necessária¹. Um estudo apresentado por Stirnemann mostrou que o exame físico falhou em realizar diagnóstico em mais de 50% dos casos². Testa *et al.* descobriram que a USG da parede abdominal era precisa em 86% dos casos de hérnia de Spiegel².

A modalidade de escolha para seu diagnóstico é a ultrassonografia (USG)^{8,13}. Com aparelhos de alta resolução e o fato de realizar o exame em tempo real usando a manobra de Valsalva ou outros métodos provocativos, a USG é capaz de visualizar o movimento de entrada e saída do conteúdo herniário. Porém, a USG pode mostrar um “intervalo” na sombra ecogênica da linha semilunar, associada ao defeito fascial nas hérnias totalmente reduzidas^{2,8}. Em contrapartida, exames que usam imagens estáticas como a tomografia e a ressonância são menos confiáveis. A TC de abdômen pode ser útil para o diagnóstico nos casos de hérnias encarceradas ou estranguladas⁷. A RNM de abdômen pode fornecer melhor detalhe anatômico regional e por isso, é uma promessa futura como modalidade diagnóstica. Entretanto, a verdadeira sensibilidade e especificidade de cada modalidade é desconhecida^{2,3,5}

A raridade desse tipo de hérnia, a ausência de sintomas típicos e a dificuldade de encontrar achados característicos no exame físico, permite que o diagnóstico dessas hérnias se mantenha sem solução por anos^{8,13}. A parcela de pacientes que não conseguem diagnosticar essa hérnia por USG abdominal podem evoluir durante muito tempo sem identificação da causa para sua dor⁸. Isso cursa com impacto na vida pessoal e profissional desses pacientes.

O tratamento é a reparação cirúrgica devido ao risco de encarceramento associado ao seu anel relativamente estreito^{4,6,8,13}. Cerca de 20 a 30% dos casos necessitam de

intervenção cirúrgica de emergência devido ao encarceramento ou estrangulamento do conteúdo herniário^{4,6,13}. Tradicionalmente, o reparo tem sido por técnica aberta⁸. A abordagem convencional consiste em uma incisão transversa feita diretamente sobre o defeito fascial e estendida até a aponeurose do oblíquo externo. Dessa forma, a fáscia oblíqua externa é incisada, e o músculo oblíquo externo é dividido para identificar o saco herniário. O conteúdo herniário é reduzido para a cavidade abdominal e o saco deve ser ressecado ou invertido para dentro da cavidade^{2,4}. O fechamento do defeito fascial é feito transversalmente e se dá com a sutura das bordas medial e lateral do oblíquo interno e das aponeuroses abdominais transversas. Em seguida, fecha-se a aponeurose do oblíquo externo. Os grandes defeitos devem ser reparados com a utilização de telas protéticas^{3,4,5}.

Comparado com a técnica aberta, o reparo laparoscópico tem se tornado mais popular e está associado com algumas vantagens como menor morbidade pós-operatória, um período menor de convalescência e uma taxa de recidiva aceitável^{1,4,8,12,13}. Desde 1992, quando Carter e Mizes^{1,3,4,9,12,13} descreveram a técnica laparoscópica, vários procedimentos tem sido desenvolvidos no tratamento da hérnia de Spiegel. A técnica de correção por videolaparoscopia começou a ser utilizada mais recentemente, mas ainda são os relatos na literatura descrevendo as vantagens desse tipo de abordagem^{1,4,5,13}. Moreno-Egea *et al.* foram os únicos autores que publicaram um estudo prospectivo randomizado controlado que comparou o reparo laparoscópico com o aberto^{1,12}. Embora os números tenham sido baixos (11 por via aberta *versus* 11 por via laparoscópica), eles mostraram redução significativa na morbidade e no tempo de internamento com a técnica laparoscópica¹. Os reparos laparoscópicos podem ser extraperitoneal total (TEP), transabdominal pré-peritoneal (TAPP) ou “*intra-peritoneal onlay mesh*” (IPOM)^{1,3,4,7,8,9,12}. Mas até agora, não há nenhuma técnica laparoscópica padrão ouro^{1,4,8}.

A abordagem TAPP é preferencialmente utilizada nas hérnias de colo largo, complexas, recidivadas e encarceradas, pois permite avaliar a viabilidade do conteúdo do saco herniário^{1,3,4,12,15}. Já a técnica TEP tem a vantagem de evitar a entrada na cavidade peritoneal e, portanto, diminui os riscos de lesões intestinais e é recomendada principalmente em pacientes com aderências intra-abdominais de cirurgias anteriores^{1,3,7,12,15}. Porém essa técnica apresenta inúmeras desvantagens como maior tempo cirúrgico, necessidade de dissecação extensa do campo operatório e dificuldade de abordagem do conteúdo herniário quando há encarceramento^{1,15}.

Nos cinco casos do estudo, a técnica laparoscópica escolhida foi o IPOM. É a abordagem mais fácil, com melhor visibilidade e que requer menor dissecação, além de permitir posicionamento de tela de maior tamanho e com melhor cobertura da falha herniária^{1,3,15}. Nesse reparo, a tela (malha dupla-face) é posicionada sobre o defeito herniário intraperitonealmente e então, com um grampeador insere-se os grampos necessários para ancorar a tela na parede abdominal (figura 03). A sutura primária do defeito herniário não é obrigatória^{1,3}, mas no estudo em questão, o fechamento com sutura laparoscópica

previamente à aposição da tela, foi realizado em toda a série de casos.

A técnica IPOM tem sido a mais popular dos reparos (42,5%)^{1,3,7}. Muitos cirurgiões usam esta técnica devido à rapidez do procedimento e por ser tecnicamente menos exigente, já que não há a necessidade de um “*flap*” peritoneal. Entretanto, esta característica pode ser uma desvantagem com consequência desastrosa^{1,10}. Não há nenhuma menção de complicações associadas ao uso das telas ou malhas nos atuais estudos, mas existe um risco real de aderência da parede intestinal na tela ou malha utilizada a depender dos diferentes materiais que as compõem^{1,14}. O material absorvível ou biológico garante maior segurança e menor risco de aderências intestinais com presença de fístulas posteriormente^{10,14}. No presente estudo, todas as telas utilizadas eram dupla-face com material absorvível presente na face peritoneal.

Barnes *et al.* em uma revisão sistemática não identificaram nenhum estudo usando técnica IPOM com o fechamento do defeito herniário^{1,10,12}. Os cinco casos descritos trazem uma inovação na técnica clássica de IPOM, pois a sutura primária da falha foi realizada em toda a série de casos.

A recorrência dessas hérnias após o tratamento cirúrgico é muito rara, mesmo naquelas de maior volume e que foram abordadas em situação de emergência^{1,3,5}

4 | CONCLUSÃO

A laparoscopia permite que em um único procedimento, seja realizado o diagnóstico de uma hérnia de Spiegel de difícil identificação e o seu respectivo tratamento. Além de solucionar o problema de uma parcela de pacientes que sofrem com a dificuldade diagnóstica, esse procedimento proporciona um tratamento sem grandes descolamentos do tecido subcutâneo e sem incisar musculatura. Com isso, não há a necessidade do uso de drenos de sucção e devido à pouca (ou mesmo ausência) de dor no pós-operatório, a alta hospitalar e o retorno às atividades laborativas são bastante precoces.

REFERÊNCIAS

1. Barnes TG, McWhinnie DL. **Laparoscopic Spigelian Hernia Repair: A Systematic Review.** Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2016; 26 (4):265 – 270
2. Carter JE, Mizes C. **Laparoscopic Diagnosis and Repair of Spigelian Hernia: Report of a Case and Technique.** Am J Obstet Gynecol 1992; 167:77 – 78
3. Dzib-Calan EA, Ortiz-Reyes SF, Morales-Pérez JI, Núñez-Vidales R, Rodarte-Cajica G, Leal-Mérida G. **Reparación laparoscópica de hérnia de Spiegel com colocación de malla compuesta intraperitoneal y sistema de fijación articulado. Reporte de dos casos.** Cir Cir. 2019; 87:353 – 357. DOI: 10.24875/CIRU.18000484

4. Fernandez-Moreno MC, Martin-Cunat E, Pou G, Ortega J. **Intraperitoneal Onlay Mesh Technique for Spigelian Hernia in an Outpatient and Short-Stay Surgery Unit: Whats New in Intraperitoneal Meshes?** Journal of Laparoendoscopic e Advanced Surgical Techniques, 2018. DOI: 10.1089/LAP.2017.0319
5. Houlihan T.J. **A Review of Spigelian Hernias.** Am J Surg 1976; 131:734 – 735 doi:10.1016/0002-9610(76)90191-4
6. John RJ, Ulahannan SE, Kurien JS *et al.* **Rare Hernias Presenting as Acute Abdomen – A Case Series.** J Clin Diagn Res 2016; 10:PR01 – 4 doi:10.7860/JCDR/2016/17356.7401
7. Law TT, Ng KK, Ng L, Wong KY. **Elective laparoscopic totally extraperitoneal repair for Spigelian hernia: A case series of four patients.** Asian J Endosc Surg. 2018. 1 – 4. DOI: [10.1111/ases.12454](https://doi.org/10.1111/ases.12454)
8. Mederos R, Lamas JR, Alvarado J, Matos M, Padron I, Ramos A. **Laparoscopic Diagnosis and Repair of Spigelian Hernia: A Case Report and Literature Review.** International Journal of Surgery Case Reports 31 (2017): 184 – 187 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.01.043>
9. Nagarsheth KH, Nickloes T, Mancini G *et al.* **Laparoscopic Repair of Incidentally Found Spigelian Hernia.** JSLs 2011; 15:81 – 85 doi:10.4293/108680811X13022985131372
10. N'Dong FO, Lorofi R, Comes G, Bellamy J, Diané C. **Spigelian Hernia. Apropos of a Series of 31 Cases.** 1992 Apr;129(4):210 – 212. PMID: 1527192
11. Novell F, Sanchez G, Sentis J, Visa J, Novell J, Costa FN. **Laparoscopic Management of Spigelian Hernia.** Surg Endosc. 2000 Dec; 14(12):1189 DOI: [10.1007/s004640040003](https://doi.org/10.1007/s004640040003)
12. Rankin A, Kostusiak M, Sokker A. **Spigelian Hernia: Case Series and Review of the Literature.** Visc Med 2019; 35: 133 – 136. DOI: [10.1159/000494280](https://doi.org/10.1159/000494280)
13. Vega-Mata N, Vázquez-Estevez JJ, Montalvo-Ávalos C, Raposo-Rodríguez L. **Abordaje Laparoscópico de una Hernia de Spiegel en edad pediátrica. Revisión de la Literatura.** Cir Cir. 2019; 87:101 – 105. DOI: [10.24875/CIRU.18000338](https://doi.org/10.24875/CIRU.18000338)
14. Yoshida D, Itoh S, Kinjo N, Harimoto N, Maruyama S, Kawanaka H, Shirabe K, Matsukuma A, Kohnoe S, Maehara Y. **Laparoscopic intraperitoneal mesh repair of Spigelian hernia: a case report.** Asian J Endosc Surg. 2015. 477 – 479
15. Zacharoulis D, Sioka E. **Laparoscopic Spigelian Hernia Repair: Intraperitoneal Onlay Mesh-Plus Technique – Video Presentation.** Journal of Laparoendoscopic e Advanced Surgical Techniques. 2017. 1 – 3. DOI: [10.1089/lap.2017.0009](https://doi.org/10.1089/lap.2017.0009)
16. ZINNER, Michael. ASHLEY, Stanley. **MAINGOT - Abdominal Surgery.** 2011. 11th edition.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE TIREOIDE NO BRASIL: UM ESTUDO DESCRITIVO DE 2015 A 2019

Data de aceite: 01/02/2022

Data da submissão: 06/11/2021

Arthur Silva da Silva

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/8203040503171990>

Brunna Machado Medeiros

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/0283877731152411>

Vinicius Kaiser Queiroz

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/0521055805339495>

Pablo Enrique Sanabria Rocha

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/1591266489102022>

Luana de Oliveira Rodrigues

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/7616657444122009>

Maria Alice Souza de Oliveira Dode

Universidade Federal de Pelotas
Pelotas/RS
<http://lattes.cnpq.br/2181684408173603>

RESUMO: Introdução: De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) o câncer de tireoide é o mais comum da região de cabeça e pescoço

(INCA, 2020). Além disso, aproximadamente 10% dos adultos apresentam nódulos tireoidianos, porém 90% costumam ser benignos (SBEM, 2008). Dentre os fatores de risco para a doença encontram-se história prévia de radiação na região cervical, história familiar e dietas pobres em iodo. As condutas adequadas para diagnóstico e prognóstico incluem anamnese, exame físico, ultrassonografia de pescoço e punção aspirativa por agulha fina (CABANILLAS, 2016). Por fim, o câncer de tireoide acomete principalmente mulheres com o pico na faixa etária entre 44 e 64 anos (RUBIO, 2018). **Objetivos:** Observar o perfil epidemiológico do câncer de tireoide no Brasil em um período de 5 anos. **Metodologia:** Estudo transversal descritivo observando o número total de casos de neoplasias malignas da tireoide, como desfecho, entre os anos de 2015 e 2019 no Brasil, tendo como variáveis modalidade terapêutica, sexo e faixa e etária, com base na observação dos dados da plataforma DATA-SUS no item Epidemiológicas e Morbidade. **Resultados:** De 2015 a 2019 houve 12274 casos de câncer de tireoide no Brasil. Quanto a modalidade terapêutica de escolha foi a cirurgia, estando presente em 7072 casos. Também, nos valores encontrados houve uma maior quantidade de casos do sexo feminino, com 10373 casos. Por fim, a faixa etária com maior número de casos, 1526, foi de 50 a 54 anos. **Conclusão:** o câncer de tireoide apresenta uma baixa mortalidade e bom prognóstico (COELLI, 2005). Com o estudo pode-se observar que durante o período estudado a maioria dos casos se apresentou no sexo feminino, entre 35 e 64 anos e a principal modalidade terapêutica foi a

cirurgia.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias da Glândula Tireoide, Câncer de tireoide, Brasil, Perfil Epidemiológico.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF THYROID CANCER IN BRAZIL: A DESCRIPTIVE STUDY FROM 2015 TO 2019

ABSTRACT: Introduction: According to the National Cancer Institute (INCA) thyroid cancer is the most common in the head and neck region (INCA, 2020). In addition, approximately 10% of adults have thyroid nodules, but 90% are usually benign (SBEM, 2008). Some of the risk factors for the disease are a previous history of radiation in the cervical region, family history and low-iodine diets. Appropriate approaches for diagnosis and prognosis include anamnesis, physical examination, neck ultrasound and fine needle aspiration (CABANILLAS, 2016). Finally, thyroid cancer mainly affects women with the peak in the age group between 44 and 64 years old (RUBIO, 2018). **Objectives:** To observe the epidemiological profile of thyroid cancer in Brazil over a 5-year period. **Methodology:** Descriptive cross-sectional study observing the total number of cases of malignant thyroid neoplasms, as an outcome, between 2015 and 2019 in Brazil, having as variables functionality, gender and age group, based on observation of data from the DATA-SUS platform in the Epidemiological and Morbidity item. **Results:** From 2015 to 2019 there were 12274 cases of thyroid cancer in Brazil. As for the therapeutic modality of choice, surgery was present in 7072 cases. Also, in the values found, there was a prevalence of females, with 10373 cases. Finally, the age group with the highest number of cases, 1526, was 50 to 54 years old. **Conclusion:** thyroid cancer has a low mortality and good prognosis (COELI, 2005). With the study it can be observed that during the study period most cases were female, between 35 and 64 years old and the main therapeutic modality was surgery.

KEYWORDS: Thyroid Neoplasms, Brazil, Health Profile.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o mais comum da região de cabeça e pescoço de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (INCA, 2020). Estima-se que a incidência desse tipo de tumor é de 13.780 casos/ano, sendo que 11.950 são diagnosticados em mulheres (ONCOGUIA, 2020). De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), cerca de 10% dos adultos apresentam nódulos tireoidianos, mas 90% deles cursa com benignidade (SBEM, 2008).

Existem quatro tipos de cânceres de tireoide: carcinomas papilífero (mais comum), folicular (geralmente em pacientes acima de 40 anos), medular e anaplásico (extremamente raro). O risco para esse tipo de tumor aumenta se o paciente tiver história de irradiação (radioterapia) na região cervical, história familiar de câncer de tireoide e associação com dietas pobres em iodo. Para distinguir os prognósticos dos nódulos tireoideanos, faz-se necessário uma boa anamnese e exame físico, investigações laboratoriais, ultrassonografia

de pescoço e, em alguns casos selecionados, punção aspirativa por agulha fina (CABANILLAS, 2016).

Conforme o Painel-Oncologia, o câncer de tireoide é mais comum em mulheres, aumentando com a idade e com pico na faixa dos 44 a 64 anos, o que corresponde ao período de menopausa nessas mulheres. Isso ocorre porque a expressão aumentada de receptores de estrógeno cursa com agressividade do câncer papilar de tireoide após a menopausa. Os sintomas que cursam com malignidade estão associados a crescimento rápido do nódulo, linfonodomegalia cervical, rouquidão, dispneia e disfagia (RUBIO, 2018).

As indicações de tratamento primário são baseadas pela avaliação de risco pré-operatório, dependendo da localização e extensão da doença. Em conformidade com o Painel-Oncologia, avaliando-se os tratamentos feitos de 2015 a 2019, as opções foram cirurgia (7.072 casos), iodoterapia, radioterapia (457 casos) e quimioterapia (244 casos) para erradicar o câncer de tireoide. (INCA, 2020).

Diante do exposto, o presente trabalho visa elucidar a prevalência e distribuição dos casos de câncer de tireoide, no Brasil, de acordo com gênero, idade e formas de tratamento no período de 2015 a 2019.

2 | METODOLOGIA

Estudo epidemiológico transversal descritivo com base na observação dos dados da plataforma Painel-Oncologia, sistema em que é constituído de notificações de casos oncológicos desde o momento do diagnóstico até o momento do início do tratamento. Para acessar essa plataforma, foi, primeiramente, acessado a base do DATA-SUS no item Epidemiológicas e Morbidade na seção de Tempo até o início do tratamento oncológico - PAINEL - oncologia. Computou-se o número total de casos de neoplasias malignas da tireoide sendo este o desfecho, com uma amostra satisfatória, no período de 2015 a 2019 no Brasil. As variáveis observadas foram sexo, faixa etária e modalidade terapêutica (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, ambos e sem informação de tratamento).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2015 e 2019, foram registrados 12.274 pacientes no Brasil apresentando diagnóstico de neoplasia maligna na glândula tireoide. A tabela 1 descreve as modalidades terapêuticas, contata-se que a mais frequente para o tratamento de neoplasias malignas de tireoide foi a cirurgia (57,6%), seguido por radioterapia (3%), quimioterapia (2%) e ambos (0,04%). Contudo, houve uma grande parcela de casos que não se informou o tratamento (36%), logo não se pode afirmar definitivamente uma proporção entre as terapêuticas.

Modalidade Terapêutica	Casos
Cirurgia	7072
Quimioterapia	244
Radioterapia	457
Ambos	6
Sem informação de tratamento	4495
Total	12274

Tabela 1: Casos de neoplasia maligna da glândula tireoide, com ano de diagnóstico entre 2015-2019, segundo a modalidade terapêutica.

Ainda, foi constatado em relação ao gênero um maior número de casos de neoplasias malignas de tireoide no sexo feminino (84,5%), conforme a tabela 2, consolidando a necessidade de rastreamento voltado a essa população-alvo. Obteve-se ainda, quanto a faixa etária um maior número de casos na faixa de 50 a 54 anos (12%) e uma menor proporção entre os extremos de idade dos 0-19 anos (2%) e 80 anos e mais (1,8%), de acordo com os dados da tabela 3.

Sexo	Casos
Masculino	1901
Feminino	10373
Total	12274

Tabela 2: Casos de neoplasia maligna da glândula tireoide, com ano de diagnóstico entre 2015-2019, segundo sexo.

Faixa Etária	Casos
0-19 anos	244
20 a 24 anos	397
25 a 29 anos	623
30 a 34 anos	865
35 a 39 anos	1114
40 a 44 anos	1233
45 a 49 anos	1378
50 a 54 anos	1526
55 a 59 anos	1336
60 a 64 anos	1250
65 a 69 anos	999
70 a 74 anos	662
75 a 79 anos	425
80 anos e mais	222
Total	12274

Tabela 3: Casos de neoplasia maligna da glândula tireoide, de acordo com a faixa etária ao diagnóstico entre 2015-2019.

4 | CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, podemos concluir que o câncer de tireoide, além de ser o mais comum de cabeça e pescoço, não apenas apresenta uma baixa mortalidade como também pode apresentar um bom prognóstico (COELI, 2005). Salieta-se que é necessária uma suspeita (por meio do auto-exame) para se iniciar uma investigação mais específica e, se diagnosticado precocemente, o tratamento dessa neoplasia apresenta melhor prognóstico, como supracitado. (SBEM, 2008).

A maioria das neoplasias malignas da glândula tireoide do período estudado e, se tratando de números absolutos, se apresentaram no sexo feminino, entre 35 a 64 anos de idade e a cirurgia foi a principal modalidade terapêutica realizada, mais precisamente a lobectomia da glândula. A explicação pela preferência pelo gênero feminino é devido às concentrações de estrógeno, haja vista que esse hormônio é um fator de crescimento potente para células benignas e malignas da tireoide, além de estimular angiogênese e metástases que são críticas para o desfecho da neoplasia. (DERWAHL, 2014). Ademais, mudanças bruscas na relação hormonal vistas na pós-menopausa também podem aumentar o potencial de invasão das células malignas da tireoide, dando ênfase na importância de ações de tratamento individualizadas (RUBIO, 2018).

Dessa forma, é importante ressaltar que indivíduos que foram submetidos à radioterapia de pescoço, que apresentam história familiar de câncer da tireoide, realizem consultas frequentes com o médico endocrinologista, a fim de obter todo cuidado necessário e, caso se inicie o desenvolvimento dessa neoplasia, possa ser diagnosticado precocemente, aumentando suas chances de cura. De acordo com o INCA, manter o peso corporal também seria uma maneira de prevenir essa malignidade, além de manter o iodo em sua alimentação, já que dietas pouco iodadas apresentam associação com esse tumor. (INCA, 2020)

Além disso, ratifica-se que pacientes do sexo masculino, ou com idade menor que 20 anos ou maior que 60 e que apresentem sinais clínicos como fixação no tecido adjacente ou nódulo de consistência endurecida e ou irregular na região tireoidiana, devem investigar. Apesar de menos frequente nas faixas etárias e sexos supracitados, há um maior risco de estar ocorrendo o desenvolvimento de alguma malignidade, sendo necessário uma investigação com métodos complementares como dosagem de ultrassonografia convencional ou com doppler, e para se distinguir a natureza do nódulo utiliza-se a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). (KIMURA, 2011).

REFERÊNCIAS

CABANILLAS, M. E.; MCFADDEN, D. G.; DURANTE, C. Thyroid cancer. *The Lancet*, v.388, n.10061, p.2783–2795, 2016.

COELI, C.M.; BRITO, A. S.; BARBOSA, F.S.; RIBEIRO, M.G.; SIEIRO, A.P.; VAISMAN M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.49, n.4, p.503-509, Ago 2005

DERWAHL, M., & NICULA, D. (2014). Estrogen and its role in thyroid cancer, **Endocrine-Related Cancer**, Berlin, v.21, n.5, p.T273-T283, 2014

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer de tireoide**. 21 ago. 2020. Acessado em 04 set. 2020. Online. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>

INSTITUTO ONCOGUIA. **Estatísticas para câncer de tireoide**. 18 fev. 2020. Acessado em 04 set. 2020. Online. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-de-tireoide/7406/234/#:~:text=O%20Instituto%20Nacional%20de%20C%3%A2ncer,a%20cada%20100%20mil%20mulheres.>

KIMURA E. T.; TINCANI A. J.; WARD L. S.; NOGUEIRA C. R.; CARVALHO G. A.; MAIA A. L.; TAVARES M. R.; TEIXEIRA G.; KULCSAR M. A. V.; BISCOLLA R. P. M.; CAVALCANTI C. E.O.; CORREA L. A. C. DEL NEGRO A.; FRIGUGLIETI C. U. M.; HOJAIJ F.; ABRAHÃO M.; ANDRADA N. C.; Doença nodular de Tireoide: Diagnóstico, **Diretrizes Clínicas de Saúde Complementar**, jan. 2011. ARRUMAR REFERÊNCIA ® DOC. ELETRÔNICO.

ROMAN B. R.; MORRIS L. G.; DAVIES L.; The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 24, n. 5, p.332-336, 2017.

RUBIO, G. A.; CATANUTO, P.; GLASSBERG, M. K.; LEW, J. I.; ELLIOT, S. J. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. **Surgery**, v.163, n.1, p.143–149, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA. **Câncer de Tireoide**. Rio de Janeiro, 15 mai. 2008. Acessado em 04 set. 2020. Online. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/cancer-de-tireoide/>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO NO ESTADO DE MATO GROSSO, NO PERÍODO DE 2015 A 2019

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 04/11/2021

Giovana Elisa Rosa Galiassi

Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá, *campus* Beira Rio Cuiabá - MT
<http://lattes.cnpq.br/2800195550208504>

Thayná Garcia Strey

Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá, *campus* Beira Rio Cuiabá - MT
<http://lattes.cnpq.br/9514536068343038>

Emerson Giuliano Palacio Favaro

Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá, *campus* Beira Rio Cuiabá - MT
<http://lattes.cnpq.br/6741413130065016>

Gisele do Couto Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá, *campus* Beira Rio Cuiabá - MT
<http://lattes.cnpq.br/0586010951020687>

RESUMO: **Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico e sociodemográfico de recém-nascidos de baixo peso ao nascer no estado de Mato Grosso (MT), no período de 2015 a 2019.

Metodologia: Estudo transversal quantitativo, com fonte de dados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Estado de Mato Grosso (SINASCMT) disponibilizado no Repositório de

Dados dos Sistemas de Informação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (DwWeb SES-MT). Usou-se análise bivariada para identificar os fatores associados ao baixo peso ao nascer. **Resultados:** Examinou-se 264.565 recém-nascidos vivos no estado de Mato Grosso, sendo 1,10% destes considerados de baixo peso. O grupo de gestantes de risco para baixo peso ao nascer foi constituído por gestantes que compareceram a até 6 consultas pré-natal, com idade ≤ 15 ou ≥ 36 , cor preta, gestação gemelar e primíparas. Os recém-nascidos com perfil de risco de baixo peso foram os nascidos com até 36 semanas gestacionais, de parto cesárea, com Apgar ≤ 7 no 1º e 5º minuto e que apresentavam alguma malformação/anomalia. **Conclusão:** a identificação do perfil de risco para baixo peso ao nascimento permite o planejamento de ações em saúde e execução de estratégias específicas para prevenção e/ou modificação dos desfechos desfavoráveis nesta população.

PALAVRAS-CHAVE: Recém-nascido de baixo peso. Estudo transversal. Fatores de Risco. Saúde materno-infantil.

EPIDEMIOLOGICAL AND SOCIO-DEMOGRAPHIC PROFILE OF LOW BIRTHWEIGHT NEWBORN IN THE STATE OF MATO GROSSO, IN THE PERIOD FROM 2015 TO 2019

ABSTRACT: **Objective:** Identify the epidemiological and sociodemographic profile of low birthweight newborns in the state of Mato Grosso (MT) from 2015 to 2019. **Methods:** Quantitative cross-sectional study, with the source of date at the Information System on Live

Births from the State of Mato Grosso (SINASC-MT), available in the Information Systems Data Repository of the State Department of Health of Mato Grosso (DwWeb SES-MT). A bivariate analysis was used to identify factors associated with low birthweight. **Results:** The number of 264,565 live newborns were examined in the state of Mato Grosso, of which 1.10% were considered to be low birthweight. The group of pregnant women at risk for having a child with low birthweight was composed of pregnant women who attended up to 6 prenatal consultations, aged ≤ 15 or ≥ 36 , black, twin pregnancy and primiparous. Newborns with a low birthweight risk profile were those born with up to 36 gestational weeks, of cesarean delivery, with an Apgar score ≤ 7 in the 1st and 5th minute and who had some malformation/anomaly. **Conclusion:** The identification of the risk profile for low birthweight allows for planning of health actions and implementing specific strategies for the prevention and/or modification of unfavorable outcomes.

KEYWORDS: Low birthweight newborn. Cross-sectional study. Risk factors. Maternal and child health.

INTRODUÇÃO

O peso ao nascer de recém-nascidos (RNs) é considerado um indicador significativo de qualidade de vida da criança e um forte preditor de morbimortalidade infantil (CARNEIRO et al., 2000). O risco de morbimortalidade aumenta no primeiro ano de vida para os bebês com pesos menores (MARIOTONI e BARROS, 2000), como também a vulnerabilidade para intercorrências biopsicossociais e anatômicas (TRONCHIN e TSUNECIRO, 2007) (CARNEIRO et al., 2012).

Por ser de fácil obtenção nas primeiras horas de vida, o peso ao nascer é utilizado para classificar e descrever recém-nascidos (RNs) (CARNEIRO et al., 2000). Aqueles com peso de nascimento (PN) menor que 2500 gramas são considerados de baixo peso (BP). Entre eles, existe uma estratificação em dois subgrupos, os recém-nascidos de muito baixo peso (MBP) - aqueles que apresentam peso de nascimento menor que 1500 gramas - e os recém-nascidos de extremo baixo peso (EBP) - os que apresentam peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas (MAGALHÃES et al., 2011).

Diversos fatores complexos e inter-relacionados associam-se com o peso e as condições de saúde dos RNs (CARNEIRO et al., 2000). Idade gestacional, sexo do bebê, índice de Apgar ao nascimento, tipo de parto, condição socioeconômica, idade materna, estado civil e número de gestações anteriores estão relacionados ao aumento das taxas de recém-nascidos com baixo peso (RNBP) (CARNEIRO et al., 2000) (CARNEIRO et al., 2012) (ARAÚJO e TANAKA, 2007). Fatores biológicos da mãe, fatores socioculturais da família, etnia/raça, escolaridade materna, nascimentos múltiplos, comportamentos de risco maternos e cuidados pré-natais também tem relação com o BP (CARNEIRO et al., 2000) (FRANCESCHINI et al., 2003) (TREVISAN et al., 2002).

Além de um importante indicador de qualidade do cuidado prestado à mulher durante a gravidez, o baixo peso ao nascimento (BPN) também retrata o padrão de vida e a saúde

materna que interfere no desenvolvimento infantil (TREVISAN et al., 2002).

Identificar os grupos mais vulneráveis ao BP em determinada localidade é importante, principalmente devido às sequelas decorrentes desta condição, como maior mortalidade infantil, maior risco de morte por doença cardiovascular, hipertensão e diabetes e maior morbidade como comprometimento na estatura e déficit nutricional (GOLKE e MESQUITA, 2015).

Isso reforça a importância de estudos que caracterizam essas condições, pois estes auxiliam no direcionamento de estratégias em saúde que possam prevenir esta condição e reduzir as consequências (AQUINO et al., 2014).

O objetivo deste estudo é identificar o perfil epidemiológico e sociodemográfico de recém-nascidos de baixo peso no estado de Mato Grosso, no período de 2015 a 2019.

MÉTODOS

Estudo transversal quantitativo, no qual foram incluídos 264.565 recém-nascidos que nasceram no estado de Mato Grosso, região Centro-Oeste do Brasil, entre o período de 2015 a 2019.

Os dados foram obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Estado de Mato Grosso (SINASC-MT), disponibilizado no Repositório de Dados dos Sistemas de Informação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (DwWebSES-MT) – uma *data warehouse* governamental – excluindo-se do estudo os registros contendo informações em branco e ignoradas através do filtro disponibilizado na plataforma.

As variáveis de exposição relativas aos dados sociodemográficos maternos foram: idade/faixa etária (10 a 49 anos), escolaridade em anos (nenhum, 1 a 3, 4 a 7, 8 a 11, 12 e mais), raça/cor (parda, branca, indígena, amarela e preta). Já as relacionadas aos dados obstétricos foram: paridade (primíparas e múltiparas), idade gestacional em semanas (22 a 27, 28 a 31, 32 a 36, 37 a 41 e 42 ou mais semanas), via de parto (vaginal e cesárea), tipo de gestação (gemelar e única) e consultas pré-natal (nenhuma, 1 a 3, 4 a 6 e 7 e mais). As relativas ao neonato foram: ano de nascimento (2015 a 2019), Apgar no 1º e 5º minuto (0 a 3, 4 a 7 e 8 a 10), peso ao nascer (501g a 999g, 1.000g a 1.499g, 1.500g a 2.499g, 2.500g a 2.999g, 3.000g a 3.999g e 4.000g e mais) e malformação/anomalia (sim e não).

É importante salientar a exclusão da faixa de peso < 500g e da faixa de semanas de gestação menor de 22 semanas, visto que são valores conhecidos na literatura por estarem relacionados muitas vezes a casos de abortos, o que não agrega ao estudo neste momento (MAIA e SOUZA, 2010). Sabe-se que o PN 500g está incluso no EBP e, conseqüentemente, no BP (MAGALHÃES et al., 2011). Porém, o banco de dados utilizado o inclui em um intervalo contendo pesos incompatíveis com a vida (01g a 500g) e, também, não oferece os números separados para cada registro, impossibilitando a inclusão deste na análise.

Existe consenso que um escore de Apgar maior ou igual a 7 significa uma criança

que, ao nascer, teve boa adaptação ao meio extrauterino e que não passou por asfixia, enquanto < 7 é sinal de alerta (OLIVEIRA et al., 2012). Entretanto, estratificou-se a variável Apgar nos espaços 0 a 3, 4 a 7 e 8 a 10 pois o banco de dados utilizado fornece apenas estes intervalos e não oferece os números separados para cada registro.

Para o cálculo da razão de prevalência bruta para BPN, as variáveis foram categorizadas da seguinte forma: idade materna (menor ou igual a 15 anos; entre 16 e 35 anos; maior ou igual a 36 anos); anos de estudo da mãe (até 7; 8 e mais); idade gestacional (até 36; 37 e mais); consultas pré-natal (até 6; 7 e mais); raça/cor da mãe (preta; outras); paridade (1 parto anterior a gestação atual; 2 partos ou mais anteriores a gestação atual); tipo de gestação (gemelar; única), via de parto (vaginal; cesárea), malformação/anomalia (sim; não) e Apgar no 1º e no 5º (até 7; 8 a 10).

A idade materna foi separada em faixas etárias de 4 em 4 anos, a fim de obter um panorama de frequência mais amplo e simplificado, com exceção da primeira faixa dos 10 aos 15 anos, que teve um intervalo de 5 anos.

A variável desfecho foi o BP. O peso ao nascer foi usado como variável contínua para cálculo de frequência, separada em seis grupos de peso que variam de 501g a 1.000g de faixa para faixa (501g a 999g, 1.000g a 1.499g, 1.500g a 2.499g, 2.500g a 2.999g, 3.000g a 3.999g e 4.000g e mais) e como variável dicotômica (BP e peso adequado). Justifica-se a estratificação dos pesos acima de 2.499g para realização de possíveis comparações entre RNs BP com RNs macrossômicos, peso adequado, MBP ou EBP.

A categorização das variáveis “idade materna” e “paridade” seguem referências para extremos de idades de risco (menor ou igual a 15 e maior ou igual a 36) e para quantidade de partos (1 parto anterior a gestação atual; 2 partos ou mais anteriores a gestação atual), pois foram significantes em estudos recentes e são fatores de risco conhecidos (COSTA e GOTLIEB, 1998).

A realização deste trabalho dispensa aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Res. CNS 466/2 em seu capítulo IV.8), uma vez que se trata de um estudo descritivo com informações contidas em fichas de notificação, sem divulgação dos nomes das vítimas, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A população total do estudo foi de 264.565 recém-nascidos vivos que tiveram a ocorrência do nascimento no Estado do Mato Grosso, sendo 19.798 (7,48%) considerados baixo peso ao nascer (tabela 1).

A faixa de peso mais prevalente entre os recém-nascidos foi entre 3kg e 3,9kg com 65,16%, enquanto a faixa de peso que compreende os RNBP somou 7,48% dos casos totais. Dentro da faixa de baixo peso ao nascer, a mais prevalente foi a de recém-nascidos

com 1,5kg a 2,4kg, com 87,02%. Os recém-nascidos de baixo peso somaram 2,34% na presença de malformação/anomalia, algo quase quatro vezes mais que na população total. Além disso, os RNBP tiveram o Apgar do 1º minuto em sua maioria na pontuação de 8 a 10 (73,35%). No 5º minuto, a faixa de pontuação prevalente do Apgar também foi a de 8 a 10, com acréscimo de casos, correspondendo a 90,94% (tabela 1).

VARIÁVEIS DO RECÉM NASCIDO	n	%	BPN (n)	BPN (%)
Ano de nascimento				
2015	52600	19,88	4066	20,54
2016	48326	18,27	3557	17,97
2017	53359	20,17	3935	19,88
2018	54956	20,77	3983	20,12
2019	55324	20,91	4257	21,50
TOTAL	264565	100,00	19798	100,00
Apgar no 1º				
0 a 3	2332	0,88	937	4,73
4 a 7	23906	9,04	4340	21,92
8 a 10	238327	90,08	14521	73,35
Apgar no 5º				
0 a 3	669	0,30	352	1,78
4 a 7	3758	1,44	1441	7,28
8 a 10	260138	98,27	18005	90,94
Peso ao nascer (gramas)				
501 a 999	961	0,36	961	4,85
1000 a 1499	1608	0,61	1608	8,12
1500 a 2499	17229	6,51	17229	87,02
2500 a 2999	58886	22,26	-	-
3000 a 3999	172391	65,16	-	-
4000 ou mais	13490	5,10	-	-
Malformação/anomalia				
Sim	1654	0,63	463	2,34
Não	262911	99,37	19335	97,66

Tabela 1 - Variáveis do total de recém-nascidos (n= 264.565) e dos recém-nascidos de baixo peso (n = 19.798), em Mato Grosso, de 2015 a 2019.

A idade materna total variou de 10 a 49 anos, com média de $26,05 \pm 8,41$ anos. Os percentis 25º, 50º e 75º corresponderam às idades de 21, 26 e 31 anos, respectivamente, sendo estes resultados, muito próximos da idade materna dos recém-nascidos de baixo peso (RNBP), alterando-se apenas a média e desvio padrão neste último grupo, que é de $26,32 \pm 7,16$ anos. Nos casos de baixo peso, as mães menores de 20 anos compreenderam

18,78%, a maioria das mães estavam na faixa etária de 20 a 24 anos (24,73%) e 30,40% tinham entre 30 e 39 anos.

Como apresentado na figura 1, os extremos das idades apresentaram maior porcentagem (2,98% para 10 a 15 anos e 14,01% para maiores de 35) nas mães de recém-nascidos baixo peso quando em comparação com os casos totais (2,27% para 10 a 15 anos e 11,24% para maiores de 35).

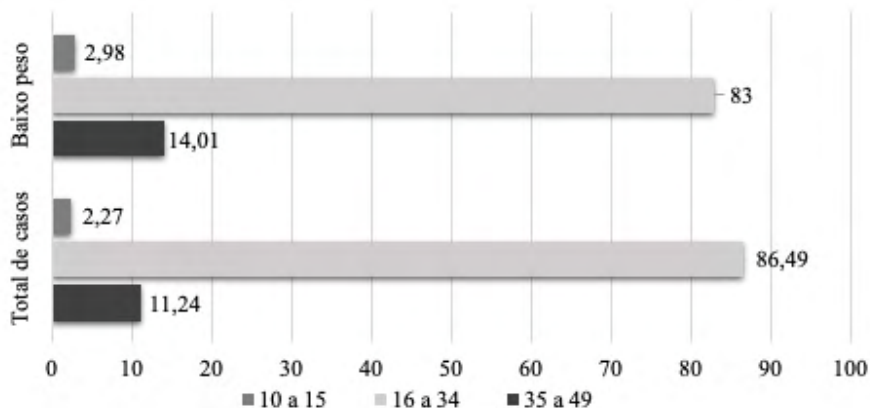


Figura 1 - Relação entre faixa etária materna e peso do recém-nascido

Quanto à escolaridade, as mães de RNBP que nunca frequentaram a escola somaram 0,46%, e as que tiveram 8 ou mais anos de estudo foram 86,99%. Já a raça/cor da mãe foi em sua imensa maioria parda (67,69%), seguida de branca com 25,03% nos casos de crianças de baixo peso (tabela 2).

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	n	%	BPN (n)	BPN (%)
Faixa etária				
10 a 15	6018	2,27	589	2,98
16 a 19	39228	14,83	3129	15,80
20 a 24	71945	27,19	4897	24,73
25 a 29	67274	25,43	4617	23,32
30 a 34	50384	19,04	3792	19,15
35 a 39	24439	9,24	2228	11,25
40 a 44	5020	1,90	509	2,57
45 a 49	257	0,10	37	0,19
Escolaridade (anos)				
Nenhum	1242	0,47	91	0,46
1 a 3	3726	1,41	309	1,56

4 a 7	28392	10,73	2177	11,00
8 a 11	168143	63,55	12397	62,62
12 e mais	63062	23,84	4824	24,37
Raça/cor materna				
Parda	179883	67,99	13402	67,69
Branca	65446	24,74	4955	25,03
Preta	13190	4,99	1077	5,44
Amarela	1100	0,42	78	0,39
Indígena	4946	1,87	286	1,44

Tabela 2 - Variáveis sociodemográficas maternas do total de recém-nascidos (n= 264.565) e dos recém-nascidos de baixo peso (n = 19.798), em Mato Grosso, de 2015 a 2019.

Do total de casos, 89,50% eram recém-nascidos a termo e pós-termo e 10,49%, pré-termo. Entre os recém-nascidos de baixo peso observou-se o contrário, 38,77% a termo e pós-termo e 61,23% prematuros. O parto cesáreo foi registrado em 63,73% dos casos de baixo peso. A maioria das mães eram multiparas, sendo 59,09% dos casos das mães de RNBP. Mais da metade das mães (54,94%) realizaram sete ou mais consultas de pré-natal nos recém-nascidos de baixo peso, o que configura pré-natal completo. Quanto ao tipo de gestação, os recém-nascidos em sua totalidade apresentaram 2,04% de gemelaridade, enquanto os recém-nascidos de baixo peso apresentaram 16,62% da mesma variável (tabela 3).

DADOS OBSTÉTRICOS	n	%	BPN (n)	BPN (%)
Paridade				
Primípara	94090	35,56	8100	40,91
Multipara	170475	64,44	11698	59,09
Idade gestacional (semanas)				
22 a 27	911	0,34	860	4,34
28 a 31	2207	0,83	1909	9,64
32 a 36	24661	9,32	9354	47,25
37 a 41	231694	87,58	7549	38,13
42 ou mais	5092	1,92	126	0,64
Via de parto				
Vaginal	100935	38,15	7181	36,27
Cesárea	163630	61,85	12617	63,73
Tipo de gestação				
Única	259173	97,96	16508	83,38
Gemelar	5392	2,04	3290	16,62
Consultas pré-natal				
Nenhuma	1450	0,55	243	1,23
1 a 3	13194	4,99	2017	10,19

4 a 6	60399	22,83	6660	33,64
7 e mais	189522	71,64	10878	54,94

Tabela 3 - Variáveis obstétricas das mulheres do total de recém-nascidos (n = 264.565) e dos recém-nascidos de baixo peso (n = 19.798), em Mato Grosso, de 2015 a 2019.

Em análise bivariada, todas as variáveis foram associadas com baixo peso ao nascer, nas quais nenhuma teve seu efeito protetor calculado, mas de risco.

Os fatores maternos e obstétricos (tabela 4) associados a recém-nascidos de baixo peso foram mães menores de 16 e maiores de 35 anos de idade - 1,33 (IC 1,28-1,38), com idade gestacional de até 36 semanas - 13,46 (IC 13,12-13,81), que tiveram parto cesárea - 1,08 (IC 1,05-1,11), que tiveram 1 parto anterior a gestação atual - 1,25 (IC 1,22-1,28), que realizaram menos que sete consultas de pré-natal - 2,07 (IC 2,012,12), que tiveram filhos gêmeos - 9,57 (IC 9,33-9,83), e que são pretas - 1,09 (IC 1,03-1,16). Os maiores riscos observados nestes fatores foram para mães com parto prematuro, que tiveram gravidez gemelar e que fizeram de nenhuma a seis consultas de pré-natal.

Dos dados apresentados, a escolaridade materna com até 7 anos apresentou risco (1,03; IC 0,99-1,07), mas não apresentou significância ($p \cong 0,072$) (tabela 4).

VARIÁVEIS MATERNAS E OBSTÉTRICAS	n	BPN (n)	BPN (%)	RP ^a bruta (IC95% ^b)	Valor de p ^c
Idade					
≤15 e ≥36	28706	2769	9,65	1,33 (1,28-1,38)	<0,001
16 a 35	235859	17029	7,22	1,00	
Escolaridade (anos)					
Até 7	33360	2577	7,72	1,03 (0,99-1,07)	0,072
8 e mais	231205	17221	7,45	1,00	
Cor					
Preta	13190	1077	8,17	1,09 (1,03-1,16)	<0,001
Outras	251375	18721	7,45	1,00	
Idade gestacional (semanas)					
Até 36	27779	12123	43,64	13,46 (13,12-13,81)	<0,001
37 e mais	236786	7675	3,24	1,00	
Via de parto					
Cesárea	163630	12617	7,71	1,08 (1,05-1,11)	<0,001
Vaginal	100935	7181	7,11	1,00	
Consultas pré-natal					
Até 6	75043	8920	11,89	2,07 (2,01-2,12)	<0,001
7 e mais	189522	10878	5,74	1,00	
Paridade					

Primiparidade	94090	8100	8,61	1,25 (1,22-1,28)	<0,001
Multiparidade	170475	11698	6,86	1,00	
Tipo de gestação					
Gemelar	5392	3290	61,02	9,57 (9,33-9,83)	<0,001
Única	259173	16508	6,37	1,00	

a) RP: razão de prevalência.

b) IC95%: intervalo de confiança de 95%.

c) $p \leq 0,05$ considerado como estatisticamente significativo pelo teste de Mantel-Haenszel.

Tabela 4 - Associação entre as características maternas e a ocorrência de baixo peso no recém-nascido em Mato Grosso, entre os anos de 2015 a 2019.

As variáveis neonatais (tabela 5) que apresentaram relação com os recém-nascidos de baixo peso foram o Apgar menor igual que 7 no 1º - 3,30 (IC 3,20-3,39), e também no 5º minuto - 5,85 (IC 5,63-6,08), e a presença de malformação/anomalia - 3,80 (IC 3,51-4,11), sendo que todas apresentam risco elevado.

VARIÁVEIS NEONATAIS	n	BPN (n)	BPN (%)	RP ^a bruta (IC95% ^b)	Valor de p ^c
Apgar no 1º					
Até 7	26238	5277	20,11	3,30 (3,20-3,39)	<0,001
8 a 10	238327	14521	6,09	1,00	
Apgar no 5º					
Até 7	4427	1793	40,50	5,85 (5,63-6,08)	<0,001
8 a 10	260138	18005	6,92	1,00	
Malformação/ anomalia					
Sim	1654	463	27,99	3,80 (3,51-4,11)	<0,001
Não	262911	19335	7,35	1,00	

a) RP: razão de prevalência.

b) IC95%: intervalo de confiança de 95%.

c) $p \leq 0,05$ considerado como estatisticamente significativo pelo teste de Mantel-Haenszel.

Tabela 5 - Associação entre as alterações neonatais e a ocorrência de baixo peso no recém-nascido em Mato Grosso, entre os anos de 2015 a 2019.

DISCUSSÃO

Foi observada uma associação de risco entre idade materna precoce (≤ 15 anos) e/ou avançada (≥ 36 anos) com nascimento prematuro e baixo peso. Esses resultados são corroborados por outros autores. Tough et al. (2002) verificaram um aumento de 43% na taxa de nascimentos prematuros em mulheres com idade materna acima de 36 anos. Senesi et al. (2004) justificam discorrendo que mulheres mais velhas tendem a sofrer mais

abortamentos espontâneos e induzidos, maior número de natimortos e malformações congênitas, além de maior probabilidade de intercorrências gestacionais. Acrescentam que mães adolescentes, por outro lado, sofreriam um fenômeno chamado “efeito-idade”, onde elas estariam competindo pelos nutrientes junto com o feto, pois continuam a crescer durante a gravidez e não estariam prontas fisiologicamente para gerar um bebê, acabando por dar à luz a um bebê de baixo peso (SENESI et al., 2004) (MAGALHÃES et al., 2006).

Embora não cause doença diretamente, a escolaridade materna é um determinante indireto que afeta as condições de vida. A baixa escolaridade materna (até 7 anos de estudo) está associada ao baixo peso, à mortalidade infantil e ao maior número de partos (HAIDAR et al., 2001). Quanto menor a escolaridade materna, maior a associação desta variável ao baixo peso (MAGALHÃES et al., 2006). Entretanto, também é referido que, no século XXI, o avanço das ciências e da tecnologia trouxe novas possibilidades de profissionalização às mulheres, que passaram a se preocupar em primeiro lugar com seu futuro educacional e profissional, sendo a gestação adiada para depois da realização de outros objetivos (OLIVEIRA et al., 2011). Isto explicaria associações entre maior escolaridade (8 anos ou mais de estudo) e baixo peso, pois mulheres com mais tempo de escolaridade planejam engravidar com mais idade, conseqüentemente aumentando o risco de recém-nascidos com baixo peso. Ter-se-ia assim, a relação indireta de quanto mais anos de estudo, mais tardia a idade em que se tornam mães e maior o risco do baixo peso. No presente estudo, não se encontrou associação com escolaridade materna.

A prematuridade e o BPN são fatores determinantes de desfechos desfavoráveis à criança (ARAÚJO, PEREIRA e KAC, 2007). Encontrou-se relevância estatística entre a idade gestacional até 36 semanas e BPN. Este estudo mostrou que prematuridade (idade gestacional de até 36 semanas) é fator de risco 13,5 vezes maior para BPN. Guimarães e Velásquez-Meléndez (2002) mostraram que a ocorrência de BPN está fortemente determinada pela prematuridade. Rugolo (2005) refere que o BP decorre de prematuridade e/ou crescimento intrauterino restrito (CIUR), que podem atuar isoladamente ou em conjunto, em graus variados. Relata que em países desenvolvidos, o BP é representado, em sua grande maioria, por RNs prematuros. Já nos países subdesenvolvidos, encontram-se os RNBP que sofreram CIUR, sendo estes predominantemente pequenos para idade gestacional (PIG).

Nesse estudo, a paridade, dicotomizada em 1 parto anterior a gestação atual (primíparas) e maior ou igual a 2 partos anteriores a gestação atual (multíparas), mostrou-se estatisticamente associada ao BPN. As razões explicativas da primiparidade associada a maiores riscos para BP ainda são pouco discutidas, mas tem-se observado tendência de crescimento de primíparas idosas com nível educacional mais elevado que moram nos países industrializados (NASCIMENTO e SABINA, 2001). Sugere-se que a maior ocorrência de BP nas primíparas se deva às gestações prematuras (KALLAN, 1993). Em contraponto, houve maiores prevalências em grandes múltíparas (maior ou igual a 5 partos anteriores a

gestação atual) nos estudos de Costa e Gottlieb (1998) e de Nascimento e Sabina (2001). Kallan (1993) relata associação entre BP nas grandes multíparas e maior frequência de FIG entre elas.

A iniciativa Rede Cegonha, lançada pelo Ministério da Saúde em 2011, tem como indicador de qualidade a realização de mais de sete consultas de pré-natal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Encontrou-se, neste estudo, risco 2 vezes maior de BPN para os casos de pré-natal incompleto (até 6 consultas).

No que tange ao pré-natal, sabe-se que as gestantes com baixo nível socioeconômico têm menor adesão ao pré-natal, início mais tardio, dificuldade de acesso e desinformação sobre a importância deste, implicando em um maior risco de baixo peso e prematuridade (BARBAS et al., 2009).

A influência do pré-natal é verificada no nascimento prematuro mesmo na vigência de condições clínicas adversas (CARNEIRO et al., 2000). Comprovou-se que, indiretamente, a prevalência de recém-nascidos com baixo peso e prematuros é menor quanto maior for o número de consultas no pré-natal (ARAÚJO e TANAKA, 2007). O número reduzido de consultas aponta para uma qualidade crítica do atendimento à gestante, já que este será tardio e pode haver dificuldade de acesso (CARNEIRO et al., 2012). Um pré-natal feito de maneira inadequada ou ausente, resulta em fator de risco para a mortalidade neonatal (CARNEIRO et al., 2000). O presente estudo condiz com a literatura ao mostrar associação significativa entre pré-natal de até 6 consultas (número reduzido) e BP.

O número de consultas pré-natal pode ter um efeito de confundimento na associação com menor duração da gestação (menos semanas de gestação). Intercorrências durante a gestação podem “abreviar” o tempo de gestação e, conseqüentemente, refletir no menor peso ao nascer e “cancelar” as consultas de pré-natal planejadas (menor número de consultas). Se por um lado há o efeito de confundimento (devido ao número de consultas), por outro, não realizar o pré-natal é uma situação indesejável.

O índice de Apgar tem sido descrito como variável preditiva para morte neonatal (RIBEIRO et al., 2009). Nesse estudo, o Apgar ≤ 7 , tanto no 1º minuto quanto no 5º minuto estiveram associados ao baixo peso. O escore de Apgar entre 0 a 6 no 5º minuto possui forte associação com prognóstico de saúde neurológica e óbito infantil (GAIVA, FUJIMORI e SATO, 2014). Além de refletir a vitalidade do recém-nascido, o índice de Apgar também reflete a qualidade da assistência ao parto. Sendo assim, menores valores de Apgar implicam em menores chances de sobrevivência, gerando necessidade da adequação da assistência no momento do parto e do nascimento (RIBEIRO et al., 2009). No presente estudo, o Apgar ≤ 7 no 1º minuto conferiu 3,3 vezes mais risco de BP, enquanto o risco verificado para Apgar ≤ 7 no 5º minuto foi de quase 6 vezes.

Houve significância entre malformação congênita e os casos de BP. O risco encontrado para a condição do BP em RNs com malformação congênita foi 3,8 vezes maior. Esta associação pode ser explicada por falhas no rastreamento, diagnóstico e/ou

terapia de patologias potencialmente tratáveis durante a gestação (GAIVA, FUJIMORI e SATO, 2014), como doenças infecciosas (GIGLIO et al., 2005), principalmente em países subdesenvolvidos. Há evidências de maior associação entre malformações congênitas, BP e prematuridade (LANSKI, FRANÇA e LEAL, 2002). Apesar de a incidência de malformações ser de difícil controle, alguns casos de óbito registrados estiveram relacionados a malformações decorrentes de doenças infecciosas durante a gestação que são passíveis de prevenção e tratamento (exemplo a rubéola, a sífilis e a toxoplasmose) (GIGLIO et al., 2005).

No que se refere à gemelaridade, a associação com baixo peso foi observada também em outros estudos, como o de Moreira et al. (2018) e o realizado em Campinas, São Paulo, em 2001, onde a gestação de gêmeos e trigêmeos apresentou razão de chances para BP de 19,9 e 21,4 (CARNIEL et al., 2008), respectivamente. A gemelaridade é um fator de risco para o BPN e várias teorias já foram sugeridas para tentar explicar os mecanismos determinantes dessa condição. Neste estudo, o risco de desenvolvimento de BP foi quase 10 vezes maior em gravidez gemelar. Além da herança genética, são citados como fatores predisponentes idade materna, paridade, grupo étnico e antecedentes reprodutivos (RAMOS e CUMAN, 2009). Ramos e Cuman (2009) referem que a gemelaridade potencializa, por si só, os riscos de complicações no período gestacional (como hipertensão arterial e parto cesárea), além de ser significativa nos números de partos prematuros. Carniel e colaboradores (2008) referem que crianças nascidas de partos gemelares e trigemelares tiveram mais chance de BP, provavelmente porque as gestações múltiplas predis põem ao trabalho de parto prematuro.

A raça materna negra se mostrou uma variável significativa na determinação do peso ao nascimento. Scowitz e Santos (2006) denotaram uma relação entre raça negra e baixo peso ao nascer. É importante conhecer essa característica devido às desigualdades sociais e à ocorrência de morbidades relacionadas a etnia/raça, pois esses fatores conferem vulnerabilidades aos indivíduos, dependendo da doença e do grau acometido (AQUINO et al., 2014).

Encontrou-se relevância estatística entre parto cesárea e BP. Essa relação existe porque os partos prematuros, por si só, incidem risco ao BP. Soma-se a isso fatores como idade, escolaridade, condições socioeconômicas maternas e gemelaridade, que determinariam intervenção cirúrgica (RAMOS e CUMAN, 2009). Souza e colaboradores (2010) afirmam que RNBP apresentam risco aumentado de cesariana.

Em contraponto, Uchimura e colaboradores (2008) descrevem que há uma maior incidência de parto normal nas pacientes de menor nível socioeconômico, o que aumenta a ocorrência de baixo peso ao nascer em partos vaginais. Acrescenta-se a isso os achados de Barbieri e colaboradores (2000), que encontraram uma incidência mais elevada de cesariana em pacientes pagantes que em não-pagantes.

Destaca-se a necessidade de aprofundamento nos resultados obtidos, sendo

necessária a realização de novas investigações com metodologias diversas que reúnam maior número de evidências dessa associação e também, que seja verificado o perfil epidemiológico e sociodemográfico de RNBP em outros estados do país, a fim de comparar os achados nas diferentes regiões do país, para que melhores estratégias em saúde sejam traçadas.

Algumas limitações foram encontradas: no banco de dados utilizado existe um grupo de variáveis disponíveis limitadas e não é possível unir este com outros bancos de dados da mesma plataforma, o que inviabilizou uma análise mais aprofundada das possíveis causas de recém-nascidos de baixo peso, visto que dados envolvendo comorbidades maternas não estavam disponíveis no banco utilizado. No entanto, os resultados encontrados poderão nortear novos estudos e poderão contribuir para a implementação de políticas de saúde materno-infantil.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o grupo de gestantes de risco para baixo peso ao nascer foi constituído por gestantes que compareceram a até 6 consultas pré-natal, com idade ≤ 15 ou ≥ 36 , cor preta, gestação gemelar e primíparas. Os recém-nascidos com perfil de risco de baixo peso foram os nascidos com até 36 semanas gestacionais, de parto cesárea, com Apgar ≤ 7 no 1º e 5º minuto e que apresentavam alguma malformação/anomalia.

A identificação do perfil epidemiológico e sociodemográfico de recém-nascidos de baixo peso é essencial, pois permite o planejamento de ações em saúde e execução de estratégias específicas para aquela população, promovendo uma assistência de qualidade, tanto no pré-natal, para as gestantes, quanto aos recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, Estela M.L. et al. **Avaliação da qualidade da atenção ao aborto: protótipo de questionário para usuárias de serviços de saúde.** Cadernos de Saúde Pública, v. 30, p. 2005-2016, 2014.
- ARAÚJO, Breno Fauth de; TANAKA, Ana Cristina d'Andretta. **Fatores de risco associados ao nascimento de recém-nascidos de muito baixo peso em uma população de baixa renda.** Cadernos de Saúde Pública, v. 23, p. 2869-2877, 2007.
- ARAÚJO, Daniele Marano Rocha; PEREIRA, Natália de Lima; KAC, Gilberto. **Ansiedade na gestação, prematuridade e baixo peso ao nascer: uma revisão sistemática da literatura.** Cadernos de Saúde Pública, v. 23, p. 747-756, 2007.
- BARBAS, Danielle da Silva et al. **Determinantes do peso insuficiente e do baixo peso ao nascer na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, 2001.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 18, n. 2, p. 161-170, 2009.

BARBIERI, M. A. et al. **Fatores de risco para a tendência ascendente do baixo peso ao nascer em nascidos vivos de parto vaginal no Sudeste do Brasil.** Revista de Saúde Pública, v. 34, n. 6, p. 596-602, 2000.

CARNEIRO J.A. et al. **Fatores de risco para a mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.** Revista Paulista de Pediatria, v.30, n. 3, p. 369-376, 2012.

CARNEIRO, J.A et al. **Características de recém-nascidos de muito baixo peso admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal.** Revista de Enfermagem UFPE online, Recife, v.9, n. 4, p. 7207-7212, abr., 2015.

CARNIEL, Emília de Faria et al. **Determinantes do baixo peso ao nascer a partir das Declarações de Nascidos Vivos.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 11, p. 169-179, 2008.

CARNIEL, Emília de Faria et al. **Determinantes do baixo peso ao nascer a partir das Declarações de Nascidos Vivos.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 11, p. 169-179, 2008.

COSTA, C.E.; GOTLIEB, S.L. **Estudo Epidemiológico do peso ao nascer a partir da Declaração de Nascidos Vivos.** Revista de Saúde Pública, v. 32, n. 4, p. 328-334, jun. 1998.

FRANCESCHINI, Sylvia do Carmo Castro et al. **Fatores de risco para o baixo peso ao nascer em gestantes de baixa renda.** Revista de Nutrição, v. 16, p. 171-179, 2003.

GAIVA, Maria Aparecida Munhoz; FUJIMORI, Elizabeth; SATO, Ana Paula Sayuri. **Mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 48, p. 778-786, 2014.

GIGLIO, Margareth Rocha Peixoto et al. **Baixo peso ao nascer em coorte de recém-nascidos em Goiânia-Brasil no ano de 2000.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 27, p. 130-136, 2005.

GOLKE, Carin; DE MESQUITA, Marizete Oliveira. **Fatores de risco gestacional para o baixo peso ao nascer em puérperas atendidas em um hospital público de Santa Maria -RS.** Disciplinarum Scientia Saúde, v. 16, n. 1, p. 125-136, 2015.

GUIMARÃES, Eliete Albano de Azevedo; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, Gustavo. **Determinantes do baixo peso ao nascer a partir do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos em Itaúna, Minas Gerais.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 2, p. 283-290, 2002.

HAIDAR, Fátima Hussein; OLIVEIRA, Urânia Fernandes; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. **Escolaridade materna: correlação com os indicadores obstétricos.** Cadernos de Saúde Pública, v. 17, p. 1025-1029, 2001.

KALLAN, Jeffrey E. **Race, intervening variables, and two components of low birth weight.** Demography, v. 30, n. 3, p. 489-506, 1993.

LANSKY, Sônia; FRANÇA, Elisabeth; LEAL, Maria do Carmo. **Mortes perinatais evitáveis em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1999.** Cadernos de Saúde Pública, v. 18, p. 1389-1400, 2002.

- MAGALHÃES, Livia de Castro et al. **Desempenho de crianças pré-termo com muito baixo peso e extremo baixo peso segundo o teste Denver-II.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 11, p. 445-453, 2011.
- MAGALHÃES, Maria de Lourdes Caltabiano et al. **Gestação na adolescência precoce e tardia: há diferença nos riscos obstétricos?** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 28, p. 446-452, 2006.
- MAIA, Raquel da Rocha Paiva; DE SOUZA, José Maria Pacheco. **Fatores associados ao baixo peso ao nascer em município do norte do Brasil.** Journal of Human Growth and Development, v. 20, n. 3, p. 735-744, 2010.
- MARIOTONI, G.G.B.; BARROS FILHO, A.A. **Peso ao nascer e mortalidade hospitalar entre nascidos vivos, 1975-1996.** Revista de Saúde Pública, v.34, n. 1., p. 71-76, 2000.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 1 459/2011.** Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html. Acesso em nov. 2021.
- MOREIRA, Andreia Ielpo Magalhães; SOUSA, Paulo Roberto Moreira de; SARNO, Flavio. **Baixo peso ao nascer e seus fatores associados.** Einstein (São Paulo), v. 16, 2018.
- NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa; GOTLIEB, Sabina Léa Davidson. **Fatores de risco para o baixo peso ao nascer, com base em informações da declaração de nascido vivo em Guaratinguetá, SP, no ano de 1998.** Informe epidemiológico do SUS, v. 10, n. 3, p. 113-120, 2001.
- OLIVEIRA, Renata Bastos et al. **Gravidez após os 35: uma visão de mulheres que viveram essa experiência.** Corpus et Scientia, v. 7, n. 2, 2011.
- OLIVEIRA, Tatiana Gandolfi de et al. **Escore de Apgar e mortalidade neonatal em um hospital localizado na zona sul do município de São Paulo.** Einstein (São Paulo), v. 10, p. 22-28, 2012.
- RAMOS, Helena Ângela de Camargo; CUMAN, Roberto Kenji Nakamura. **Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental.** Escola Anna Nery, v. 13, p. 297-304, 2009.
- RIBEIRO, A.M. et al. **Fatores de risco para mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer.** Revista de Saúde Pública, v. 43, n. 2, p. 246-255, 2009.
- RUGOLO, L.M.S.S. **Peso de nascimento: motivo de preocupação em curto e longo prazo.** Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 359-360, 2005.
- SCLOWITZ, Iândora Krolow Timm; SANTOS, Iná da Silva dos. **Fatores de risco na recorrência do baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intra-uterino e nascimento pré-termo em sucessivas gestações: um estudo de revisão.** Cadernos de Saúde Pública, v. 22, p. 1129-1136, 2006.
- SENESI, L.G. et al. **Morbidade e mortalidade neonatais relacionadas à idade materna igual ou superior a 35 anos, segundo a paridade.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 26, n. 6, p. 477-482, 2004.

SOUZA, Alex Sandro Rolland; AMORIM, Melania Maria Ramos; PORTO, Ana Maria Feitosa. **Condições frequentemente associadas com cesariana, sem respaldo científico: [revisão]**. *Femina*, v. 38, n. 10, out. 2010.

TOUGH, Suzanne C. et al. **Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery**. *Pediatrics*, v. 109, n. 3, p. 399-403, 2002.

TREVISAN, Maria do Rosário et al. **Perfil da assistência pré-natal entre usuárias do Sistema Único de Saúde em Caxias do Sul**. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 24, p. 293-299, 2002.

TRONCHIN, Daisy Maria Rizatto; TSUNECHIRO, Maria Alice. **Prematuros de muito baixo peso: do nascimento ao primeiro ano de vida**. *Revista Gaúcha de Enfermagem, Porto Alegre*, v. 28, n. 1, p. 79-88, 2007.

UCHIMURA, Taqueco Teruya; PELISSARI, Daniele Maria; UCHIMURA, Nelson Shozo. **Baixo peso ao nascer e fatores associados**. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 29, n. 1, p. 33, 2008.

REVISÃO LITERÁRIA SOBRE OBSTRUÇÕES ARTERIAIS DECORRENTES DE PREENCHIMENTOS NA FACE E SEUS POSSÍVEIS PREJUÍZOS NA VISÃO

Data de aceite: 01/02/2022

Data de submissão: 07/11/2021

Gabriela Ferreira Kozlowski

Universidade Positivo
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2084416287055187>

Ana Paula Müller Penachio

Universidade Positivo
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9254270243351197>

Carla Mottin

Universidade Positivo
Curitiba - Paraná

RESUMO: A utilização de preenchimentos faciais tornou-se um ato corriqueiro e quase global atualmente. Esses procedimentos são muito utilizados, não só para corrigir ou adequar a face para os gostos pessoais, mas também para regular o indivíduo ao molde estético prezado e quase exigido pela sociedade. No entanto, como qualquer outra intervenção médica, há riscos presentes envolvendo as estruturas anatômicas do rosto. Sendo assim, é fundamental conhecer a anatomia para buscar prevenir acidentes.

PALAVRAS-CHAVE: Facial filler complications.

LITERARY REVIEW ON ARTERIAL OBSTRUCTIONS RESULTING FROM AESTHETIC FILLING ON THE FACE AND THEIR POSSIBLE DAMAGES ON VISION

ABSTRACT: The use of facial fillers has become extremely frequent and almost a global act nowadays. These procedures are widely used, not only to correct or adapt the faces to the personal tastes, but also to regulate the individual to the esthetic mold desired and almost demanded by society. However, like any other medical intervention, there are risks that involve the anatomical structures of the face. Therefore, it is essential to know the anatomy to seek to prevent accidents.

KEYWORDS: Facial filler complications.

1 | INTRODUÇÃO

O padrão estético atual é referenciado por uma face com contornos firmes e sem rugas, aumentando a busca por procedimentos estéticos, principalmente os preenchimentos. No entanto, os riscos desse ato, por falta de conhecimento anatômico e inexperiência, são extremamente perigosos, pois essa área é deveras vascularizada, possibilitando adversidades na visão.

2 | OBJETIVO

Relacionar a anatomia vascular da face com procedimentos estéticos e suas possíveis complicações na visão, conscientizando sobre a importância do conhecimento anatômico.

3 | METODOLOGIA

Refere-se à uma revisão literária acerca da vascularização da face e as possíveis complicações envolvendo preenchimentos, com base no site pubmed, com os descritores: “Facial filler complications” no período entre 2015 à 2019 , e no livro “Moore anatomia orientada para clínica”.

4 | RESULTADOS

Ao analisarmos os artigos é perceptível que a maioria das complicações com preenchimentos faciais, envolvendo ácido hialurônico ou gordura, é sobre o comprometimento visual. Isso ocorre, pois as regiões onde procedimentos são realizados, como a glabella, a testa e o nariz são extremamente vascularizadas pelos ramos da artéria carótida interna e externa, como artéria supraorbital e supratrocLEAR, angular e dorsal do nariz, artéria facial e outras que se conectam com a artéria oftálmica e seu ramo, artéria central da retina. Logo, quando ocorre algum infortúnio nos procedimentos, é usual a oclusão dessas artérias. Podendo ocorrer necrose da pele, AVC e cegueira, sendo essa normalmente irreversível, ainda mais no caso da artéria central da retina, na qual sua oclusão causa cegueira súbita, perda grave de visão ou defeito no campo visual e má responsividade da pupila (defeito pupilar aferente relativo).

5 | CONCLUSÃO

Concluimos que por mais superficial e pouco invasivo pareça o procedimento, há riscos que podem causar sérios problemas ao paciente, sobretudo, acometendo a visão. Logo, é fundamental conhecer a anatomia das regiões perigosas do rosto, para evitar lesões irreversíveis.

REFERÊNCIAS

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360292/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524345/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709739/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662522/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261189/>

SÍNDROME DE MOEBIUS: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/02/2022

Paula de Carvalho Bacelar

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Maria Raimunda Brito Pinheiro Ramos

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Maria Cláudia Pinheiro Rufino Ribeiro

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Luma Solidade Barreto

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Paulo Ricardo Martins Almeida

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Daniel Oliveira Coelho

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Micaela Henriette Gaspar Souza

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Marcella Queiroz Bacelar Nunes

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Ana Helena Lobato Jinkings Pavão

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Maurício Luis Dall'Agnol

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Giovana de Paiva Adler

Universidade Ceuma - São Luis - MA

Maria Zilda Pinheiro Ribeiro Reis Carvalho

Universidade Ceuma - São Luis - MA

caracterizada por paralisia congênita do nervo facial e abducente, geralmente bilateralmente, produzindo hipomímia facial e estrabismo convergente. Há casos, onde outros nervos cranianos podem ser acometidos, como: oculomotor, troclear, trigêmio, glossofaríngeo, vago e hipoglosso, manifestando-se com sinais perceptíveis ao exame. Deficiência mental e malformações esqueléticas podem estar associadas. Descrição do Caso: EGRM, sexo masculino, 1 ano e 4 meses, natural de São Luís – MA, foi internado outras diversas vezes, devido a débil sucção e infecções respiratórias recorrentes. Durante as internações foram observadas crises convulsivas, onde foi introduzido o tratamento necessário, e fácies sindrômicas, sendo iniciado o estudo genético. Ao exame, observa-se menor com bom estado geral, hipoativo, hipotonia global, microcrania, epicanto bilateral e hipertelorismo orbitário. Dorso nasal curto, fosseta pré auricular à esquerda e hipomímia facial. Há, também, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Alguns exames para investigação diagnóstica foram solicitados: 1) Tomografia de crânio que evidenciou achados sugestivos de seqüela por transtorno hipoxicoisquêmico; 2) Eletroencefalograma mostrou atividade de base desorganizada e assimétrica para idade, compatível com atividade epileptiforme. Demais exames sem alterações significativas. Conclusão: SM é considerada resultado de uma perda temporária do fluxo sanguíneo cerebral durante o desenvolvimento e pré-natal. Há também, ligações genéticas dentro das famílias, e associação com uso de algumas drogas durante a gestação, como o misoprostol. O caso exposto,

RESUMO: A síndrome de Moebius (SM), é

mostra sinais clínicos e radiológicos da síndrome; e parece estar relacionado a sequelas hipoxicoisquêmicas. A síndrome é de ocorrência rara, e seus aspectos etiopatogênicos ainda são desconhecidos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Moebius. Anormalidades Congênicas. Paralisia.

MOEBIUS SYNDROME: CASE REPORT

ABSTRACT: Moebius syndrome (MS) is characterized by congenital abnormalities facial and abdominal nerve palsy, usually bilaterally, producing facial hypomimia and convergent strabismus. There are cases where other cranial nerves can be affected, such as: oculomotor, trochlear, trigemius, glossopharyngeal, vagus and hypoglossus, manifesting with perceptible signs in the exam. Mental deficiency and skeletal malformations may be associated. Case Description: EGRM, male, 1 year and 4 months old, from São Luís - MA, was hospitalized several times due to weak suction and recurrent respiratory infections. During the hospitalizations convulsive crises were observed, where the necessary treatment was introduced, and facies syndromic, and the genetic study was started. At the examination, we observed minor with good general condition, hypoactive, global hypotonia, microcrania, bilateral epicanto and orbital hypertelorism. Short nasal dorse, pre-auricular fossa on left and facial hypomimia. There is also delay in neuropsychomotor development. Some tests for diagnostic investigation were requested: 1) CT scan of the skull that revealed findings suggestive of sequela due to hypoxic-ischemic disorder; 2) Electroencephalogram showed disorganized and asymmetric base activity for the age, compatible with epileptiform activity. Other tests without significant changes. Conclusion: The MS is considered a result of a temporary loss of cerebral blood flow during development and prenatal. There are also genetic connections within families, and association with the use of some drugs during pregnancy, such as misoprostol. The exposed case shows clinical and radiological signs of the syndrome; and appears to be related to hypoxic-ischemic sequelae. The syndrome is rare and its etiopathogenic features are still unknown.

KEYWORDS: Moebius Syndrome. Congenital Abnormalities. Paralysis.

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome de Moebius (SM), foi originalmente descrita por Von Graefe em 1880 e por Moebius em 1888. Sendo que vários autores descreveram ou relataram aproximadamente mais de 300 casos, após essa data. Estima-se que a prevalência da SM seja de 1 : 250.000 nascimentos e que não há diferença de incidência entre os sexos. A maioria dos casos descritos ocorreram de forma aleatória, entretanto, registros da literatura apontam que ocorrência entre familiares, chega a quase 2% de todos os indivíduos afetados ^(1,2).

Via de regra a SM, caracteriza-se por paralisia congênita e não progressiva do nervo facial (VII par) e do nervo abducente (VI par), habitualmente bilateral, produzindo uma aparência facial inexpressiva, boca entreaberta, dificuldade para fechar a pálpebra e estrabismo convergente ⁽³⁾.

Há casos, onde outros nervos cranianos são acometidos, uni ou bilateralmente,

como: III, IV, V, IX, X e XII pares cranianos, manifestando-se com ptose palpebral, surdez, distúrbios na sensibilidade nos territórios inervados pelo trigêmeo, disfagia, disфонia e atrofia de língua ^(3,4).

Usualmente, há casos de malformações dos membros (pés tortos, sindactilia, bragdactilia) e musculoesqueléticas, principalmente a Síndrome de Poland, que é caracterizada por deficiência dos músculos peitoral maior e menor, parte do músculo serrátil, sindactilia ipsilateral e hipoplasia da mão. Alguns autores defendem que as duas síndromes podem estar associadas, formando a Síndrome de Moebius-Poland, já outros autores afirmam serem duas síndromes independentes ^(3,4).

Os problemas de sucção e a dificuldade para amamentação, corroboram para a perda ponderal progressiva. A mastigação e a fala, podem estar comprometidas, devido ao envolvimento de algumas estruturas, como a língua, laringe, lábios e palato. O retardo mental pode estar presente em uma parcela dos pacientes acometidos pela síndrome. Há também, malformações crânio faciais, manifestando-se com assimetria facial, hipertelorismo orbitário, nariz de base larga, deformidades do ouvido externo, surdez, microstomia, alterações de língua e palato alto ^(5,6).

O diagnóstico da Síndrome de Moebius, pode ser realizado logo após o nascimento, com sinais sugestivos da síndrome, como sialorréia e dificuldade para fechar os olhos por completo durante o sono, em decorrência da paralisia do nervo abducente. Com o passar dos meses, a paralisia congênita do nervo facial, se torna mais evidente, manifestando-se com “fácies tipo máscara”, ou seja, ausência de expressão facial, mesmo quando a criança chora ou sorri ⁽⁵⁾.

A ocorrência da SM é rara, e seus fatores etiopatogênicos ainda são desconhecidos. Supõem-se que qualquer alteração que prejudique o fluxo sanguíneo do feto, proveniente da placenta, em um determinado momento da gestação, pode ocasionar hipoplasia dos núcleos dos nervos cranianos no tronco cerebral. Acredita-se, também, que o uso do Misoprotol, assim como outras drogas com ações teratogênicas, utilizadas durante a gravidez, afeta a contratilidade uterina e a irrigação sanguínea do feto, gerando isquemia, e conseqüentemente, hipoplasia de nervos cranianos ^(6,7).

Dessa forma, o objetivo desse estudo é relatar um caso da Síndrome de Moebius com o intuito de informar e atualizar a população médica e outros profissionais, tendo em vista sua rara ocorrência.

2 | RELATO DO CASO

EGMR, sexo masculino, 1 ano e 4 meses, natural de São Luís – MA e residente em São José de Ribamar – MA. Filho único, de pais sadios e não consanguíneos. Gravidez sem intercorrências. Progenitora nega uso de álcool, tabagismo ou drogas com ação teratogênica no percurso da gestação.

Nascimento de parto cesariano, a termo, devido à parada de progressão de dilatação, pesando 3.090g, com apgar 08/09. Não chorou ao nascer e teve pneumonia por aspiração, sendo tratada satisfatoriamente com antibioticoterapia. Após 3 dias de internação, recebeu alta hospitalar.

Aos 17 dias de vida, o menor iniciou quadro febril, e perda ponderal significativa, devido a débil sucção, sendo internado para tratamento do quadro infeccioso. Durante a internação, foram observadas crises, do tipo espasmos, em que foi solicitada avaliação pela neurologia. Foi realizado exames diagnósticos e como condutada instituído Fenobarbital.

Nos meses subsequentes, o paciente fora internado diversas vezes: aos 9 meses, internou para tratamento de pneumonia bacteriana; aos 11 meses, lactente evoluiu com piora das crises convulsivas, sendo internado, e adicionado ácido valpróico para controle do quadro.

Sendo que na ocasião durante exame físico, observa-se menor com hipomimia facial, bom estado geral, levemente dispneico, hidratado, normocorado, hipoativo e hipotonia global. Apresenta ainda, estrabismo convergente, microcrania, fontanela anterior aberta, normotensa, epicanto bilateral, hipertelorismo orbitário, dorso nasal curto, palato alto e estreito, língua com depressão central, fosseta pré auricular à esquerda e pescoço curto com excesso de pele na nuca (Figura 1 e 2). Tórax atípico, com presença de estertores subcrepantes em ambos hemitórax. Paciente apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor: aos 11 meses, não sustenta a cabeça.



Figura 1. Paciente com 1 ano e 4 meses de idade. Observa-se as características faciais e os pés tortos. (Foto cedida gentilmente com autorização escrita do responsável – Anexo VIII).



Figura 2. Paciente com 1 ano e 4 meses de idade. Observa-se as características faciais. (Foto cedida gentilmente com autorização escrita do responsável – Anexo - VIII).

Havia ainda relato de disfagia para líquidos, havendo necessidade de acompanhamento com a fonoaudiologia. Alguns exames foram solicitados para investigação diagnóstica e estão resumidos na Tabela 1.

Exame	Achados
Tomografia de crânio	Perda da morfologia habitual do sistema supratentorial, sequela hipoxicoisquêmica.
Eletroencefalograma	Atividade de base desorganizada e assimétrica - Crises epileptiformes
Cariótipo	46, XY
Ecografia de abdome total	Fiose intestinal difusa
Mapeamento de retina	Normal

Tabela 1. Resultado dos exames complementares de diagnóstico.

Por fim, com quadro clínico bem característico, associado a achados laboratoriais, foi compatível com o diagnóstico da Síndrome de Moebius.

Atualmente, com 1 ano e 4 meses, apresenta ausência de dicção, deambulação e disfagia. Apresenta déficits motores, não engatinha e senta sozinho, entretanto, sustenta o tronco por poucos segundos.

Segue em acompanhamento ambulatorial com equipe multiprofissional nas consultas de Neurologia, Pneumologia, Fonoaudiologia, Psicologia e Genética.

3 | DISCUSSÃO

A Síndrome de Moebius é uma rara desordem neurológica e estrutural cujo diagnóstico é clínico e seus fatores etiopatogênicos ainda são desconhecidos. Sabe-se

que há componente genético em 2% dos casos diagnosticados ^(8,9).

Alguns estudos postulam que a presença de achados neuropatológicos sugestivos de hipoplasia dos núcleos dos nervos cranianos no tronco cerebral está, provavelmente, relacionada à ocorrência de isquemia durante o período gestacional, sendo esta ocasionada por uma alteração sanguínea da placenta e conseqüentemente, do feto ^(3,8,9).

Antes chamada de Diplegia Facial Congênita, a atual síndrome de Moebius é marcada principalmente por distúrbios do VII par de nervo craniano (Nervo facial), cursando com boca entreaberta, ausência da mímica facial e dificuldade em baixar a pálpebra. O estrabismo convergente achado na maioria dos casos é justificado por possíveis alterações no VI par (Nervo abducente) ^(5,6,8,9).

Estudos ainda sugerem a possibilidade de paralisia uni ou bilateral de outros nervos cranianos como o oculomotor, troclear, glossofaríngeo, vago e do hipoglosso, provocando disfunção de sensibilidade nas regiões inervadas pelo trigêmeo, disfagia, disфонia e paralisia do músculo reto lateral, evidenciados em distintas combinações ^(5,6,8,9).

Em 2011, Pachajoa descreveu o primeiro caso da Síndrome Moebius-Poland em um neonato exposto no período pré-natal ao misoprostol, propondo que a possível ação teratogênica da substância sobre a embriogênese vascular fosse uma causa altamente considerada para a patologia. E de fato o uso de substâncias abortivas e/ou teratogênicas pode estar envolvido com a gênese das malformações encontradas nesta síndrome ^(8,9).

O Misoprostol é o princípio ativo do Cytotec®, que quando utilizado durante a gravidez, atua na contratilidade uterina e irrigação sanguínea do feto, levando à isquemia e posteriormente necrose e ocasional calcificação do núcleo do nervo facial ^(7,8,9).

Alguns fatores genéticos são propostos como etiologia. Padrões distintos de herança, tais como herança autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X são as principais teorias estudadas para compreensão da gênese da patologia. O gene responsável pela síndrome permanece desconhecido, entretanto alguns estudos evidenciaram sua localização próxima à banda q12.2 do cromossomo 13 ou no próprio cromossomo 13 ^(3,4,8,9).

O caso supracitado mostra sinais clínicos da síndrome, como hipoplasia nuclear de alguns nervos cranianos. Outrossim, existem outros sinais radiológicos de malformações cerebrais que corroboram com os achados esperados da síndrome. De uma forma geral, acredita-se que qualquer situação que prejudique o fluxo sanguíneo placentário, provocando uma possível isquemia e sofrimento celular, pode estar relacionada com a etiologia e desenvolvimento da síndrome ^(3,8,9).

4 | CONCLUSÃO

A síndrome de Moebius é uma rara condição de paralisia congênita que nos chama atenção pelo acometimento de pares cranianos, principalmente o VII par (Nervo Facial).

Cursando com um quadro clínico sugestivo e de diagnóstico complexo, justificado pela baixa prevalência da patologia e pelos fatores etiológicos ainda desconhecidos.

Prima-se que o diagnóstico e a reabilitação sejam iniciados simultaneamente e à medida que se alcança progressos na reabilitação é importante novas avaliações funcionais em terapia cooperativa de equipe multiprofissional.

Em tempo, evidencia-se que a SM se trata de uma patologia de temática atual, descrita a pouco mais de 100 anos, e que intriga a comunidade médica pelos inúmeros desafios terapêuticos a serem considerados e pela evolução enigmática que a patologia apresenta.

Sendo que a principal relevância do estudo enfatiza as graves consequências das condições que alteram o percurso fisiológico da gestação, como uso de Misoprostol, podendo trazer risco para a vida e desenvolvimento intrauterino.

REFERÊNCIAS

1. Piccolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Masera G, Mosca F, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Italian Journal of Pediatrics*. [internet]. 2016 [acesso em 2018 set 5]; 42(56). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893276/>.
2. Ventura BV, Miller MT, Danda D, Carta A, Brandt CT, Ventura LO. Perfil das características oculares e sistêmicas em pacientes da seqüência Möbius do Brasil e da Itália. *Arq. Bras. Oftalmol.* [internet]. 2012 [acesso em 2018 set 5]; 75(3):202-206. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492012000300011&lng=en.
3. Fontenelle L, Araujo APQC, Fontana RS. Síndrome de Moebius: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [internet]. 2001 [acesso em 2018 set 5]; 59(3B):812-814. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000500031&lng=en.
4. Mattana MC, Lucena LF, Ribeiro FE, Bortagaray S, Teles AR. Síndrome de Moebius-Poland: relato de caso e revisão bibliográfica. *Revista da AMRIGS* [internet]. 2010 [acesso em 2018 set 5]; 54(2):197-201. Disponível em: http://www.amrigs.com.br/revista/54-02/16-413_s%C3%ADndrome-de-moebius.pdf.
5. de Freitas AC, Nelson-Filho P, de Queiroz AM, Assed S, Silva FWGP. Síndrome de Moebius: Relato de Caso Clínico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* [internet]. 2006 [acesso em 2018 set 5]; 18(3):297-302. Disponível em: http://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/setembro_dezembro_2006/sindrome_moebios.pdf.
6. Madalena C, Temudo T. Síndrome de Moebius — Apresentação de Três Casos Clínicos. *Acta Pediatr. Port.* [internet]. 2000 [acesso em 2018 set 5]; 1(31):75-78. Disponível em: <https://actapediatrica.spp.pt/article/view/5331/4092>.
7. Barbosa RC, Nogueira MB, Giacheti CM. Síndrome de Moebius relacionada ao uso do Misoprostol (cytotec®) como abortivo. *RBPS* [internet]. 2005 [acesso em 2018 set 5]; 18(3):140-144. Disponível em: <http://periodicos.unifor.br/RBPS/article/viewFile/926/2101>.
8. Silveira GD, Cioffi MAB, Gomez MER, Filho GM, de Oliveira MP, Jaeger MRO. Reconstrução torácica em paciente com Síndrome de Moebius. *Brazilian Journ. Plastic Surgery* [internet]. 2018 [acesso em 2018 set 5]; 33:164-166. Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/details/1966/pt-BR>.

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

MODELO DE CARTA PARA OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA QUE ENVOLVA: Relato de caso

Caro(a) Senhor(a)

Eu, Maria Raimunda Brito Pinheiro Ramos, médica (CRM 1458, portador do CPF 124.781.133 – 68• RG: ____4048092010-2 estabelecido(a) na Rua Apóstolo Mateus, fi, CEP 65075-025, na cidade de sao Luís - MA, cujo telefone de contato é (98) 98111-1158, vou desenvolver uma pesquisa cujo título é: Síndrome de Moebius: Relato de Caso.

O objetivo deste estudo é relatar o seu quadro clínico, incluindo os dados retirados da história, fotos ou vídeos, dos exames de sangue, exames funcionais, elétricos, anatomopatológicos elou radiológicos, além das informações obtidas através de exame clínico/mtofuncionais elou avaliações fonoaudiológicas.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e não determinará qualquer risco, podendo determinar os seguintes desconfortos:

Alquns minutos para responder às perguntas ou os desconfortos que houver.

Sua participação não trará qualquer benefício direto mas proporcionará um melhor conhecimento à respeito da Síndrome de Moebius, que em futuros tratamentos poderão beneficiar outros pacientes ou, então, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Não existe outra forma de obter dados com relação ao procedimento em questão e que possa ser mais vantajoso

Informo que o Sr(a). tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Você poderá, caso sinta necessidade, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, cujo endereço é, UniCeuma, Rua Josué Montello, No 01 – Renascença tl – CEP: 65075-120 – São Luis - MA. Fone / Fax: (98) 3214-4212

Também é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

O Sr(a)- tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Como pesquisador, me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e em encontros científicos e congressos.

A sua não identificação, não poderá ser garantida pois os dados serão relacionados unicamente a você e a(s) fotografia(s) facilitará(ão) o reconhecimento. Entretanto, serão resguardados o nome, endereço e filiação. Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o Sr.(a) e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis.

Anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Acredito ter sido suficiente informado à respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo_Síndrome de Moebius

Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em permitir a participação de meu(minha) filho(a) nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

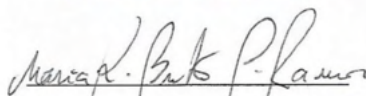
Ficou claro que a minha não identificação, não será possível pois os dados se referem unicamente a mim e a(s) fotografia(s) facilitaram meu reconhecimento. Entretanto, o endereço, nome e filiação permanecerão em sigilo absoluto.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.


Assinatura do participante ou do responsável

Data 08 / 08 / 18

Nome: Alana Amata Rodrigues Figue
Endereço: Rua J.B. UNO-105 Ram. 02 Cidade: Oporeio
RG: 049583002011-7 Fone: (98) 989205683


Assinatura do(a) pesquisador(a)

Data 08 / 08 / 18

TUBERCULOSE INTESTINAL PERFURADA SIMULANDO EXACERBAÇÃO DE DOENÇA DE CROHN

Data de aceite: 01/02/2022

João Felipe Federici de Almeida

Residente de Cirurgia Geral do Hospital
Universitário Júlio Muller / UFMT

Everton Bruno Castanha

Graduando do 5º de Medicina da Universidade
Federal de Mato Grosso

Guilherme Lourenço de Oliveira Silva

Médico formado pela Universidade Federal de
Mato Grosso

Ricardo Lima Lopes

Residente de Cirurgia Geral do Hospital
Servidor Público Municipal de São Paulo

Carlos Henrique Arruda Salles

Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo

RESUMO: A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que apresenta grande incidência mundial. No Brasil, a estimativa é 25-49 casos por 100.000 habitantes, sendo a principal forma de apresentação da patologia a pulmonar. A forma abdominal representa apenas 5% de todo o total de casos, sendo peritônio, intestinos e fígado os mais comuns. Um dos grandes desafios da tuberculose, além de sua extensa possibilidade de acometimentos, é que a clínica muitas vezes é inespecífica ou confunde-se com outras patologias muito mais prevalentes, em especial quando se fala das formas extra-pulmonares, o que exige do médico alto grau de suspeição para

diagnosticar a patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Inflamatória Intestinal; Tuberculose Gastrointestinal; Doença de Crohn.

ABSTRACT: Tuberculosis is a infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and it has great incidence worldwide. In Brazil, the estimative is about 25-49 cases per 100.000 inhabitants, and pulmonary presentation being it's main form. The abdominal presentation represents about 5%, and the peritonium, small bowell and liver the main sites. One of the greatests challenges of tuberculosis, besides it's many sites of presentation, is the ineppecific sintoms, specially the extra-intestinal forms, which requires a high suspetious of the assistant phisician to identify the patology.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Disease; Gastrointestinal Tuberculosis; Crohn Disease.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que apresenta grande incidência mundial atingindo em torno de 8,6 milhões de casos em 2012 com predileção por países do sul asiático, pacífico leste e da África, com uma média de 122 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, a estimativa é 25-49 casos por 100.000 habitantes, sendo a principal forma de apresentação da patologia a pulmonar e a segunda mais prevalente em adultos a forma pleural. Meninges, ossos, linfonodos, pericárdio e região abdominal estão

entre as outras importantes estruturas que podem ser acometidas pela patologia. Dessas, a forma abdominal representa apenas 5% de todo o total de casos, sendo peritônio, intestinos e fígado os mais comuns. Um dos grandes desafios da tuberculose, além de sua extensa possibilidade de acometimentos, é que a clínica muitas vezes é inespecífica ou confunde-se com outras patologias muito mais prevalentes, em especial quando se fala das formas extra-pulmonares, o que exige do médico alto grau de suspeição para diagnosticar a patologia.

OBJETIVOS

Descrever os principais aspectos da tuberculose com enfoque no acometimento intestinal, estabelecendo o diagnóstico diferencial com a doença de Crohn.

RELATO DE CASO

FMSS, 27 anos, com diagnóstico prévio de doença de Crohn, já em acompanhamento no ambulatório de Coloproctologia de nosso serviço, iniciou quadro de cólica de forte intensidade associado a melena, pico febril não termometrado, tosse com expectoração, sudorese e adinamia iniciado há 01 semana. Ao exame físico, paciente apresentava-se em mal estado geral, taquipneica, taquicárdica, febril, ausculta respiratória com estertores crepitantes basais bilateralmente e exame abdominal com dor importante a palpação profunda e superficial, além de descompressão brusca positiva. Sendo assim, foi internada para realização de antibioticoterapia endovenosa (Piperacilina-Tazobactam), e realização de exames laboratoriais e de imagem. Os mesmos evidenciaram importante hipoalbuminemia (Albumina = 1,9), hipocalemia (K = 2,7), leucocitose (15.500 leucócitos com desvio a esquerda), além de radiografias de abdome e tórax, que constatarem importante infiltrado bilateral em pulmão e pneumoperitônio. Sendo assim, foi indicada realização de laparotomia mediana, na qual foi visualizada grande perfuração de 4 cm no ceco e pequenos pontos perfurativos em terço proximal do Cólon transverso, além de fístula entero-cólica, múltiplos granulomas caseosos ao longo da extensão do jejuno-íleo e peritonite fecal em toda a cavidade. Foi realizada hemicolectomia e enterectomia - ressecção do íleo terminal até dois terços do Cólon transverso - com colostomia em dupla boca (ileostomia + colostomia de alça do Cólon transverso), além lavagem abundante da cavidade e colocação de dreno tubulo-laminar em flanco direito. Paciente foi encaminhada para o POI em CTI, sendo prescrita sedonalgesia, sendo mantida intubada, com uso de altas doses de droga vasoativa, sendo também ampliada cobertura antibiótica e realizada transfusão de hemoconcentrados e plasma fresco, com reposição de albumina. Paciente evoluiu com estoma funcionante e com progressiva diminuição de coleção sanguinolenta em bolsa de Karaya e coleção serossanguinolenta em dreno túbulo-laminar gradualmente

menor. Manteve alternando episódios de hipotermia e platô febril, com leucocitose com desvio a esquerda e PCR aumentado a despeito de otimização terapêutica de controle microbiológico. Evoluiu com padrão radiológico ruim e redução de FiO_2 , quadro sugestivo de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Ao final do 5º dia de internação em UTI o quadro de choque séptico refratário acarretou dano metabólico sustentado, progredindo para falência múltipla orgânica e óbito. Posteriormente, o anatomopatológico apresentou BAAR positivo 2+/4+, identificando tuberculose ganglionar e intestinal, e a baciloscopia do teste de escarro realizada na admissão revelou pesquisa de BAAR positiva.

DISCUSSÃO

A tuberculose intestinal pode se apresentar de diversas formas, sendo os sintomas ligados a estrutura acometida e a forma de acometimento. Dessa forma, podemos dividir didaticamente os acometimentos em ligados ao próprio intestino, ligados à inflamação das estruturas adjacentes e sintomas sistêmicos de inflamação crônica. Sintomas constitucionais, como perda de peso, febre, calafrios e sudorese vespertina costumam estar presentes em grande parte dos casos, constipação afeta em torno de metade dos pacientes, enquanto sintomas como diarreia e sangramento gastrointestinal baixo acompanham em geral menos de 30% dos casos. Dentre os sítios de acometimento, a junção ileocecal é de longe o mais acometido, respondendo por aproximadamente 75% dos casos, seguida por cólon ascendente, jejuno e apêndice. Todas essas características, contribuem para a dificuldade diagnóstica, em especial quando falamos do diagnóstico diferencial com a doença de Crohn, uma patologia granulomatosa componente do grupo das doenças intestinais inflamatórias e de maior prevalência. A doença de Crohn pode, dentre outros achados, se apresentar com febre, diarreia, dor abdominal intensa, perda ponderal, além disso, o acometimento preferencial da região ileocecal, a formação de granulomas e o potencial para fistulização e perfuração são fatores comuns à ambas as patologias. Muitas pesquisas têm sido feitas no intuito de buscar fatores clínicos e a nível de exames complementares para diferenciar ambas as patologias. Yu et al. (2012), em uma comparação entre os dois grupos de pacientes encontraram uma importante diferença entre a presença de sudorese noturna, granulomas e úlceras longitudinais, tendo estes se mostrado como os melhores parâmetros para diferenciar ambas as patologias, apesar de não serem absolutos. As características do granuloma também podem ser úteis, sendo em geral submucosos, grandes e confluentes, geralmente acompanhados de necrose caseosa na tuberculose e mucosos, pequenos, não confluentes, não caseosos e não vistos com tanta frequência na doença de Crohn (Kirsch et al, 2006). Além disso, a ascite é muito mais comum na tuberculose, devendo levantar a suspeita de diagnóstico alternativo à doença de Crohn (Almadi et al, 2009). O teste de reação de Mantoux, apesar da baixa sensibilidade, pode auxiliar na diferenciação, ademais o exame histopatológico e os métodos de busca e

cultura do microorganismo também podem ser de grande valor. Em se tratando de exames de imagem, Pokam e Weledji (2017), concluíram que os achados de maior acurácia na estratificação das patologias são nodos linfonodais necróticos para a tuberculose e Honeycomb e lesões intercaladas com áreas de pele sã para a doença de Crohn. Apesar dos vários recursos, uma parte dos pacientes ainda pode persistir sem o diagnóstico definitivo, nesse caso, a recomendação é pelo início do tratamento da tuberculose, já que o as drogas para manejo da doença de Crohn tem potencial para agravar a infecção da tuberculose, podendo levar a fins trágicos.

CONCLUSÃO

Como visto sobre o caso acima citado e tendo em base a revisão de literatura do presente relato, tuberculose intestinal e doença de Crohn são duas patologias granulomatosas, com acometimento do trato gastrointestinal e que por, diversas vezes, podem ter manifestações clínicas muito semelhantes. Sendo assim, é necessário saber como diferenciar cada uma delas, na prática clínica, para que uma abordagem efetiva possa ser implementada.

REFERÊNCIAS

Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1003.

Kedia S, Sharma R, Sreenivas V, et al. Accuracy of computed tomographic features in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a systematic review with metaanalysis. *Intest Res* 2017; 15:149.

Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, et al. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol* 2006; 59:840.

Yu H, Liu Y, Wang Y, et al. Clinical, endoscopic and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Digestion* 2012; 85:202.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Anormalidades congênitas 198, 226

Antioxidante 94, 95, 96, 98, 99, 100

AVC 153, 161, 162, 225

B

BA5 188, 189, 190, 191

Biossíntese 94, 95, 96

Braquiterapia HDR 81

Brasil 41, 44, 45, 48, 53, 54, 57, 81, 82, 91, 141, 146, 147, 172, 173, 180, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 202, 203, 204, 210, 220, 221, 222, 232, 235

C

Câncer de tireoide 202, 203, 204, 206, 207

Chloroquine 1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 21

Ciências radiológicas 80, 81, 82, 83, 88, 92

Citodiagnóstico 67

Colelitíase crônica 58

Conduta 34, 62, 64

Covid-19 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 153, 154, 155, 161, 162, 163

D

Distúrbios metabólicos 43, 44, 46, 47, 51, 52, 53, 97

Doença de Chagas 188, 189, 190, 191

Doença de Crohn 43, 45, 46, 47, 50, 51, 53, 235, 236, 237, 238

Doenças autoimunes 43, 44, 45, 46, 47, 49, 53, 55

Dor 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 47, 52, 58, 59, 62, 102, 107, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 136, 138, 189, 192, 194, 195, 198, 200, 236, 237

Dosímetro Fricke 81

Ducto hepático comum 58, 59, 61

E

Estenose de anastomose vesico-uretral 102, 107

Estenose de colo vesical 102

Estenose de uretra 102, 103, 105, 106, 107, 108, 111

Esteróide 133, 164

Estresse oxidativo 94, 97, 98, 101, 154

Estudo transversal 51, 202, 208, 210

F

Facial filler complications 224, 225

Fatores de risco 41, 45, 49, 50, 53, 78, 96, 97, 100, 194, 198, 202, 208, 211, 220, 221, 222

Fibromialgia 24, 25, 26, 27, 28, 33

G

Glucocorticoids 1, 2, 3, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 57

Gordura 43, 44, 47, 99, 100, 133, 164, 171, 172, 173, 197, 225

H

Heparins 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10

Hepp-couinaud 58, 59, 62, 63, 64

Ho: yag laser 102, 103

Hydroxychloroquine 1, 2, 3, 4, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 21

I

Inflamação 43, 46, 50, 53, 63, 98, 136, 161, 162, 182, 188, 189, 190, 191, 237

J

Jovem 153, 155

L

Laparoscopia 192, 193, 196, 200

Lúpus eritematoso sistêmico 43, 45, 47, 49, 53, 56

M

Manejo 34, 39, 40, 102, 105, 106, 107, 109, 131, 132, 155, 162, 191, 238

Microcefalia 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186

Mulheres 24, 28, 29, 30, 34, 35, 37, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 78, 97, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 171, 202, 203, 204, 215, 216, 217, 222

N

Neoplasias da glândula tireoide 203

Neoplasias do ânus 67

Neoplasias do colo do útero 67

Neurocirurgia 143, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 155

O

Ômega 3 188, 190

Ortopedia 164

P

Papillomaviridae 66, 67

Paralisia 153, 155, 226, 227, 228, 230, 231

Perfil epidemiológico 202, 203, 208, 210, 220

R

Recém-nascido de baixo peso 208

Regeneração óssea 164

Revisão 2, 24, 25, 34, 36, 43, 46, 56, 62, 94, 100, 105, 144, 164, 173, 174, 196, 200, 220, 222, 223, 224, 225, 232, 238

Riboflavina 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101

S

Saúde materno-infantil 208, 220

Síndrome de Mirizzi 58, 59, 61, 62, 63, 64

Síndrome de Moebius 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234

Síndrome dos ovários policísticos 34, 35, 39, 40, 41, 42

Síndrome metabólica 35, 37, 38, 41, 44, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 172

Substância periaquedutal 24

T

Tuberculose 235, 236, 237, 238

U

Uretrotomia interna 102, 104, 107, 113, 117, 122, 123, 124, 125, 130

A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br



A medicina na determinação de processos patológicos e as práticas de saúde



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br

