



JORNADA MÉDICA:

# ciência e tecnologia em busca da qualidade de vida

---

ORGANIZADOR:

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO



JORNADA MÉDICA:

# ciência e tecnologia em busca da qualidade de vida

---

ORGANIZADOR:

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 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. Bruno Edson Chaves – Universidade Estadual do Ceará  
 Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina  
 Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
 Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense  
 Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
 Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
 Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr  
 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  
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
 Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

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

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

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

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Renato Faria da Gama – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Thais Fernanda Tortorelli Zarili – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Jornada médica: ciência e tecnologia em busca da qualidade de vida

**Diagramação:** Thamires Camili Gayde  
**Correção:** Yaiddy Paola Martinez  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
J82	<p>Jornada médica: ciência e tecnologia em busca da qualidade de vida / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.</p> <p>Formato: PDF                      Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader                      Modo de acesso: World Wide Web                      Inclui bibliografia                      ISBN 978-65-258-2507-6                      DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.076241206">https://doi.org/10.22533/at.ed.076241206</a></p> <p>1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 610</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

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



A ciência nos permite analisar o mundo ao redor, tanto a ciência quanto a tecnologia são fatores chaves para, por exemplo, explicar a redução da mortalidade por várias doenças, como as infecciosas, o avanço nos processos de diagnóstico, testes rápidos e mais específicos como os moleculares, possibilidades de tratamentos específicos com medicamentos mais eficazes, desenvolvimento de vacinas, identificação de pandemias como a COVID-19 e também o aumento da longevidade dos seres humanos.

Enquanto a ciência se refere ao conhecimento, a tecnologia se refere às habilidades, técnicas e processos usados para produzir resultados. A produção científica baseada no esforço comum de docentes e pesquisadores da área da saúde tem sido capaz de abrir novas fronteiras do conhecimento, gerando valor e também qualidade de vida.


Ciência e tecnologia são dois fatores que, inegavelmente, estão presentes nas nossas rotinas e associados nos direcionam principalmente para a resolução de problemas relacionados à saúde da população. Embasados nesse contexto, essa nova proposta literária propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, a observação eficaz de metodologias científicas e tecnológicas que propiciem o avanço na busca por saúde e conseqüentemente na qualidade de vida da população. O aprofundamento nesta leitura proporcionará ao leitor informações e resultados desenvolvidos por diversos grupos de pesquisa de maneira concisa e didática.

Desejo uma leitura produtiva!

Benedito Rodrigues da Silva Neto


**CAPÍTULO 1 ..... 1****A IMPORTÂNCIA DA AMAMENTAÇÃO NA PRIMEIRA HORA DE VIDA**

Mariana Siqueira de Souza  
Anderson dos Santos Junior  
Danielle Abbud Backer

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412061>


**CAPÍTULO 2 ..... 6****A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Ana Carolina Storch Oliveira  
Gabriela Cardoso Rodrigues

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412062>


**CAPÍTULO 3 ..... 21****ADESÃO A PREVENÇÃO DE SÍFILIS CONGÊNITA POR MEIO DO TRATAMENTO ADEQUADO NO TERRITÓRIO BRASILEIRO: UMA NOVA VISÃO SOBRE INTERVENÇÕES POR MEIO DO ESTUDO ECOLÓGICO**

Alexandra Weber Lamela  
Lívia Travessa Chambó  
Larissa Maia Chacon  
Beatriz Gomes do Nascimento Fazoli  
Marjorie Correia de Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412063>


**CAPÍTULO 4 ..... 32****ALZHEIMER – UMA REVISÃO ABRANGENTE SOBRE ETIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

Julia Ramalho Teixeira  
Millene Cristina de Souza Ferreira  
Gisele Aparecida Fófano

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412064>

**CAPÍTULO 5 ..... 41****CASOS CLÍNICOS Y LITERATURA CIENTÍFICA COMO ELEMENTOS FORMADORES EN LA ENSEÑANZA MÉDICA**


Alejandra Tavera Tapia  
Alejandro Rivera Arenas  
Frida Fernanda Mar Betancourt  
Wilberto Sánchez Márquez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412065>

**CAPÍTULO 6 ..... 51****DESAFIOS E ESTRATÉGIAS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES NEONATAIS COM FOCO EM STREPTOCOCCUS DO GRUPO B E SEPSE NEONATAL:**


**UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Bianca Antonia Drux Badofszky  
 Ariel Batista Santos Pascoal Silva  
 Giovanna Rangel Cotrim Bruno  
 Ramon Fraga de Souza Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412066>


**CAPÍTULO 7 ..... 61****DISTRIBUIÇÃO DA MORTALIDADE HOSPITALAR INFANTIL NO SUS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS POR MENINGITE VIRAL**

Anak Targino de Almeida  
 Lebian Marcelle da Silveira Melo  
 Ana Patrícia Ferreira de Azevedo Guedes  
 Bárbara Teixeira Queiroz  
 Laíza Cláudia Barbosa de Macedo  
 Priscila Queiroz Brasil  
 Larissa Araujo Portela

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412067>


**CAPÍTULO 8 .....63****DOENÇA CELÍACA NA VISÃO DE PEDIATRAS GERAIS: UM ESTUDO PILOTO**

Tatyana Borges da Cunha Kock  
 Ana Luiza Rodrigues Franco Junqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412068>


**CAPÍTULO 9 .....74****DOENÇA DE STILL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO**

MARQUES, RR  
 FERNANDES, GH  
 PINTO, LVS  
 SANTOS, DP  
 ALMEIDA, CG

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0762412069>

**CAPÍTULO 10.....76****EFICIÊNCIA E SEGURANÇA DA CETAMINA E ESCETAMINA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**


Catarina de Souza Dias Nogueira  
 Eduardo Herrera Rodrigues de Almeida Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120610>

**CAPÍTULO 11 .....92****NOVOS HORIZONTES NO MANEJO DO CÂNCER DE PRÓSTATA: AVANÇOS TERAPÊUTICOS E DESAFIOS EM COMPLICAÇÕES**

Fabiola Oliveira Mota Gomes  
 Arthur Rodrigues Vilarino Francisco


Debora Marques Cardoso Costa  
 Gizele Machado da Silva Luz  
 Paulo Roberto Hernandez Júnior  
 Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120611>

**CAPÍTULO 12.....97**

**O TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM BEBÊS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**


Giovanna Rangel Cotrim Bruno  
 Bianca Antonia Drux Badofszky  
 Ariel Batista Santos Pascoal Silva  
 João Pedro de Resende Côrtes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120612>

**CAPÍTULO 13..... 106**

**PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA DURANTE A RAQUIANESTESIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**


Vinícius Moraes Cembranel  
 João Vitor Moraes Santos  
 João Luiz Romanholo da Costa  
 Kamila Vieira Dias  
 Paula Geovana Maciel  
 Gerliane Ribeiro Vilela

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120613>

**CAPÍTULO 14..... 111**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR GLAUCOMA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**

Ana Carolina Ballesteiros Paglioli  
 Adriana d'Azevedo Panazzolo  
 Ana Carolina Stradolini Volkmer  
 Amira Abed  
 Carolina Galarza Vargas  
 Daniela Cunha Matter  
 Eduardo Alfredo Caldas Queruz  
 João Matas Kern  
 Luiza Costa Gomes  
 Neimah Maruf Ahmad Maruf Mahmud  
 Raphaella Preissler Scherer  
 Tahani Ibrahim Khalid


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120614>

**CAPÍTULO 15.....118**

**RELAÇÃO DO ATP COM A DOR LOMBAR CRÔNICA**

Vinicius Ansolin  
 Guilherme Vinício de Sousa Silva


Adinei Abadio Soares  
 Maria Eduarda Simon  
 Jardel Cristiano Ecco  
 Angela Makeli Kososki Dalagnol  
 João Victor Garcia de Souza  
 Débora Tavares de Resende e Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120615>

**CAPÍTULO 16..... 125**

RIVAROXABANA - EFICÁCIA E SEGURANÇA EM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, FIBRILAÇÃO ATRIAL E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria Laura Perin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120616>


**CAPÍTULO 17..... 135**

SERIA O ROCURÔNIO A MELHOR OPÇÃO NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO? UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gabriel Amin Fiorelli

Henrique Amin Fiorelli

Stênio Karlos Alvin Fiorelli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120617>

**CAPÍTULO 18..... 147**

SÍNDROME DE SHEEHAN E DISFUNÇÕES ENDÓCRINAS

Nathalia Sofia Mayer Ceron

Annalisa Naome Eda Nezu

Isabela Olivo Pires


Julia Borges Barbero

Larissa Paula Pinho Simão

Luiz Eduardo Piovezan Kasprzak Nascimento

Tathiana D'Heronville Pires

Valentine Ferlin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120618>

**CAPÍTULO 19..... 153**

VACINAÇÃO CONTRA DENGUE EM UMA UNIVERSIDADE DO SUL DO BRASIL


Gabriela Valente Rabelo Watanabe

Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira

Lucas Gabriel Capelari

Ivana Teixeira Motta

Jaqueline Dario Capobiango

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120619>

**CAPÍTULO 20 ..... 162**

VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA: CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL

ASPECTS OF PATIENTS AT UNIVERSITY HOSPITAL OF LONDRINA

Rayane Alves dos Santos

Roseane Galdioli Nava


Renato Rubia Garcia Junior

Gerusa Luciana Gomes Magalhães

Marsileni Pelisson

Marcia Regina Eches Perugini

Eliana Carolina Vespero

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07624120620>

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 175**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 177**

## A IMPORTÂNCIA DA AMAMENTAÇÃO NA PRIMEIRA HORA DE VIDA

*Data de aceite: 02/05/2024*

**Mariana Siqueira de Souza**

Universidade de Vassouras

**Anderson dos Santos Junior**

Universidade de Vassouras

**Danielle Abbud Backer**

Prof. Dra

Professora orientadora

Universidade de Vassouras

**RESUMO:** Sabe-se da importância do vínculo materno-fetal, porém é pouco abrangida a principal forma de concretizar e fortalecer esse laço – a amamentação na primeira hora de vida do recém nascido. Dessa forma, o leite materno é constituído de carboidratos, proteínas e gordura, e também de fatores de proteção e imunidade, tais como anticorpos, leucócitos, ácidos graxos e outros. Assim, é fonte de proteção para o recém nascido, que ainda não possui seu sistema imunológico eficaz. Nessa mesma perspectiva, o leite materno possui um tipo de ferro que é altamente absorvido no intestino do recém nascido, além de vitamina b12 e ácido fólico. De acordo com a organização mundial da saúde a mortalidade neonatal está diretamente relacionada com a falta do aleitamento materno, e a mesma

pode reduzir em até 22% esse fato, e nesse mesmo enfoque, cabe notoriedade para quanto mais precoce o início o aleitamento, menores as chances de infecções e também de óbitos nessa faixa etária. Dessa maneira, mudando o viés e focando na mãe, deve-se ressaltar a redução da incidência de hemorragia pós parto, pois estimula a contratilidade uterina, além de estimular a produção do leite. Com isso, há a liberação dos hormônios ocitocina e prolactina, onde ambos promovem sentimentos e sensações boas e satisfatórias diante do recém nascido. Diante do exposto, espera-se que o incentivo e o conhecimento dos benefícios da amamentação precoce estimule cada vez mais mães, principalmente as primíparas, de iniciar tal pratica voltada para benefício da mesma com seu filho e focada também no melhor desenvolvimento do recém nascido, onde cabe mensurar também, a grande valia da amamentação exclusiva até os 6 meses, onde o sistema imune do mesmo ainda se mantém muito imaturo, e sua principal fonte de nutrição e proteção é o aleitamento materno.

**PALAVRAS-CHAVE:** “amamentação” ; “leite materno”; “vínculo materno-fetal”; “mortalidade neonatal”; “alojamento conjunto”; “maternidades”

## THE IMPORTANCE OF BREASTFEEDING IN THE FIRST HOUR OF LIFE

**ABSTRACT:** The importance of the maternal-fetal bond is known, but the main way to concretize and strengthen this bond – breastfeeding in the first hour of the newborn’s life – is little covered. Thus, breast milk is made up of carbohydrates, proteins, and fat, as well as protective and immunity factors, such as antibodies, leukocytes, fatty acids, and others. Thus, it is a source of protection for the newborn, who does not yet have an effective immune system. In this same perspective, breast milk has a type of iron that is highly absorbed in the newborn’s intestine, as well as vitamin B12 and folic acid. According to the World Health Organization, neonatal mortality is directly related to the lack of breastfeeding, and it can reduce this fact by up to 22%, and in this same approach, it is worth noting that the earlier the initiation of breastfeeding, the lower the chances of infections and also deaths in this age group. Thus, changing the bias and focusing on the mother, the reduction in the incidence of postpartum hemorrhage should be emphasized, as it stimulates uterine contractility, in addition to stimulating milk production. With this, there is the release of the hormones oxytocin and prolactin, where both promote good and satisfactory feelings and sensations in front of the newborn. In view of the above, it is expected that the encouragement and knowledge of the benefits of early breastfeeding will encourage more and more mothers, especially primiparous mothers, to start such a practice aimed at the benefit of breastfeeding with their child and also focused on the better development of the newborn, where it is also worth measuring the great value of exclusive breastfeeding until 6 months, where the immune system is still very immature, and its main source of nutrition and protection is breastfeeding.

**KEYWORDS:** “breastfeeding”; “breast milk”; “maternal-fetal bonding”; “neonatal mortality”; “rooming-in”; “Maternity wards”

## INTRODUÇÃO

A amamentação na primeira hora de vida possui influencia tanto na mãe quanto no recém nascido como indivíduos únicos e também como um vínculo muito forte materno – fetal. O início desse vínculo deve-se começar o mais cedo possível, levando em consideração os inúmeros benefícios para ambos. Diante do exposto a grande maioria das mulheres que pariram em maternidades privadas, tiveram o primeiro contato com a amamentação ainda na sala de parto (LUCCHESI I, et al, 2023). Assim, parte dos óbitos na faixa etária neonatal, poderia ser evitada, se o recém nascido estivesse em amamentação materna exclusiva e de início precoce. Nessa perspectiva, a maioria das mães conseguem amamentar sem nenhum transtorno, porém, aquelas que apresentem algum medo, insegurança ou erro, deve procurar auxílio de profissionais capacitados para sanar dúvidas, inseguranças, e principalmente, explicar como deve ser a pega do recém nascido na aureola, visto que a forma como o recém nascido mama, é de suma importância, pois uma pega de forma incorreta, pode gerar, abscessos, mastite, sangramentos, além de dor e desconforto (Oddy WH, et al, 2013). Dessa maneira, a amamentação que deveria ser prazerosa, com liberação de hormônios que auxiliam na formação do vínculo materno infantil, tais como oxitocina e prolactina, não são produzidos do jeito esperado, o que torna a amamentação não prazerosa, e de difícil



manejo para as mães. Nesse viés, a amamentação na primeira hora de vida auxilia também, na contratilidade uterina, pois com a liberação da ocitocina, hormônio supracitado, o mesmo ajuda na contração uterina, o que previne a hemorragia uterina pós parto, onde a principal causa é a atonia uterina, ou seja, a impossibilidade de contração uterina na vascularização no local de implantação da placenta (Toma, TS, et al, 2008). Ademais, a atonia uterina é responsável por cerca de 70% a 80% das hemorragias pós parto, segundo a sociedade brasileira de ginecologia e obstetrícia. Assim, se o bebê sugar antes da expulsão da placenta, a ocitocina também pode acelerar esse processo (UNICEF, 2022).

## REVISÃO DE LITERATURA

Já é sabido que o aleitamento materno é um direito da mulher, e possui diversos benefícios tanto para a saúde da mesma quanto para a saúde do recém-nascido. O aleitamento materno ajuda o útero a retornar ao seu tamanho normal mais rapidamente após o parto, reduzindo o risco de hemorragia pós-parto. Além disso, as mulheres que amamentam têm menor probabilidade de desenvolver câncer de mama, câncer de ovário e doenças cardíacas (Ciampo, LAD, et al, 2018). A prática da amamentação na primeira hora de vida, conhecida como “amamentação precoce”, é altamente incentivada e promovida em hospitais privados em todo o mundo. Essa abordagem tem como objetivo iniciar o processo de amamentação logo após o nascimento do bebê, idealmente dentro da primeira hora de vida. Os hospitais privados, e amigos da criança geralmente implementam políticas e práticas que apoiam a amamentação na primeira hora de vida, incluindo o treinamento de equipes de saúde, a educação de mães sobre os benefícios da amamentação e a criação de ambientes propícios para a amamentação logo após o parto. Essas iniciativas visam promover a saúde e o bem-estar tanto da mãe quanto do bebê, estabelecendo uma base sólida para uma vida saudável e feliz (Silva, JLP, 2018). Dessa forma, ainda há além das contraindicações, motivos que ocasionam a não amamentação na primeira hora de vida, sendo eles: se o recém-nascido precisar de cuidados médicos urgentes devido a complicações durante o parto, como problemas respiratórios, baixa pontuação no teste de Apgar ou outros problemas de saúde, em algumas situações, como quando o bebê precisa ser transferido para a unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), a amamentação na primeira hora de vida pode ser impossível devido à separação física entre a mãe e o bebê, desse modo, a amamentação pode ser adiada temporariamente. Em certas circunstâncias, o uso de medicamentos ou anestesia durante o parto pode afetar a capacidade da mãe de iniciar a amamentação imediatamente após o nascimento. Algumas mães podem optar por adiar a amamentação na primeira hora de vida por razões pessoais, como desconforto físico, exaustão após o parto ou a necessidade de recuperação após um parto difícil. Em certos casos, a falta de apoio ou informação adequada sobre os benefícios da amamentação precoce pode levar à decisão de adiar a amamentação na primeira hora de vida (Sousa, PKS, et al, 2017). É importante ressaltar também que muitas mulheres iniciam a amamentação de forma precoce, porém, suspende-a do mesmo modo, e há diversos motivos que implicam

essa prática, do abandono a amamentação exclusiva, como, complicações médicas, como mastite (infecção mamária), fissuras nos mamilos, ou condições de saúde pré-existentes da mãe, podem dificultar ou tornar dolorosa a amamentação, nessa perspectiva Algumas mulheres enfrentam dificuldades técnicas na amamentação, como dificuldade do bebê em pegar o seio corretamente, baixa produção de leite, ou problemas de sucção, o que pode levar à ser dolorosa para algumas mulheres, especialmente nos estágios iniciais, quando os mamilos estão sensíveis e podem desenvolver frustração e desistência. Sendo assim, não podemos deixar de citar que devido a inserção da mulher no mercado de trabalho, por mais que seja direito da mesma, ainda há muita pressão sobre a mulher, o retorno ao trabalho pode ser um desafio para continuar amamentando. Dificuldades para extrair e armazenar leite materno, falta de tempo para alimentar o bebê no peito, ou falta de apoio no local de trabalho podem levar, também, à interrupção da amamentação (Rocha, NB, et al, 2010). Nesse seguimento cabe ressaltar a necessidade da amamentação exclusiva até os 6 meses, sem necessidade de implementação de quaisquer outros líquidos na dieta do lactente, o leite materno fornece todos os nutrientes essenciais que um bebê precisa nos primeiros seis meses de vida. Ele é especialmente adaptado para atender às necessidades do bebê em termos de proteínas, gorduras, vitaminas e minerais, além de conter anticorpos que fortalecem o sistema imunológico, reduz significativamente o risco de infecções gastrointestinais, respiratórias e outras doenças, pode ajudar a reduzir também o risco de desenvolvimento de alergias alimentares e outras condições alérgicas. Além disso, a sucção do bebê durante a amamentação ajuda no desenvolvimento da musculatura facial e na coordenação motora. O leite materno está sempre disponível na temperatura certa e na quantidade certa, sem necessidade de preparação ou armazenamento. A introdução precoce de outros alimentos pode aumentar o risco de alergias, infecções e problemas de saúde no bebê. Portanto, os profissionais de saúde geralmente recomendam que a amamentação exclusiva seja mantida até os 6 meses, seguida pela introdução gradual de alimentos complementares enquanto a amamentação continua até pelo menos os 2 anos de idade (TOMA, TS, et al, 2018).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante de todo o exposto, vale ressaltar a necessidade da propagação de informação. Assim, em um Brasil onde as mães compreendem e entendem a necessidade e os benefícios de uma amamentação materna exclusiva e precoce, há uma recompensa enorme tanto para as mesmas quanto para os seus respectivos filhos. Dessa forma, o entendimento, desde o pré natal, até a sala de parto, corrobora para que a primeira amamentação seja realizada na primeira hora de vida, ou até mesmo na sala de parto, seja por via vaginal ou cesariana, os benefícios são correspondentes. Estar ciente também sobre os mitos, principalmente sobre a qualidade do leite, onde não existe leite fraco, que possui os nutrientes necessários para a boa sobrevivência e alimentação dos nenéns, sendo o colostro, o leite materno presente nas primeiras 72h pós parto, e é mais rico em proteínas, vitamina A e imunoglobulinas, exatamente o que o recém nascido necessita

naquele momento, e também que a maioria das mulheres estão e são aptas a amamentar seus filhos, sabendo como iniciar, a pega correta, a posição correta do bebê, entre outros, auxilia a tornar a amamentação sobretudo, prazerosa para a mãe, e assim, facilita a criação do vínculo, além de proporcionar a alimentação, nutrição e o auxílio na imunidade do neném. Seguindo esse ponto de vista, cabe também ressaltar a importância de só iniciar a introdução alimentar aos 6 meses, e mesmo assim manter o aleitamento materno, como complemento na alimentação.

## REFERÊNCIAS

1. Góes, FGB, et al. Amamentação na primeira hora de vida em município do interior do Rio de Janeiro: fatores associados. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2022-0346pt>
2. Boccolini, CS, et al. A amamentação na primeira hora de vida e mortalidade neonatal, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.003>
3. SBP, departamento científico de aleitamento materno. Amamentação na primeira hora de vida, 2023. <https://www.sbp.com.br/associados/login/>
4. Pereira CRVR, et al. Avaliação de fatores que interferem na amamentação na primeira hora de vida, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200026>
5. Toma TS, et al. Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001400009>
6. Alves, JS, et al. Orientações sobre amamentação na atenção básica de saúde e associação com o aleitamento materno exclusivo, 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018234.10752016>
7. Rocha, NB, et al. O ato de amamentar: um estudo qualitativo, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312010000400012>
8. Sousa, PKS, et al. Prevalência e fatores associados ao aleitamento materno na primeira hora de vida em nascidos vivos a termo no sudoeste da Bahia, 2017. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000200016>
9. Silva, JLP, et al. Fatores associados ao aleitamento materno na primeira hora de vida em um hospital amigo da criança, 2018. <https://doi.org/10.1590/0104-07072018004190017>
10. Ciampo, LAD, et al. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health, 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657766>

# A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Ana Carolina Storch Oliveira**

Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

### **Gabriela Cardoso Rodrigues**

Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

**RESUMO:** A microbiota intestinal é um importante elemento para a manutenção da saúde dos seres humanos. Ela é composta, principalmente, por bactérias – em sua maioria anaeróbicas –, fungos e vírus. Sua formação se inicia a partir do nascimento. A microbiota tem influência na destruição dos neurônios intestinais devido a uma alimentação desregulada, e isso pode progredir até os neurônios cerebrais. Disfunções da microbiota podem cursar com doença neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença que acarreta a morte dos neurônios pelo aumento desregulado de peptídeos do tipo Tau e fragmentos - amiloides, fazendo com que o cérebro sofra uma atrofia e perca suas funções a partir do depósito de placas que inibem as sinapses neuronais – essenciais para

o funcionamento cerebral. A comunicação da microbiota intestinal com o cérebro é denominada eixo-intestino-cérebro, sendo fundamental para a regulação da fisiologia de ambos os sistemas. A existência desse eixo supõe que a disbiose intestinal possa acarretar inflamação crônica, reações metabólicas e imunogênicas. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é entender como a microbiota interfere e se relaciona com o nosso cérebro; compreender de que modo o cérebro e a DA podem ser modificados por meio da microbiota intestinal; e entender as perspectivas de tratamento. Para isso, realizou-se pesquisas de revisão bibliográfica qualitativa em artigos sobre microbiota intestinal e o surgimento e agravamento da DA. Nos resultados, observou-se que a microbiota intestinal dos pacientes com Alzheimer possui maior quantidade de bactérias pró- inflamatórias e uma diminuição de bactérias anti-inflamatórias, com isso aumenta os níveis de inflamação no plasma. Os probióticos prebióticos e alguns tipos de dieta se mostram benéficos por alterarem a microbiota intestinal dos pacientes. Portanto, observou-se que as alterações na microbiota intestinal estão ligadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer.

**PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota intestinal. Alzheimer. Disbiose. Demência.

## THE RELATIONSHIP OF THE INTESTINAL MICROBIOTA WITH THE WORSEMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

**ABSTRACT:** Gut microbiota is an important element in maintaining the health of human beings. It is mainly composed of bacteria – mostly anaerobic – fungi and viruses. Its formation starts from birth. The microbiota has an influence on the destruction of intestinal neurons due to an unregulated diet, and this can progress to brain neurons. Microbiota dysfunctions can lead to neurodegenerative disease, such as Alzheimer's disease (AD). AD is a disease that causes the death of neurons by the unregulated increase of Tau-type peptides and fragments - amyloids, causing the brain to atrophy and lose its functions from the deposition of plaques that inhibit neuronal synapses - essential for brain functioning. The communication between the gut microbiota and the brain is called the gut-brain axis (GBA), and it is essential for regulating the physiology of both systems. The existence of this axis assumes that intestinal dysbiosis can lead to chronic inflammation, metabolic and immunogenic reactions. Thus, the objective of this work is to understand how the microbiota interferes and relates to our brain; understand how the brain and AD can be modified through the gut microbiota; and understand the prospects for treatment. For this, qualitative literature review research was carried out on articles on gut microbiota and the emergence and worsening of AD. In the results, it was observed that the gut microbiota of patients with Alzheimer's has a greater amount of pro-inflammatory bacteria and a decrease in anti-inflammatory bacteria, thus increasing the levels of inflammation in the plasma. Prebiotics, probiotics and some types of diet prove to be beneficial by altering the gut microbiota of patients. Therefore, it was observed that changes in the gut microbiota are linked to the development of Alzheimer's disease.

**KEYWORDS:** Gut Microbiota. Alzheimer's. Dysbiosis. Dementia.

## INTRODUÇÃO

A colonização microbiana humana começa no nascimento. Os bebês nascidos de parto normal são inicialmente colonizados com colônias microbianas que têm uma assinatura materna enriquecida em *Lactobacillus* e *Prevotella spp*, enquanto aqueles nascidos por cesariana abrigam colônias que se assemelham mais a microbiota da pele enriquecida em *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp*. A microbiota intestinal humana se expande rapidamente e atinge um estágio semelhante ao de um adulto aos três anos de idade. Composta por trilhões de microrganismos simbióticos, a microbiota intestinal é um elemento essencial para a manutenção da saúde do hospedeiro. Este ecossistema microbiano consiste principalmente de bactérias, das quais a maioria são anaeróbios estritos, e também fungos e vírus. Os fatores que afetam a microbiota intestinal são parto cesáreo, ausência de amamentação, fatores dietéticos, idade gestacional, genética do hospedeiro, exposição a infecções (materna e infantil) e uso de antibióticos<sup>1</sup>.

A microbiota intestinal tem grande influência na modulação da saúde e está relacionada à obesidade e a várias doenças mentais como distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como: autismo, doença de Alzheimer (DA) e esquizofrenia. Essa influência é realizada através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Diferentes estudos neste campo revelam como as variações na composição da microbiota intestinal influenciam todos os aspectos da fisiologia, incluindo obesidade, função cerebral e comportamento. Embora a microbiota intestinal característica na obesidade tenha sido estudada em profundidade, em termos de neurociência e aspectos neuropsiquiátricos, há evidências acumuladas de que desempenha um papel fundamental no agravamento de doenças<sup>2</sup>.

O eixo intestino-cérebro desempenha um papel fundamental na regulação da fisiologia do intestino e do cérebro por representar uma comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o intestino.<sup>3</sup> Essa comunicação ocorre por vias como o Sistema Imunológico, nervo vago e Sistema Nervoso Entérico (SNE). O fato de que as síndromes metabólicas e a DA compartilham traços comuns, como resistência à insulina e inflamação crônica, e se correlacionam com deficiências semelhantes da anatomia e função do cérebro, confirma ainda mais o importante papel desempenhado pelo intestino-cérebro eixo na regulação do metabolismo do hospedeiro, resposta imune e fisiologia cerebral. Em condições de disbiose, a microbiota intestinal fica perturbada e, como consequência, ocorre inflamação crônica. Com isso ocorre um aumento da permeabilidade na barreira epitelial intestinal, resultando em uma maior suscetibilidade à invasão de bactérias e vírus que desencadeiam processos inflamatórios. Então, com a comunicação que existe no eixo-intestino-cérebro, esse processo promove uma neuroinflamação que prejudica a barreira hematoencefálica, causa lesão neural e, por consequência, resulta em distúrbio neurodegenerativo juntamente com uma infinidade de reações metabólicas e imunogênicas que podem contribuir para o aparecimento de obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e DA<sup>2,3</sup>.

As deficiências da microbiota intestinal aumentam a inflamação intestinal, que diminui a expressão de proteínas de junção de aderência ou oclusão nas células epiteliais do cólon. A redução das junções provoca o cruzamento dos exsudatos microbianos para o sistema circulatório, o que desencadeia a resposta inflamatória. O nível aberrante de citocinas pró-inflamatórias no plasma atinge o cérebro e desencadeia a inflamação, modificando a maturação microglial e a ativação de astrócitos. Ocorre uma resposta inflamatória local, que é iniciada por meio da ativação das principais células envolvidas no mecanismo de resposta inflamatória no sistema nervoso central os astrócitos e a microglia. Estas células são encontradas em abundância perto de neurônios e placas danificadas, quando ativadas liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, tais como citocinas e produtos neurotóxicos que podem contribuir para a degeneração neuronal e morte celular.<sup>3,4</sup>

A DA é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva. É caracterizada pelo comprometimento da memória e perda progressiva das funções cognitivas e motoras. Isso ocorre pois com o tempo o cérebro atrofia e aos poucos perde a sua função. O processo mais severo se dá no hipocampo e no lóbulo temporal, visto que são as áreas com maior deposição de placas senis e emaranhados neurofibrilares de proteína TAU<sup>4,6</sup>.

A causa da DA ainda não é totalmente esclarecida. Existem duas hipóteses principais para explicar a sua etiologia. A primeira é da cascata amiloide, é caracterizada pela presença de placas senis formadas pelo peptídeo A $\beta$  e emaranhados neurofibrilares compostos de proteína TAU, responsável pela formação de microtúbulos que transportam nutrientes e informações para os neurônios. Quando modificada, esta proteína leva a morte dos neurônios, ocorrendo a partir disso perdas sinápticas e degeneração neuronal. Outro fator agravante são que os peptídeos A $\beta$  (beta-amiloide) tem um alto potencial tóxico ao se agregar podem formar placas amiloides insolúveis e disparam o processo da neuroinflamação. De acordo com a hipótese colinérgica, pacientes com Alzheimer apresentam uma degeneração dos neurônios colinérgicos e redução dos marcadores colinérgicos. Cérebros dos pacientes com Alzheimer mostram uma redução da atividade da colina acetiltransferase e redução da atividade da acetilcolinesterase acarreta uma redução dos níveis de acetilcolina e redução na transmissão colinérgica e isso gera o prejuízo cognitivo <sup>4,5</sup>.

Sendo assim, o presente estudo pretende compreender como alterações microbiota intestinal se relacionam com a doença de Alzheimer. Espera-se também analisar possíveis tratamentos a serem utilizados para minimizar os danos da doença. Portanto, se conseguirmos entender os fatores que interferem no desenvolvimento da DA e sua fisiologia, a microbiota intestinal, o que as bactérias da microbiota excretam e como o que elas excretam poderiam interferir na sinalização da DA, seria possível desenvolver medicamentos e tratamentos mais eficazes nessa patologia.

## JUSTIFICATIVA

A DA é a afecção neurodegenerativa mais comum e a principal causa de demência, não podendo ser prevenida, curada e nem tratada. Observou-se que alterações na microbiota intestinal levam a inflamação sistêmica que prejudica a barreira hematoencefálica, promove neuroinflamação, lesão neural e neurodegeneração. Dessa forma, justifica-se a elaboração da presente revisão com vistas ao entendimento atual acerca da microbiota intestinal e como ela pode influenciar a DA, podendo contribuir de forma efetiva para o retardo da doença ou prevenir o seu desenvolvimento.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

Entender como a microbiota interfere e se relaciona com a Doença de Alzheimer.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Conhecer as variações da microbiota intestinal e sua relação com a Doença de Alzheimer.
- b. Descrever as alterações metabólicas que levam a produção de proteína TAU.
- c. Identificar por meio de artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021 as reações metabólicas e imunológicas provocadas por alterações na microbiota e que possam estar relacionadas com a doença de Alzheimer.
- d. Associar as reações metabólicas e imunológicas à produção de proteína TAU.
- e. Identificar possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU, vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota.

### METODOLOGIA

A pesquisa trata de uma revisão bibliográfica, qualitativa, sobre como a microbiota intestinal pode afetar no surgimento e agravamento da doença de Alzheimer.

As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram: Google acadêmico, Pubmed e Scientific Eletronic Library (SciELO). Na base de dados do Pubmed o idioma utilizado para a pesquisa foi inglês e nas bases Google Acadêmico e SciELO foi o português. A pesquisa foi mediada pelos seguintes descritores em Ciência Saúde (DeCS/MeSH): Doença de Alzheimer, Microbiota e Tratamento em português e Alzheimer's disease, Microbiota e Treatment, em inglês.

Foram considerados os artigos originais publicados em estudos primários e secundário no período de 2011 a 2021. Relatos de experiência e recomendações foram excluídos do estudo, bem como estudos encontrados em duplicidade nas bases de dados consultadas. Adotaram-se como elegíveis os estudos do tipo Metanálise, Ensaio Controlado Randomizado, Revisão Sistemática e Artigos de Revisão. Os títulos e os resumos foram revisados. Os estudos selecionados segundo os critérios descritos foram obtidos integralmente e com base nesta ação, elaborou-se uma lista de artigos para análise.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi feita inicialmente com os termos Treatment, microbiota e Alzheimer's disease, o que resultou em 1.571 artigos. Após selecionados os filtros de Metanálise, Ensaio Controlado Randomizado, Revisão Sistemática e Artigos de Revisão, este número reduziu para 49. Destes 2 trabalhos foram excluídos após constatação de duplicidade e 33 após a leitura do resumo e título, perfazendo o total de 14 artigos selecionados para leitura na íntegra, sendo incluídos neste trabalho 12 artigos, sendo 9 em inglês e 3 em português.

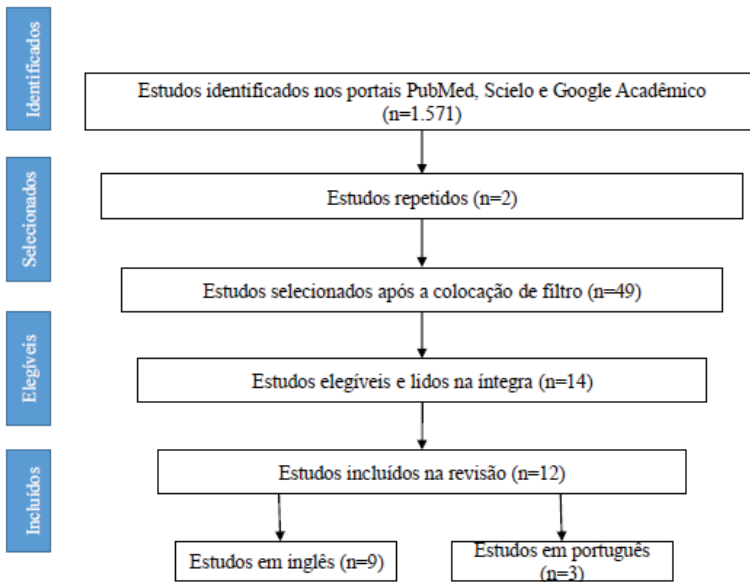


Figura 1 – Fluxograma contendo o processo de seleção dos artigos.

AUTOR	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Vo Van Giau, Si Ying Wu, Angelo Jamerlan, Seong Soo A. Na, Sang Yun Kim e John Hulme.	Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease.	Revisão bibliográfica.	Os autores descreveram que a disbiose intestinal é para provocar quadros de neuroinflamação e assim contribuir para o agravamento da DA.
Isabelle Helena Lobão Bentes Souza, Letícia de Souza Galvão, Radmila Ferreira Monteiro, Raphael Helvécio Carvalho de Oliveira Diniz, Vitória Maritzzi Costa Mendonça, Rodrigo Scaliante de Moura.	Aspectos fisiopatológicos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro	Revisão de literatura do tipo integrativa	O artigo aborda alterações na microbiota intestinal aumentam a permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica e leva ao aumento da probabilidade de distúrbios neurodegenerativos por acarretar uma inflamação do sistema nervoso. Para reduzir a neuroinflamação abordar a restrição calórica e ingestão de vitamina C, E e flavonoides estão relacionados a diminuição do risco de doença neurodegenerativas. Também aborda como a serotonina é importante na regulação da microbiota.
M. Bostanciklioglu	The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's Disease.	Revisão de literatura	O artigo aborda que pacientes com DA tem uma diminuição das bactérias anti-inflamatórias e aumento das bactérias pró-inflamatórias que aumentam o nível de inflamação no plasma e no SNC.
Sofka, D. C. K.; carneiro, R. F. C.; Pietrovski, E. F.	Novas drogas em testes clínicos para o tratamento do mal de Alzheimer.	Estudo de revisão qualitativa	Os autores abordam propostas de drogas como a terapia anti-amiloide para inibir as placas senis, anti-histamínicos H3 para aumentar a liberação de neurotransmissores e o bexarotene com função de limpeza tecidual impedindo o acúmulo de beta-amiloide.
Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., Masias Vergara, M., Giampieri, F., & Battino, M.	Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutrition reviews, 74(10), 624–634.	Revisão de literatura.	Os autores abordam a que o intestino e o eixo-intestino-cérebro podem desempenhar uma propagação cruzada e por essa razão pode implicar no início da DA. Intervenções dietéticas baseadas em plantas podem melhorar a disbiose. Estudos descreveram os efeitos benéficos dos fenóis naturais presentes em alimentos derivados de plantas, como chá verde, frutas vermelhas, especiarias, azeite de oliva extra virgem, vinho tinto e ervas aromáticas, na redução da agregação amilóide e na incidência de amilóide relacionado doenças.

Adriana Sereniki; Maria Aparecida Barbato Frazão Vital.	A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos.	Revisão de literatura	Os autores abordam a relação dos altos níveis de colesterol sanguíneo com o desenvolvimento da DA, tratamento com estatinas para reduzir esses níveis, terapia anti-inflamatória utilizando drogas não esteroidais. Abordam também outros tratamentos farmacológicos que objetivam tratar sintomas específicos como: cognitivos e comportamentais.
Barbosa, R., & Vieira-Coelho, M. A. (2020).	Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. <i>Nutrition reviews</i> , 78(6), 437–450.	Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados.	Os probióticos oferecem benefício na doença de alzheimer. Foi realizado um estudo por 12 semanas nos indivíduos diagnósticos com DA e houve uma melhora significativa.
Krüger, J. F., Hillesheim, E., Pereira, A., Camargo, C. Q., & Rabito, E. I.	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutrition reviews</i> , 79(2), 160–170.	Revisão sistemática e metanálise.	Foi realizado um estudo 161 indivíduos com DA recebendo cepas de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> e não mostraram efeito benéfico na função cognitiva. Em contra partida, evidencia uma melhora nos triglicérides plasmáticos, colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa, resistência á insulina e malondialdeído plasmático.
Temitope Cyrus Ekundayo, Tonsin Abiola Olasehinde, Kunle Okaiyeto e Anthony I. Okoh.	Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer’s Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms’ Implications in the Neurodegenerative Disease.	Revisão das bases de dados Web of Science (WoS) e Scopus.	Os autores abordam que infecções bacterianas, principalmente, as associadas ao trato gastrointestinal e infecções virais podem desencadear processos patológicos para o desenvolvimento da DA.
Andrea Ticinesi, Claudio Tana, Antonio Nouvenne, Beatrice Prati, Fulvio Lauretani, Tiziana Meschi.	Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review.	Revisão sistemática da literatura.	Observou uma diferença na microbiota de pessoas com DA e sem a doença e encontram uma maior quantidade de bactérias que cursam com inflamação neuronal nos pacientes com DA. Estudos também analisaram o uso de probióticos que revelou uma melhora significativa nos pacientes com DA.
Doulberis, M., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Polyzos, S. A., Papaefthymiou, A., Katsinelos, P., & Kountouras, J.	Alzheimer’s disease and gastrointestinal microbiota; impact of <i>Helicobacter pylori</i> infection involvement. <i>The International journal of neuroscience</i> , 131(3), 289–301.	Revisão sistemática da base de dados PubMed / MEDLINE	Os autores abordam que pacientes com infecções bacterianas, em especial a <i>H. pylori</i> , tem uma maior predisposição a desenvolver DA.
Jaqueline S. Generoso, Vijayasree V. Giridharan, Juneyoung Lee, Danielle Macedo e Tatiana Barichello.	The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders	Revisão bibliográfica	Os autores relatam que probióticos e prebióticos alteram a composição da microbiota intestinal e desempenham um papel essencial na fisiologia e fisiopatologia da DA e outros distúrbios neuropsiquiátricos.

Quadro 1- Autor, título segundo o idioma em que foi publicado, tipo de estudo e principais resultados.

Foram selecionados 3 tópicos para serem discutidos dentro dos 12 artigos incluídos: microbiota intestinal; microbiota, cérebro e doença de Alzheimer e possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota.

## Microbiota intestinal

Sua composição consiste principalmente na presença de bactérias, fungos e vírus. Os gêneros de bactérias mais abundantes são: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. A comunidade microbiana é um elemento essencial para a manutenção da saúde, pois contribui para a regulação do metabolismo, influência na absorção e distribuição de gorduras ingeridas na dieta, auxilia na manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal, na imunidade e resistência á patógenos<sup>1,3</sup>.

O desequilíbrio ou alteração da microbiota é chamado disbiose e está relacionado a diversas más condições agudas e crônicas de saúde. A colonização no momento do nascimento, mudanças dietéticas e exposição a antibióticos são exemplos de fatores que podem influenciar a microbiota intestinal tanto positiva como negativamente. Alterações na composição da microbiota intestinal, podem ser causadas por vários fatores, entre eles os mais citados foram: exposição a altas dosagens de antibióticos, infecções bacterianas, as mais comum foram a *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli* e *E. Shigella*, infecções virais, mais comum: *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV)-1 e HSV-2. Esses processos levam a perda da homeostase, que implica em um processo inflamatório gera a neuroinflamação e desenvolve várias doenças, como o caso da Doença de Alzheimer<sup>9,10</sup>. Pacientes com infecções crônicas de *H. Pylori* podem estimular a liberação de mediadores inflamatórios e deposição de peptídeos A $\beta$ . Isso acontece pois a bactéria altera a microbiota intestinal<sup>11</sup>.

Um estudo observou que a composição da microbiota de 43 pacientes com Alzheimer. Pacientes com microbiota composta por Bactérias Gram-negativas em grande quantidade, apresentam um aumento de endotoxinas, elas induzem a inflamação, liberam grandes quantidades de citocinas inflamatórias (TNF-  $\alpha$ , IL-6 e IL-8) estão intimamente relacionadas com a ocorrência de DA, aumentam a expressão de APP e formação de A $\beta$  no hipocampo<sup>1</sup>. Microbiota com presença de vírus (HSV-1, HIV, citomegalovirus humano e Hepatite C) desencadeiam marcadores inflamatórios que levam a neurodegeneração, isso ocorre porque eles desencadeiam uma maior produção de peptídeo beta-amilóide e formação de placas senis, resultando em uma neuroinflamação contribuindo para o desenvolvimento da DA<sup>1,9</sup>.

Estudos observacionais de modelo animal demonstrou que microbiotas compostas com *Porphyromonadacea*, *Odoribacter*, *Butyricimonas*, *Clostridium* e *Oxalobacter* tem um aumento da permeabilidade intestinal pois ocorre aumento da inflamação intestinal, resultando em sintomas cognitivos piores do que o modelo com microbiota saudável<sup>10</sup>.

Modelos de animais com genética propensa para desenvolver DA que foi introduzida na sua microbiota os gêneros com atividade pró-inflamatória como *Odoribacter*, *Helicobacter* e *Sutterella* apresentaram um aumento na permeabilidade da mucosa intestinal e aumento da deposição de placas amiloides no cérebro<sup>10</sup>.

Observou que a microbiota das pessoas com DA tem uma diminuição de bactérias *Eubacterium rectale* e *Bacteroides fragilis* que possuem atividade anti-inflamatória, elas agem inibindo as interações entre os peptídeos A $\beta$  e assim reduzindo produtos neurotóxicos no cérebro. Em contrapartida, percebe-se uma elevada abundância de *Escherichia* e *Shigella*, que possuem atividade pró-inflamatória e estão associadas à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-6 e IL-1 $\beta$ , a quimiocina 2 (CXCL2) e o inflamassoma NLRP3, e à deposição de peptídeos A $\beta$  no cérebro. Estas bactérias também são responsáveis por liberar LPS que, quando associadas a um estado de disbiose, conseguem ultrapassar a BHE e chegar ao cérebro<sup>1,3,10</sup>.

Evidências recentes apontam para uma ligação causal entre patógenos e mudanças na composição da microbiota intestinal, junto com mudanças inflamatórias em vários tecidos e órgãos, incluindo o tecido cerebral. Consequentemente, os micróbios intestinais podem alterar os níveis de metabólitos relacionados ao neurotransmissor, serotonina, afetando a comunicação intestino-cérebro e / ou alterando a função cerebral. Além disso, tanto o ramo aferente do nervo vago quanto a modulação do triptofano sistêmico, o precursor do neurotransmissor serotonina, estão altamente implicados na transmissão de mensagens da microbiota intestinal para o cérebro. A microbiota induz a produção de serotonina neuronal e em conjunto ela atuam na neuroproteção da mucosa. A serotonina age na formação das nas sinapses, modula a estrutura e funções do Sistema Nervoso Entérico, composição da microbiota intestinal e cria um circuito de regulação entre os dois sistemas<sup>2</sup>.

## Microbiota intestinal, cérebro e Doença de Alzheimer

Existem várias teorias sobre as causas da DA as principais são: a perda do neurotransmissor colinérgico, a deposição do peptídeo beta-amiloide formando as placas senis, a formação de emaranhados neurofibrilares contendo a proteína TAU, mecanismos genéticos e inflamatórios<sup>4</sup>.

O comprometimento colinérgico ocorre em decorrência de uma perda neuronal e resulta na diminuição da acetilcolina pois a sua degradação pela enzima acetilcolinesterase está aumentada. A acetilcolina é responsável pela formação da memória e está relacionada com funções cognitivas<sup>4</sup>.

Observou que os pacientes com DA frequentemente apresentam emaranhados neurofibrilares que são agregados da proteína TAU e placas senis. Quando ocorre disbiose a proteína TAU sofre uma hiperfosforilação e causa morte celular. A doença pode resultar da superprodução de peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ), após a interrupção dos mecanismos homeostáticos que regulam a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP)<sup>3</sup>.

Observou que pessoas portadoras do alelo do gene apolipoprotéina E tipo 4, localizada no cromossomo 19 possuem um aumento de placas senis e redução da função colinérgica pois, ela promove a fibrilogênese da proteína beta-amilóide e altera a fosforilação da proteína TAU levando a formação dos emaranhados neurofibrilares quando se expressa no interior dos neurônios<sup>4,6</sup>. Genes localizados no braço longo do cromossomo 21 codificam a PPA e são responsáveis pela formação de beta-amilóide em casos de mutação desse gene ocorre uma um acúmulo de proteína A $\beta$  que associa ao desenvolvimento da DA<sup>6</sup>.

A comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central e os órgãos intestinais desempenha um papel na regulação. A associação entre a microbiota intestinal e o cérebro foi comprovada devido à relação entre o intestino ou sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central. Os Sistemas Neuroendócrino e Neuroimune, além dos braços simpático e parassimpático do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e do Sistema Nervoso Entérico, são vias essenciais na comunicação intestino-cérebro. Essa comunicação leva a uma possível alteração em pacientes com DA ou agravando a inflamação, pois há uma troca de substâncias biológicas por meio desses sistemas. Esses produtos químicos são transportados pela circulação sanguínea e penetram através da mucosa intestinal e das barreiras hematoencefálicas pois ela está permeável e causa uma reação inflamatória sistêmica<sup>1,2,12</sup>.

Em particular, alterações da microbiota intestinal e um aumento na permeabilidade do intestino podem levar a um aumento geral na inflamação sistêmica, neuroinflamação e disfunção de regiões cerebrais específicas, como o cerebelo e o hipocampo, através da diminuição da sinalização colinérgica<sup>7,8</sup>.

Há indicações de que infecções bacterianas e virais podem desencadear a neurodegeneração associada à DA<sup>9</sup>. Um estudo revelou que pacientes com DA infectados por alguma bactéria apresentavam níveis séricos elevados de peptídeo beta-amilóide. Considerando que há quantidades indefinidas de LPSs (Lipopolissacarídeos) e amilóides no intestino humano, é possível que a microbiota intestinal humana possa desempenhar um papel na etiopatogênese de distúrbios neurológicos caracterizados por traços amiloidogênicos, como a DA, embora isso não tenha sido confirmado<sup>5</sup>. A interrupção do equilíbrio da microbiota, que pode ser desencadeada por altas concentrações de antibióticos, supressão do sistema imunológico, infecções bacterianas e alteração das barreiras gastrointestinais, podem levar a processos patológicos envolvendo disbiose que são associados as disfunções cognitivas<sup>8</sup>. No entanto, não existe uma síntese formal, avaliação ou mapeamento da patogênese microbiana e papéis da fisiopatologia na DA. Assim, a microbiota intestinal pode produzir substâncias neurotóxicas, como ácido D-láctico e amônia, que podem induzir danos neuronais. O processo inflamatório pode ser desencadeado pela liberação de proteínas pró-inflamatórias, como citocinas e ativadores imunológicos capazes de induzir neuroinflamação<sup>9</sup>.

A contribuição da microbiota intestinal para a formação e disseminação da amiloide torna-se ainda mais importante durante o envelhecimento, pois a composição da microbiota diminui a quantidade de espécies, e assim o epitélio do trato gastrointestinal e a barreira hematoencefálica se tornam mais permeáveis a pequenas moléculas<sup>5,10</sup>. A influência da amiloide no cérebro é através da barreira hematoencefálica é mediado pelo receptor para produtos de glicosilação avançada (RAGE), esse receptor medeia o transporte de peptídeo Beta-amiloide através da barreira hematoencefálica, e é dependente de chaperonas, moléculas que auxiliam no enovelamento correto das proteínas, amiloides e apolipoproteínas E e J, enquanto a depuração da amiloide é controlada pela proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade. Sabe-se que esses mecanismos de transporte estão alterados em pacientes com DA<sup>5</sup>.

A deposição amiloide na DA e os eventos de cascatas moleculares comandando a degeneração neurofibrilar é um processo rápido. Neurônios expostos à proteína b amiloide têm mostrado aumento vulnerável de excitotoxicidade. Esta proteína possui propriedades neurotóxicas que comprometem a vida das células neuronais, e também é responsável por induzir mudanças intracelulares que resultam na formação de neurofilamentos, podendo contribuir para o processo neurodegenerativo<sup>4</sup>.

Sendo assim ao conhecer os mecanismos de atuação da microbiota e como ela atua na doença de Alzheimer, poderia dar indícios e alvos terapêuticos para o seu tratamento ou redução na velocidade do desenvolvimento.

### **Possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU, vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota**

Probióticos são definidos como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam um benefício à saúde do hospedeiro<sup>12</sup>”.

Uma combinação probiótica contendo *B. longum* e *Lactobacillus* spp. demonstrou melhora da função cognitiva e do estado metabólico em pacientes com doença de Alzheimer. A co-suplementação de probióticos e selênio por 12 semanas em pacientes com Alzheimer levou à melhora da função cognitiva (ou seja, pontuações mais altas no Mini-Exame do Estado Mental) e resultados favoráveis para marcadores específicos de inflamação e estresse oxidativo em comparação com grupos de pacientes com Alzheimer apenas com selênio ou placebo<sup>7</sup>.

Em um estudo de intervenção exploratória usando suplementação de probióticos em pacientes com demência de Alzheimer, o tratamento com probióticos multiespécies influenciou a composição das bactérias intestinais e o metabolismo do triptofano no soro. Após o tratamento, esses pacientes apresentaram menor permeabilidade intestinal (refletida em menores concentrações de zonulina fecal) e *Faecalibacterium prausnitzii* (um microrganismo que produz AGCCs) mais abundante do que os controles. Tomados em conjunto, esses resultados indicam a eficácia potencial dos probióticos na melhoria da função cognitiva em pacientes com Alzheimer e populações saudáveis<sup>12</sup>.

Em um estudo com modelo de camundongos com DA administrou formulações de probióticos e investigou seus efeitos. Os camundongos que receberam mistura contendo nove cepas (bifidobactérias, lactobacilos e *Streptococcus thermophilus*) por 4 meses, apresentaram um melhor desempenho em testes cognitivos, redução do acúmulo de amiloide e aumento da expressão de vias proteolíticas neuronais. Os que receberam *Lactobacillus delbrueckii* por 2 meses, mostraram redução na degeneração neuronal, manutenção dos níveis de acetilcolina e a tarefa de aprendizagem espacial (teste do labirinto de água de Morris) aprimoradas. Os camundongos que utilizaram probióticos com *Bifidobacterium breve* strain A1 por 6 dias apresentaram reversão da mudança induzida por A $\beta$  na expressão gênica do hipocampo (expressão reduzida de genes pró-inflamatórios). Os que receberam mistura com *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. anthracis*, *Bifidobacterium long* por 8 semanas demonstraram redução do declínio nas tarefas de aprendizagem espacial e melhora nos biomarcadores do estresse oxidativo do hipocampo (malondialdeído, superóxido dismutase). Então observa que em todos esses estudos a administração dos probióticos melhorou a degeneração da expressão cortical, na inflamação e melhorou o desempenho nos testes cognitivos<sup>10</sup>.

Prebiótico é definido como “um substrato que é utilizado seletivamente pelos microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde”. Uma dieta típica de prebióticos inclui insulina, fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, amido resistente e fibra solúvel. As propriedades dos prebióticos para a saúde incluem benefícios para o trato gastrointestinal, como inibição de patógenos e estimulação imunológica e aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), benefícios para o metabolismo cardíaco, redução dos níveis de lipídios no sangue, benefícios para a saúde mental e melhora a cognição<sup>12</sup>.

Um estudo de intervenção analisou os efeitos de alimentos funcionais ou prebióticos nos animais com DA. O animal que recebeu Fruto-oligossacarídeos de *Morinda officinalis* por 4 semanas apresentou redução da apoptose neuronal e deposição de amiloide, teste de aprendizagem espacial aprimoradas e estresse oxidativo aprimorado. Então o uso de fruto-oligossacarídeo se mostrou eficaz na prevenção dos avanços cognitivos e melhora na deposição de amiloide<sup>10</sup>.

A dieta também pode afetar a composição da microbiota intestinal. Dietas caracterizadas por alta ingestão de frutas e vegetais e um consumo baixo ou nulo de carne estão associadas a uma abundância maior de *Prevotella* do que de organismos *Bacteroides*. Bactérias do gênero *Prevotella* são conhecidas por expressar genes que controlam a celulose e a hidrólise da xilana, enquanto as bactérias *Bacteroides* são enriquecidas com genes necessários para quebrar os aminoácidos. Além disso, mudanças na ingestão de nutrientes específicos, como ácidos graxos, carboidratos, micronutrientes, prebióticos e probióticos, afetam a microbiota intestinal, mas também podem modular a expressão de genes e proteínas especificamente presentes no fígado, tecido adiposo, intestino, músculo e células<sup>5</sup>.



Por meio da dieta com a ingestão de fenóis naturais, presentes em alimentos derivados de plantas, como chá verde, especiarias, azeite de oliva extra virgem e ervas aromáticas, ocorre a redução da agregação amiloide, componentes fenólicos do azeite de oliva extra virgem, mostraram promover a depuração de A $\beta$  e a autofagia, bem como a inibição da agregação de TAU e neuroinflamação. Estudos realizados *in vitro* mostrou que o componente galato de epigallocatequina, presente principalmente no chá verde apresenta ação neuroprotetora contra a toxicidade de A $\beta$ . Ele inibe a fibrilogênese de A $\beta$  e  $\alpha$ -sinucleína, bem como a maturação de fibrilas de A $\beta$  e  $\alpha$ -sinucleína em agregados tóxicos maiores. Por esse motivo, eles podem ter efeitos preventivos contra a DA. Especiarias, alimentos derivados de plantas e ervas aromáticas mostraram inibir a agregação de proteínas amilóides e a subsequente formação de placas, seus produtos metabólicos podem modular a composição da microbiota intestinal exercendo efeitos semelhantes dos prebióticos, inibindo bactérias patogênicas e estimulando o crescimento de bactérias benéficas<sup>5</sup>.

## CONCLUSÕES E PROPOSTAS

Observou que a evolução da DA está relacionada com a redução da diversidade de microrganismos comensais que habitam a TGI e isso provoca o desequilíbrio da microbiota, denominado disbiose. Esse desequilíbrio favorece o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, compromete as vias de comunicação do eixo-intestino-cérebro isso acresce a neuroinflamação e contribui para o processo de neurodegeneração. Contudo notou que alguns tipos de dieta, uso de probióticos e prebióticos auxiliam a restabelecer a microbiota intestinal do paciente com Alzheimer e ajuda a retardar os sintomas da doença.

Portanto, pesquisas com intervenções nutricionais associadas ao uso de probióticos, prebióticos e diferentes tipos de dietas, mostram benefícios e podem melhorar a inflamação intestinal e disbiose, como também estimular uma modulação positiva do eixo intestino-cérebro, reduzir a neuroinflamação e retardar ou regredir deficiências cognitivas associadas à DA. Esses achados fornecem evidências de compostos e nutrientes com potencial viável para a prevenção e possíveis tratamentos da DA.

## REFERÊNCIAS

1. Vo Van Giau, Si Ying Wu, Angelo Jamerlan, Seong Soo A. Um, SangYun Kim e John Hulme. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. 2018 November 14; 1-18.
2. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper E. A microbiota intestinal e sua relação com as doenças mentais através do eixo microbiota-intestino-cérebro. 2017; vol. 4 , 52-58.
3. Serenikil A; Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. 2008;30(1 Supl): 1-17.
4. Sofka, D. C. K; Carneiro, R. F. C.; Pietrovski, E. F. Novas drogas em testes clínicos para o tratamento do mal de Alzheimer.
5. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016 Oct;74(10):624-34.
6. Grinberg, L. T., Rüb, U., Ferretti, R. E., Nitrini, R., Farfel, J. M., Polichiso, L., Gierga, K., Jacob-Filho, W., Heinsen, H., & Brazilian Brain Bank Study Group (2009). The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset?. *Neuropathology and applineurobiology*, 35(4), 406–416.
7. Barbosa, R., & Vieira-Coelho, M. A. (2020). Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. *Nutrition reviews*, 78(6), 437–450.
8. Krüger, J. F., Hillesheim, E., Pereira, A., Camargo, C. Q., & Rabito, E. I. (2021). Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*, 79(2), 160–170.
9. Ekundayo, T. C., Olasehinde, T. A., Okaiyeto, K., & Okoh, A. I. (2021). Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Frontiers in neuroscience*, 15, 648484.
10. Ticinesi, A., Tana, C., Nouvenne, A., Prati, B., Lauretani, F., & Meschi, T. (2018). Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clinical interventions in aging*, 13, 1497–1511.
11. Douberis, M., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Polyzos, S. A., Papaefthymiou, A., Katsinelos, P., & Kountouras, J. (2021). Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement. *The International journal of neuroscience*, 131(3), 289–301.
12. Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 43(3), 293–305.

## CAPÍTULO 3

# ADESÃO A PREVENÇÃO DE SÍFILIS CONGÊNITA POR MEIO DO TRATAMENTO ADEQUADO NO TERRITÓRIO BRASILEIRO: UMA NOVA VISÃO SOBRE INTERVENÇÕES POR MEIO DO ESTUDO ECOLÓGICO

*Data de submissão: 09/05/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Alexandra Weber Lamela**

UNINOVE - Universidade Nove de Julho  
Guarulhos - São Paulo  
<http://lattes.cnpq.br/9808325408389579>

### **Livia Travessa Chambó**

UNIMAR - Universidade de Marília  
Marília - São Paulo  
<https://lattes.cnpq.br/0469865313896424>

### **Larissa Maia Chacon**

UnP - Universidade Potiguar  
Natal - Rio Grande do Norte  
<https://lattes.cnpq.br/5056056115804266>

### **Beatriz Gomes do Nascimento Fazoli**

UMC - Universidade de Mogi das Cruzes  
Mogi das Cruzes - São Paulo  
<https://lattes.cnpq.br/8975837899709674>

### **Marjorie Correia de Andrade**

UnP - Universidade Potiguar  
Natal - Rio Grande do Norte  
<https://orcid.org/0000-0001-6032-1891>

**RESUMO:** A sífilis congênita, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é um grave problema de saúde pública. Transmitida ao feto durante a gestação, pode gerar danos graves se não houver o tratamento adequado. Embora evitável e tratável, muitas vezes o tratamento não é seguido conforme recomendado. Entre 2017 e 2022, o Brasil registrou mais de 400.000 casos de sífilis gestacional, resultando em mais de 150.000 casos de sífilis congênita. Assim, é necessário melhorar a adesão ao tratamento para prevenir a transmissão vertical. **OBJETIVO:** Analisar as adesões ao tratamento da sífilis gestacional como forma de prevenir à sífilis congênita. **METODOLOGIA:** O estudo utilizou dados do Boletim Epidemiológico Sífilis de 2018 a 2023 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde. Adotou uma abordagem metodológica ecológica transversal, analisando informações de mulheres grávidas com sífilis, incluindo idade, escolaridade, raça/cor, realização adequada do pré-natal, período do diagnóstico da sífilis materna, esquema de tratamento e abrangeu todas as regiões e unidades federativas do Brasil. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No período analisado o Brasil registrou 154.573 casos

de sífilis congênita e 402.292 casos de sífilis gestacional. Em 2022, foram notificados 26.468 casos, principalmente no Sudeste e Nordeste. A intervenção dos serviços de saúde é crucial para prevenir complicações e reduzir a transmissão vertical. O pré-natal desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce e tratamento com penicilina, o único medicamento seguro para gestantes, pois o uso de outros antibióticos é contraindicado, representando riscos à saúde materna e fetal. **CONCLUSÃO:** A associação entre baixa escolaridade, tratamento materno inadequado, atraso na antibioticoterapia, falta temporária de penicilina e ausência de pré-natal agravam esse cenário. A intervenção dos serviços de saúde é essencial para prevenir a sífilis congênita e reduzir a transmissão vertical. Além disso, a escolha adequada de medicamentos para gestantes é fundamental para um tratamento eficaz e seguro.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sífilis; Sífilis Congênita; Tratamento; Adesão; Doenças Transmissíveis.

### ADHERENCE TO THE PREVENTION OF CONGENITAL SYPHILIS THROUGH APPROPRIATE TREATMENT IN BRAZILIAN TERRITORY: A NEW VIEW ON INTERVENTIONS THROUGH ECOLOGICAL STUDY

**ABSTRACT:** **INTRODUCTION:** Congenital syphilis, caused by the bacterium *Treponema pallidum*, is a serious public health problem. Transmitted to the fetus during pregnancy, it can cause serious damage if not treated properly. Although preventable and treatable, treatment is often not followed as recommended. Between 2017 and 2022, Brazil recorded more than 400.000 cases of gestational syphilis, resulting in more than 150.000 cases of congenital syphilis. Therefore, it is necessary to improve adherence to treatment to prevent vertical transmission. **OBJECTIVE:** To analyze adherence to treatment for gestational syphilis as a means of preventing congenital syphilis. **METHOD:** adequate prenatal care, period of maternal syphilis diagnosis, treatment schedule and covered all regions and federative units of Brazil. **RESULTS AND DISCUSSION:** In the period analyzed, Brazil recorded 154.573 cases of congenital syphilis and 402.292 cases of gestational syphilis. In 2022, 26.468 cases were reported, mainly in the Southeast and Northeast. Intervention by health services is crucial to prevent complications and reduce vertical transmission. Prenatal care plays a fundamental role in early diagnosis and treatment with penicillin, the only safe medicine for pregnant women, as the use of other antibiotics is contraindicated, posing risks to maternal and fetal health. **CONCLUSION:** The association between low education, inadequate maternal treatment, delay in antibiotic therapy, temporary lack of penicillin and lack of prenatal care aggravate this scenario. Intervention by health services is essential to prevent congenital syphilis and reduce vertical transmission. Furthermore, the appropriate choice of medication for pregnant women is essential for effective and safe treatment.

**KEYWORDS:** Syphilis; Congenital syphilis; Treatment; Adherence; Communicable Diseases.

## INTRODUÇÃO

A sífilis congênita é considerada um problema significativo para a saúde pública, compilando cerca de um milhão de casos de gestações por ano no mundo inteiro. É uma doença infecto contagiosa, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, adquirida e transmitida pela mãe com sífilis, não tratada ou tratada de maneira não adequada durante a gestação, para o feto ainda no útero, por via transplacentária, com grande potencial de causar sérias consequências em ambos. Todavia, apesar de se tratar de uma doença evitável, de fácil diagnóstico e de possuir tratamento adequado, em que se aderido corretamente, demonstra grande eficiência, reduzindo a transmissão vertical em até 97% dos casos, as notificações continuam aumentando diariamente. Desta maneira é retratado que independente das diversas estratégias mundiais adotadas para erradicar a enfermidade, avaliando no âmbito nacional, principalmente com a facilidade ao acesso do tratamento na rede pública de saúde, os casos continuam a crescer, enfatizando que a questão central é a falta de adesão total ou correta pelas pacientes.

O tratamento preciso para evitar a sífilis congênita é o uso de benzilpenicilina benzatina, devendo ser iniciado até 30 dias antes do parto, com o seu término antes do mesmo, respeitando o intervalo recomendado e de acordo com o estágio clínico da infecção. Entretanto, analisando os dados de 2022, o esquema terapêutico foi prescrito inadequadamente ou não realizado em 81,0% das gestantes com sífilis, perdendo a oportunidade de evitar a transmissão vertical. De 402.292 casos de sífilis gestacional, entre 2017 a 2022, chega-se ao dado de 154.573 casos de sífilis congênita, em que somente 7.869 foram os casos notificados com o esquema de tratamento materno adequado, independente da realização do pré-natal, demonstrando apropriada adesão. Este valor vai contra os 81.403 casos inadequados e 44.929 casos não realizados. Desta maneira, evidencia-se que a incidência na adesão ao tratamento da sífilis gestacional está defasada.

O objetivo deste estudo é demonstrar de maneira clara e objetiva uma correlação de dados sobre a adesão ao tratamento da sífilis gestacional no território Brasileiro nos últimos 5 anos, com o propósito de evidenciar a importância na prevenção da sífilis congênita por meio do tratamento correto.

## MÉTODO

A abordagem metodológica utilizada foi do tipo ecológico transversal, de abrangência nacional, com dados secundários extraídos do “Boletim Epidemiológico Sífilis”, referente a cada ano de construção, sendo estes 2018 a 2023, enfatizando o elaborado no ano de 2023, realizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, administrado pelo Ministério da Saúde. O período utilizado foi de cinco anos, sendo estes de 2017 a outubro de 2022.

O estudo abrangeu 5 regiões brasileiras listados em uma planilha de Excel onde foram acrescentados alguns indicadores (obtidos no boletim epidemiológico de 2023): Mulheres gestantes com sífilis, com idades entre 10 e 40 anos ou mais, considerando diferentes níveis de escolaridade, desde analfabetas até aquelas com ensino superior, incluindo os casos de escolaridade completa e incompleta em cada nível (ensino fundamental, médio e superior). Foram também consideradas a raça/cor (branca, preta, amarela, parda e indígena), a realização adequada do pré-natal, o período do diagnóstico da sífilis materna e se o esquema de tratamento materno foi adequado, inadequado ou não realizado. Além disso, foram analisadas as unidades federativas (UF).

Após a formatação da planilha no Excel conforme as normas da ABNT, o documento foi exportado para o Microsoft Word, onde recebeu uma estilização adequada de acordo com as mesmas diretrizes. Neste formato, a planilha demonstra de maneira clara e organizada os comparativos utilizados para a formatação da pesquisa, permitindo uma fácil comparação entre as variáveis estudadas. Essa abordagem não apenas atende aos requisitos de formatação da ABNT, mas também facilita a compreensão e a análise dos dados apresentados.

## RESULTADOS

Dos 402.292 casos de sífilis gestacional no período de 2017 a 2022, nas 5 regiões do território brasileiro, foram registrados 154.573 casos de sífilis congênita notificados, visto resultados encontrados no “Boletim Epidemiológico Sífilis” de 2023, realizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação, administrado pelo Ministério da Saúde.

Diante dos dados expostos, foi analisado que em 2022, houve 26.468 casos de sífilis congênita notificados no Brasil, demonstrando a região Sudeste liderando a pesquisa com 43,8%, seguida pela região Nordeste com 27,6%, região Sul com 13,2%, região Norte com 9,1% e região Centro-Oeste com 6,3%. A taxa de incidência por 1000 nascidos vivos foi de 10,3 casos, em que a região Sudeste rege com 11,8 e região Nordeste com 10,3 enquanto as regiões Sul, Norte e Centro-Oeste apresentaram taxas inferiores à média nacional, com 9,7, 8,4 e 7,4 casos, respectivamente. Em resumo, Sudeste e Nordeste são as regiões mais afetadas pela sífilis congênita no país. (Tabelas 2 e 3).

Região	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Brasil	49862	63440	64637	66151	75168	83034
Norte	4760	5740	6141	6155	8050	8759
Nordeste	9227	14871	14441	14106	16846	17025
Sudeste	23885	28508	29280	31041	33654	38355
Sul	8018	9326	9591	9552	10829	12150
Centro-Oeste	3972	4995	5184	5297	5789	6745

Tabela 1- Casos de gestantes com sífilis segundo UF por ano de diagnóstico. Brasil, 2017-2022

Fonte: Perfil Epidemiológico Sífilis, 2023

Região	2017		2018		2019	
	n	tx	n	tx	n	tx
Brasil	25367	8,7	26850	9,1	25386	8,9
Norte	2206	7,1	2250	7,0	2243	7,2
Nordeste	7059	8,6	7974	9,5	7094	8,8
Sudeste	11076	9,6	11571	10,1	11336	10,3
Sul	3598	9,0	3563	9,0	3288	8,5
Centro-Oeste	1428	5,8	1492	6,1	1425	5,9

Tabela 2- Casos notificados de sífilis congênita em menores de 1 ano segundo UF. Brasil, 2017-2019

Fonte: Perfil Epidemiológico Sífilis, 2023

Região	2020		2021		2022	
	n	tx	n	tx	n	tx
Brasil	23436	8,6	27066	10,1	26468	10,3
Norte	1781	5,9	2283	7,4	2418	8,4
Nordeste	6783	8,8	8048	10,5	7315	10,3
Sudeste	10525	10,0	11892	11,8	11581	11,8
Sul	3098	8,3	3545	9,8	3497	9,7
Centro-Oeste	1249	5,4	1298	5,7	1657	7,4

Tabela 3- Casos notificados de sífilis congênita em menores de 1 ano segundo UF. Brasil, 2021-2022

Fonte: Perfil Epidemiológico Sífilis, 2023

Analisando os casos notificados de sífilis congênita segundo características maternas por ano de diagnóstico no Brasil, foi demonstrado que a maior quantidade de casos foi externada na faixa etária dos 20 aos 29 anos (86.379), na escolaridade com o ensino fundamental incompleto, constando somente a 5ª a 8ª série completa (30.411), na raça/cor parda (89.997), na realização do pré-natal (126.788) e no diagnóstico da sífilis durante o pré-natal (89.642). (Tabelas 4 e 5).

<b>Faixa etária mãe</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
10 a 14 anos	224	237	196	162	204	183
15 a 19 anos	6105	6290	5609	4911	5273	4840
20 a 29 anos	13545	14385	13994	13202	15668	15585
30 a 39 anos	4472	4801	4465	4084	4645	4678
40 anos ou mais	465	493	464	509	527	532
<b>Escolaridade da mãe</b>						
Analfabeto	133	147	132	127	114	142
1ª à 4ª série incompleta	1170	1120	956	723	831	756
4ª série completa	760	764	728	597	694	612
5ª à 8ª série completa	5851	5914	5225	4315	4852	4264
Fundamental completo	2806	2867	2627	2436	2659	2360
Médio incompleto	3412	3492	3342	2990	3517	3620
Médio completo	4020	4568	4626	4269	5604	5854
Superior incompleto	259	301	320	274	306	327
Superior completo	231	248	255	239	267	326
<b>Raça/Cor da mãe</b>						
Branca	6321	6248	5968	5368	6103	6378
Preta	2341	2422	2320	2044	2340	2267
Amarela	94	99	91	74	98	83
Parda	14392	15591	14783	13664	16129	15438
Indígena	76	72	71	47	61	72

Tabela 4- Casos de sífilis congênita segundo características maternas por ano de diagnóstico. Brasil, 2017-2022

Fonte: Perfil Epidemiológico Sífilis, 2023

<b>Realização do pré-natal</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
Sim	20733	21934	21050	18868	22359	21844
Não	3315	3592	3068	2964	3079	3334
<b>Diagnóstico de sífilis materna</b>						
Durante o pré-natal	14638	15435	14834	12778	15497	15863
No momento do parto /curetagem	7936	8533	8042	7975	8556	7873
Após o parto	1657	1510	1282	1318	1488	1468
Não realizado	154	197	179	168	204	195
<b>Esquema de tratamento materno</b>						
Adequado	1020	1356	1391	1090	1440	1572
Inadequado	14616	14791	13417	11941	13515	13123
Não realizado	6660	7123	7143	7173	8515	8315

Tabela 5- Casos de sífilis congênita segundo características maternas por ano de diagnóstico. Brasil, 2017-2022

Fonte: Perfil Epidemiológico Sífilis, 2023



Sendo a antibioticoterapia o meio correto para tratar a enfermidade, e visto que só há um medicamento comprovado no tratamento de sífilis gestacional, torna-se fundamental a administração correta para as gestantes de penicilina na dose indicada. Nos casos de alergia medicamentosa ao composto, indica-se a dessensibilização, em ambiente monitorado. O estolato de eritromicina, doxiciclina ou tetraciclina são contraindicados nos casos de sífilis gestacional, não impedindo a verticalização da doença.

Sobre o tratamento secundário para a sífilis tardia, principalmente em casos de alergia comprovada a penicilina, encontra-se no mercado as três medicações citadas acima, em que houve uma comparação do custo de tratamento entre o estolato de eritromicina 500 mg e a doxiciclina 100 mg, sendo considerado 30 dias de tratamento para os 2 medicamentos, demonstrando um impacto orçamentário importante. Todavia, torna-se importante ressaltar que este impacto não inclui a sífilis gestacional, visto que estes medicamentos são contraindicados. (Tabelas 6,7 e 8).

<b>Estágio Clínico</b>	<b>Esquema Terapêutico</b>
Sífilis recente (< 1 ano de evolução): Sífilis primária, secundária e latente recente	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhões em cada glúteo)
Sífilis tardia (> 1 ano de evolução): Sífilis latente tardia com duração indeterminada e sífilis tardia	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas. Dose total; 7,2 milhões UI, IM (Se alguma dose for perdida ou houver um intervalo de tempo > 8 dias, o regime completo deve ser reiniciado)
Neurossífilis	Penicilina G cristalina 4 milhões de UI, IV, administrada a cada 4 horas, por 10-14 dias

Tabela 6 - Tratamento correto para sífilis gestacional.

Fonte: Ministério da Saúde.

A maior parte das gestantes triadas no pré-natal apresentaram-se assintomáticas e sem história de infecção ou tratamento. Dessa forma, são classificadas como estando na fase latente indeterminada da doença, cujo tratamento deve ser semelhante ao da sífilis latente tardia. Caso contrário como sífilis latente recente.

<b>Medicamento</b>	<b>Posologia</b>	<b>Comprimidos por dia</b>	<b>Comprimidos para 30 dias de tratamento</b>
Estolato de eritromicina comprimido 500 mg	500 mg, via oral, de 6 em 6 horas por 30 dias	4	120
Doxiciclina comprimido 100 mg	100 mg, via oral, de 12 em 12 horas, por 30 dias	2	60

Tabela 7 - Número de comprimidos por tratamento de sífilis tardia em pacientes com alergia a penicilina.

Fonte: Relatório de recomendações CONITEC – Doxiciclina para tratamento da Sífilis.

Medicamento	Preço Comprimido	Comprimidos para 30 dias de tratamento	Custo Tratamento
Estolato de eritromicina comprimido 500 mg	0,3983	120	R\$ 47,80
Doxiciclina comprimido 100 mg	0,1046	60	R\$ 6,28

Tabela 8 - Custos do tratamento com os medicamentos Estolato de eritromicina e Doxiciclina.

Fonte: Relatório de recomendação CONITEC – Doxiciclina para tratamento da Sífilis.

## DISCUSSÃO

Vista a situação atual do Brasil frente ao aumento da incidência de sífilis congênita é importante destacar que a sífilis materna traz como inferência a ascensão dos números, interferindo na qualidade dos serviços de saúde, pois torna-se um evento condutor. Em 2022 foram notificados 26.468 casos de sífilis congênita sendo a região Sudeste a mais afetada com 43,8%, em seguida a região Nordeste com 27,6%, região Sul com 13,2%, região Norte com 9,1% e região Centro-Oeste com 6,3%. Dentre esses dados observou-se uma taxa de incidência de 10,3 casos em 1000 nascidos vivos no Brasil, liderando novamente em primeiro e segundo lugar, sequencialmente, região Sudeste com 11,8 casos e região Nordeste com 10,3 casos. As regiões Sul com 9,7 casos, região Norte com 8,4 casos e região Centro-Oeste com 7,4 casos, mesmo elevados, apresentaram taxas abaixo da taxa nacional. Portanto, nota-se que as regiões Sudeste e Nordeste são as mais afetadas atualmente no território brasileiro.

Determinados fatores contribuíram para arrazoar o aumento progressivo do número de casos de sífilis congênita, estes encontrados no dia a dia da saúde pública como a evolução do sistema de vigilância, aumento da cobertura de testagens, principalmente dos testes rápidos, o desprovimento a nível mundial da penicilina, trazendo também uma resistência à administração desta medicação nas unidades de saúde, a redução no uso de preservativos e a desinformação sobre os riscos maternos fetais. Desta maneira, nota-se que o dado mais importante a ser discutido é a capacidade de intervenção dos serviços de saúde como Unidades Básicas de Saúde e serviços de vigilância, para que em conjunto e em suas totalidades possam gerar promoção à saúde, qualidade de vida e prevenção ou precaução de complicações, reduzindo o encaminhamento aos hospitais, ofertando o melhor serviço as gestantes e conseqüentemente reduzindo a transmissão vertical, melhorando a adesão ao tratamento e o sistema de identificação e notificação dos casos.

Apesar da disponibilidade de um tratamento eficaz, a adesão ao mesmo durante a gestação, enfrenta desafios significativos. Ao observar algumas características maternas em busca de possíveis fatores relacionados à não adesão ao tratamento, nota-se um padrão repetitivo. Este foi demonstrado nos casos de sífilis congênita segundo características maternas por ano de diagnóstico no Brasil em um comparativo de 2017 a 2022, totalizando 154.572 casos. A maior quantidade de casos foi manifestada na faixa

etária de 20 a 29 anos (86.379), com o ensino fundamental incompleto, contendo somente a 5ª a 8ª série completa (30.411), na raça/ cor sendo esta parda (89.997), na realização adequada do pré-natal (126.788) e no diagnóstico da sífilis durante o pré-natal (89.642). Desta maneira, nota-se que a não realização do pré-natal e o diagnóstico durante o pré-natal não influenciaram as notificações realizadas por meio do SINAM. Todavia, não foram suficientes para quebrar a cadeia de transmissão da doença. Fatores como a defasagem no nível acadêmico, influenciando na falta de compreensão sobre as consequências em não aderir o recurso terapêutico para si e para o feto, o tratamento materno inadequado ou não realizado, o atraso ou ausência no recebimento da 1ª dose da penicilina antes do parto, a falta temporária do medicamento correto para gestantes nas unidades básicas de saúde e a ausência do pré-natal foram lacunas importantes observadas.

É importante salientar o papel crucial que o pré-natal desempenha na prevenção e no tratamento da sífilis, pois é neste período que são realizados os exames para detectar a doença na gestante. Conforme as diretrizes do Ministério da Saúde é indicado realizar pelo menos dois exames de VDRL durante a gravidez. Este diagnóstico precoce viabiliza o início imediato do tratamento eficaz, fundamental para proteger a saúde tanto da mãe quanto do feto, sendo a penicilina benzatina a primeira opção para o tratamento da sífilis. Para gestantes com alergia à penicilina, esta mesma diretriz recomenda a dessensibilização da paciente em ambiente monitorado, sendo outras medicações contra indicadas durante este período, como o estolato de eritromicina, doxiciclina ou tetraciclina, devido ao seu potencial teratogênico e por não combaterem a transmissão vertical. No entanto, para pacientes não gestantes, estas outras medicações podem ser usadas como tratamento efetivo, na impossibilidade do uso da penicilina.

A aquisição dos medicamentos para infecções sexualmente transmissíveis é de incumbência dos estados e municípios, carecendo a estes demonstrarem as necessidades perante a epidemiologia regional a Comissão Intergestora Bipartite (CIB), para que haja um estudo e controle efetivo das doenças. Ao Ministério da Saúde cabe o registro, a normatização e a avaliação dos medicamentos disponíveis. Assim, torna-se necessário que o mesmo, após demonstrar o impacto no orçamento referente a medicação para sífilis, torne explícito que a economia orçamentária para o SUS, só se faz coerente em casos de sífilis não gestacional em que se pode ofertar a doxiciclina com um custo de 6,28 e o estolato de eritromicina com um custo de 47,80 para o tratamento completo, indo em contrapartida da penicilina, sendo seu custo maior. Desta maneira torna evidente que as Unidades Básicas de Saúde necessitam receber a informação de maneira correta, para não orientarem a medicação errônea, visto uma possível economia futura, e assim disseminando as informações apropriadas. Destaca-se também, uma necessidade de fiscalização maior sobre todas as etapas do trâmite entre os órgãos responsáveis, gerando uma nova demanda sólida sobre a carência medicamentosa no país. Esta que deve ser levada em consideração pelo MS, fazendo jus ao seu encargo e assim possibilitando novas soluções frente ao caso.

## CONCLUSÃO

A constatação da associação estatisticamente significativa entre a defasagem do nível da escolaridade, do tratamento materno inadequado ou não realizado, no atraso ou ausência da 1º dose da antibioticoterapia correta antes do parto, na falta temporária da penicilina nas unidades de saúde e a falta do pré-natal adequado, relacionado a sua alta incidência, permite enquadrar como relevante problema de saúde pública. Além disso, a análise de que a capacidade de intervenção dos serviços de saúde como Unidades Básicas de Saúde e serviços de vigilância e a parceria entre municípios, estados e Ministério da Saúde, em relação diretamente proporcional, consolida a importância de um novo olhar sobre a sífilis gestacional, promovendo a prevenção da sífilis congênita e assim reduzindo os casos de transmissão vertical. Caso isso fosse feito, a promoção à saúde e qualidade de vida seriam priorizadas, melhorando o acesso à saúde, bem como a prevenção, tratamento precoce, precaução de complicações relativas a esta comorbidade, sobretudo favorecendo as classes mais desfavorecidas, promovendo equidade. Conseqüentemente oferecendo um melhor serviço às gestantes, a comunidade e melhorando a adesão ao tratamento tanto da sífilis gestacional quanto na prevenção da sífilis congênita. A necessidade de um novo olhar sobre a doença e principalmente sobre o perfil de cada região e serviço de saúde se faz necessário para um melhor acesso à saúde no país e a diminuição das diferenças sociais no combate à verticalização da sífilis. Cria-se uma nova estratégia frente a redução do coeficiente de mortalidade nos recém nascidos e complicações irreversíveis, caso se façam presentes, da doença. Desta forma, incentiva-se a busca por estudos futuros que investiguem possíveis lacunas desde a assistência pré-natal até o pós-parto. Assim, salientando soluções para este problema de saúde pública nacional que é a verticalização de uma doença evitável.

## CONTRIBUIÇÕES

Marjorie Correia de Andrade participou da análise dos dados e revisão crítica com contribuição intelectual. Alexandra Weber Lamela, Beatriz Gomes do Nascimento Fazoli, Larissa Maia Chacon, Lívia Travessa Chambó participaram da concepção, redação, obtenção, análise e/ou interpretação dos dados e revisão crítica com contribuição intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## REFERÊNCIAS

ARAUJO, E. da C. et al. **Importância do pré-natal na prevenção da Sífilis Congênita**. Revista Paraense de Medicina, v. 20, n. 1, p. 47–51, 1 mar. 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>. Acesso em: 31 mar. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Fluxogramas para Manejo Clínico das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, DF, 2021. 69 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/fluxogramas-para-manejo-clinico-das-ist>. Acesso em: 31 mar. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/ Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota técnica n.14/2023. Dispõe sobre a atualização da recomendação do intervalo entre doses de Benzilpenicilina benzatina no tratamento de sífilis em gestantes**. MS, 2023.

DOMINGUES, R. M. S. M.; LEAL, M. do C. **Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 32, n. 6, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00082415>.

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA-EMESCAM. **Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local**. GIACOMIN, I. Vulnerabilidade social e sífilis congênita. Vitória, 2020. Disponível em: <https://emescam.br/wp-content/uploads/2021/02/09-11-Dissertacao-Final-Iria-Giacomin.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2024.

FALTA. **Falta de penicilina afeta pacientes no mundo - SBD-RESP**. Disponível em: <https://www.sbd-sp.org.br/geral/falta-de-penicilina-afeta-pacientes-no-mundo/>.

LAFETÁ, K. R. G. et al. **Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 19, n. 1, p. 63–74, mar. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Sífilis - Número Especial I Out.2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023/view>.

PAULA, M. A. et al. **Diagnóstico e tratamento da sífilis em gestantes nos serviços de Atenção Básica**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 27, n. 8, p. 3331–3340, ago. 2022.

PUCCINI, P. de T. et al. **Concepção de profissionais de saúde sobre o papel das unidades básicas nas redes de atenção do SUS/Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, n. 11, p. 2941–2952, nov. 2012.

RAMOS JR., A. **Persistência da sífilis como desafio para a saúde pública no Brasil: o caminho é fortalecer o SUS, em defesa da democracia e da vida**. Cadernos de Saúde Pública, v. 38, n. 5, 2022.

REBECA, P. et al. **O impacto do desabastecimento de penicilina no tratamento da sífilis: crise na relação entre uma doença antiga e um tratamento antigo, porém eficaz**. [S.l.: s.n.]. Disponível em: [https://caec.diadema.unifesp.br/images/01\\_07\\_-\\_Desabastecimento\\_de\\_Penicilina.pdf](https://caec.diadema.unifesp.br/images/01_07_-_Desabastecimento_de_Penicilina.pdf).

**Sífilis Congênita**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sifilis-congenita#:~:text=%C3%89%20uma%20doen%C3%A7a%20transmitida%20da>.

SOARES, R. et al. **Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal**. Revista de Saúde Pública, v. 47, n. 1, p. 147–57, 2013.

TORRES, P. M. A. et al. **Fatores associados ao tratamento inadequado da sífilis na gestação: revisão integrativa**. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 75, n. 6, 2022.

UpToDate. **Congenital syphilis: Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis?csi=e75f4ba7-cbea-45f3-8a9d-fecacf2983e1&source=contentShare>. Acesso em: 21 mar. 2024.

# ALZHEIMER – UMA REVISÃO ABRANGENTE SOBRE ETIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Julia Ramalho Teixeira**

Graduando do curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário  
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)  
<http://lattes.cnpq.br/4927593594487839>

### **Millene Cristina de Souza Ferreira**

Graduando do curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário  
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)  
<http://lattes.cnpq.br/4408552128814640>

### **Gisele Aparecida Fófano**

Professora da disciplina Metodologia  
Científica II no Centro Universitário  
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)  
<http://lattes.cnpq.br/7815127926159292>

em diferentes regiões do cérebro, além da degeneração neurofibrilar, devido à hiperfosforilação das proteínas Tau e a consequente incapacidade de executar suas funções, como manter a estrutura dos neurônios. Atualmente, o diagnóstico é feito por meio de testes neuropsiquiátricos, exames de imagem e monitoramento de biomarcadores específicos. Além disso, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo que estabelecem critérios diagnósticos da doença baseados nos sintomas apresentados pelo paciente e resultados de exames complementares. A investigação de abordagens terapêuticas é de extrema importância ao avaliar o perfil populacional crescente de idosos, fator de risco importante para o desenvolvimento da doença. Dessa forma, hoje os medicamentos aprovados têm como alvo a neurotransmissão colinérgica, uma vez que a transmissão colinérgica no cérebro é importante para manutenção da memória, aprendizado e atenção. Antagonistas dos receptores glutamatérgicos também são utilizados no tratamento objetivando reduzir a excitotoxicidade causada pelo excesso

**RESUMO:** A Doença de Alzheimer se configura como um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizada pelo dano cognitivo, que afeta diversas funções neurológicas do organismo. A patologia está associada à diversas causas e seu desenvolvimento não é completamente esclarecido. Entretanto, os estudos atuais refletem a relevância da formação de placas beta-amilóides e o processo de neuroinflamação e disfunção sináptica causado pelo depósito dessas

de transmissão glutamatérgica na doença. Entretanto, diversos outros mecanismos de tratamento não-medicamentoso estão sendo estudados e, alguns, já sendo utilizados em pacientes, como a imunoterapia, relevante para produção de anticorpos anti-amilóides e anti-tau que neutralizam as placas amilóides e se ligam às proteínas para evitar sua propagação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer, diagnóstico, tratamento.

## INTRODUÇÃO

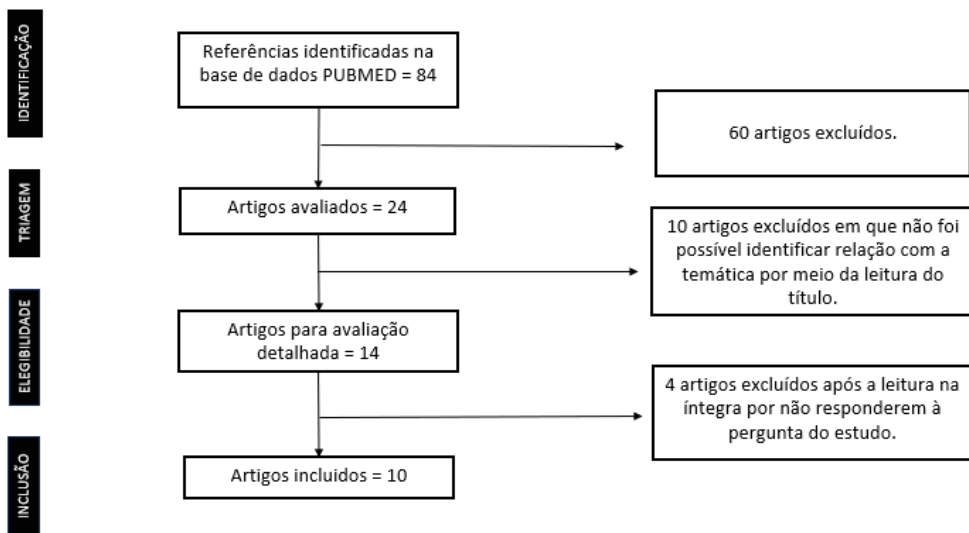
Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária, além de outros sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. A doença se instala quando há processamento inadequado de algumas proteínas do sistema nervoso central. A partir disso, surgem fragmentos de proteínas tóxicas dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles. Como consequência, ocorre perda progressiva de neurônios em certas regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem, raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato. O ambiente de cuidados primários se torna, muitas vezes, o ponto de entrada do paciente com a Doença de Alzheimer no sistema de saúde. Dessa forma, é necessário discutir sobre a sistematização da doença para padronizar uma abordagem adequada aos pacientes, aperfeiçoando a triagem e detecção de sinais e sintomas presentes, em conjunto com a correta indicação de exames complementares, favorecendo a detecção precoce da doença. (BRASIL. Ministério da Saúde; LISS et al, 2021)

A DA é uma das doenças neurodegenerativas mais distribuídas pela população, afetando cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que mais de 100 milhões de pessoas sejam diagnosticadas até 2050, sendo uma das principais causas de demência que acometem a população atual. Essa doença está associada a fatores genéticos e ambientais, mas o fator de risco mais proeminente é a idade, sendo, portanto, mais prevalente nos grupos mais velhos. Alguns dos sintomas mais comuns da doença incluem declínio da memória, mudança na personalidade, raciocínio dificultado, julgamento deficiente, distúrbios do sono e incapacidade de realizar tarefas diárias normais. Quando avança para estágios mais graves, pode causar sintomas como desnutrição, falência de múltiplos órgãos e até morte cerebral. É possível classificar a doença em esporádica e familiar, sendo que, a esporádica geralmente afeta pessoas acima de 65 anos e é frequentemente chamada de DA de início tardio, enquanto as formas familiares são influenciadas por fatores genéticos que envolvem uma mutação autossômica dominante e afetam pessoas entre 30-65 anos de idade, mencionado como DA de idade precoce. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN; 2021; MA, HONG, YANG, 2022).

A patogênese da doença está associada a vias complexas, incluindo metabolismo inadequado da proteína beta-amilóide, disfunção sináptica, deposição e fosforilação da proteína tau, além do envolvimento de vias inflamatórias e oxidativas. Atualmente, para diagnosticar a doença, é preciso de uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) de moléculas traçadoras e/ou da análise da proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR). A proteína tau 181 fosforilada pode ser usada como biomarcador confirmatório e prognóstico para doença. O tratamento sintomático com inibidores da colinesterase, antagonistas dos receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e terapia combinada são abordagens terapêuticas atualmente aprovadas para a DA. Portanto, o presente estudo objetiva reunir informações, mediante análise de estudos recentes, entender aspectos pertinentes à doença de Alzheimer, sobretudo a etiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagens terapêuticas (KHAN; BARVE; KUMAR; 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN; 2021).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura onde realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Os descritores utilizados foram: Alzheimer's disease, etiology, diagnosis e management. Foram encontrados 84 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos, classificados como artigos de revisão e meta-análises. Artigos pagos e com data de publicação em data superior aos últimos cinco anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.



Fluxograma 1 – Seleção de artigos

Fonte: De autoria própria, 2024.



## ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A doença de Alzheimer é uma das causas mais comuns de demência. Atualmente, ela afeta aproximadamente 40 milhões de pessoas em todo o mundo. Especula-se que esse número aumente progressivamente devido ao envelhecimento da população, podendo afetar até 115 milhões de pessoas até 2050. O fator de risco mais importante para o aparecimento da doença é o envelhecimento, já que é um processo que ocorre em múltiplos órgãos e possui grande influência nos sistemas celulares, na perda de sinapses e aumento dos ventrículos em áreas específicas do cérebro. Além disso, fatores genéticos e ambientais, como poluição do ar, desnutrição, metais e infecções desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença, já que podem induzir o estresse oxidativo, neuroinflamação e neurodegeneração. A obesidade e a diabetes também são considerados fatores de risco relevantes da doença, por terem relação com a diminuição do suprimento sanguíneo cerebral e consequente inflamação e isquemia cerebral. A ausência de vascularização no cérebro influencia na perda de memória, decorrente da redução da plasticidade sináptica e da neurogênese prejudicada. (BREIJYEH; KARAMAN, 2020; ATHA; BALUSHI; KHAN; 2021; MA; HONG; YANG, 2022).

Esta doença é estudada por cientistas e pesquisadores ao longo de anos e, em virtude de sua complexidade, sua patogênese é pouco esclarecida. Entretanto, a teoria atual mais aceita envolve a hipótese amilóide, que sugere o acúmulo de proteínas beta amilóides no cérebro, levando à toxicidade neuronal no sistema nervoso central. Estas proteínas, uma vez depositadas no cérebro, são reconhecidas como material estranho e desencadeiam uma resposta inflamatória e imunológica cerebral podendo, eventualmente, levar a morte celular e neurodegeneração. A proteína precursora amilóide (APP) desempenha função importante no desenvolvimento do cérebro, da memória e na plasticidade sináptica. Ela atua protegendo os neurônios, modulando as interações entre as células e, portanto, regulando a plasticidade sináptica. Os fragmentos (monômeros) das proteínas beta amilóides se agregam em oligômeros e formam placas amilóides que, por sua vez, invadem a membrana do neurônio afetando negativamente as sinapses cerebrais, responsáveis pela neuroplasticidade do cérebro e pela propagação de um impulso nervoso pela rede neuronal cerebral. A resposta do organismo ao estresse causado pelo excesso dessas placas aumenta a taxa de síntese proteica neuronal levando ao acúmulo de subprodutos, como o fosfato. A concentração excessiva de fosfatos promove fosforilação da APP, resultando em uma produção ainda maior de proteínas beta-amilóides. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; MA; HONG; YANG, 2022).

Além disso, o sistema colinérgico tem papel fundamental na função cognitiva. A acetilcolina, principal neurotransmissor desse sistema, influencia na manutenção da consciência, sendo importante para aprendizagem, memória, sono e vigília. A degeneração do sistema colinérgico é um dos mecanismos fisiopatológicos presentes na DA, evidenciado

por níveis reduzidos desse neurotransmissor na fenda sináptica dos pacientes, se tornando fator contribuinte para o desencadeamento de sintomas neurodegenerativos. A acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação de acetilcolina, pode se acumular na fenda sináptica e contribuir para redução da acetilcolina no cérebro. A partir disso, uma das formas de tratamento sintomático da patologia inclui medicamentos que atuam inibindo a ação dessa enzima. (MA; HONG; YANG, 2022; BITTNER et al, 2023; KHAN; KHATIK; DATUSALIA, 2023)

Outras hipóteses dissertam sobre a degeneração neurofibrilar, disfunção sináptica e desequilíbrio dos neurotransmissores. Existem proteínas neuronais microtubulares, denominadas proteínas Tau, que estão envolvidas na polimerização e estabilização da montagem de microtúbulos que mantém a integridade do citoesqueleto, uma rede de filamento de proteínas que cruzam o citosol das células e as auxiliam a realizar suas funções. A hiperfosforilação dessas proteínas forma emaranhados neurofibrilares (NTFs) que se depositam no citosol celular, impedem a manutenção da estrutura do neurônio devido à diminuição da afinidade das proteínas pelos microtúbulos. Além disso, a deposição desses emaranhados no citosol celular afeta a transmissão sináptica e transdução de sinais celulares, contribuindo para ausência da resposta do sistema nervoso correspondente aos impulsos nervosos e execução da função que ele transmitia. Esse dano progressivo à transmissão sináptica contribui para degeneração gradual das células do cérebro e causa comprometimento da memória (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; MA, HONG; YANG, 2022).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo para estabelecer critérios de diagnóstico clínico para a DA que incluem: (1) provável doença de Alzheimer, que pode ser diagnosticada por demência confirmada por testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória, atividade diária prejudicada, déficits em 2 ou mais áreas da cognição, além de outros sintomas como afasia (comprometimento da linguagem), apraxia (alteração motora), agnosia (perda de percepção) que podem começar entre os 40 e 90 anos de idade, na ausência de outra doença sistêmica ou cerebral que justifique o quadro, (2) possível Doença de Alzheimer, em que existe a síndrome demencial sem causa aparente, mas com variações na forma de início, apresentação e curso que podem ser explicadas por outra doença, (3) Doença de Alzheimer definitiva, confirmada histopatologicamente por biópsia ou autópsia e (4) a improvável Doença de Alzheimer, caracterizada por início súbito de sinais neurológicos, focais, distúrbios de marcha, crises convulsivas precoces que podem ser explicadas por outra doença (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Atualmente o diagnóstico e prognóstico da DA é baseado em testes neuropsicológicos, além de neuroimagem e monitoramento de biomarcadores aceitos. Por exemplo, a análise da concentração de peptídeos amiloide  $\beta$  e proteínas tau totais e hiperfosforiladas no líquido cefalorraquidiano (LCR), apesar de ser um procedimento invasivo e algumas vezes intoleráveis ou inviáveis para pacientes idosos, é um dos métodos mais utilizados para detecção da doença. Oligômeros amilóides acumulados em placas senis, também indicadores da DA, podem ser visualizados com tomografia por emissão de pósitrons (PET). Métodos de imagem não invasivos, como PET com fluodesoxiglicose fornece informações sobre o metabolismo cerebral e pode ter uma importante utilidade clínica, principalmente para acompanhamento dos estágios da doença. A ressonância magnética dos cérebros dos pacientes evidencia encolhimento das regiões do hipocampo e do córtex entorrinal, responsáveis, principalmente, pela formação, organização e armazenamento de memórias, principalmente durante o sono. (TIWARI et al, 2019; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021).

A tomografia por emissão de pósitrons e a análise do LCR revelaram que alterações patológicas iniciam cerca de duas décadas antes do aparecimento dos sintomas. Portanto, o diagnóstico no início dos sintomas pode não ser tão vantajoso, visto que o comprometimento cognitivo e as alterações patológicas já estariam em estágios mais elevados. Sendo assim, a detecção precoce da doença é fundamental para permitir um melhor planejamento para cuidados e compreensão dos sintomas do paciente, melhorando seu prognóstico e tratamento, além de melhorar a qualidade de vida dos cuidadores. Isso pode acontecer por meio do uso de biomarcadores do LCR e do sangue, como o peptídeo A $\beta$ 42, concentração da proteína tau fosforilada, ativação glial, entre outros. O sublimar de A $\beta$ 42 do LCR foi previsto por níveis basais mais elevados dos marcadores do processamento da APP, revelando que a presença dessas proteínas indica eventos fisiopatológicos precoces para anormalidade. Entretanto, por se tratar de exames invasivos, com custo elevado, acesso restrito e possíveis efeitos colaterais, um número limitado de pacientes são testados com esses biomarcadores (KHAN; BARVE; KUMAR; 2020; VEITCH et al, 2022)

A doença pode ser dividida em 4 fases, sendo elas: (1) pré-clínica ou pré-sintomática, caracterizada por leve perda de memória e alterações patológicas precoces no córtex e hipocampo, sem comprometimento funcional nas atividades diárias, (2) estágio leve ou inicial, caracterizada pela aparição de sintomas que podem atrapalhar nas atividades diárias, como perda de memória e concentração, desorientação e mudanças no humor, (3) estágio moderado que reflete o acometimento da doença pelo córtex cerebral, resultando em aumento da perda de memória, perda de controle de impulsos, dificuldade na linguagem, envolvendo leitura, escrita e fala e (4) DA grave ou estágio tardio, que envolve o acúmulo grave de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, ocasionando um comprometimento funcional e cognitivo progressivo que pode levar a incapacidade do paciente para atividades básicas e fisiológicas, como engolir e urinar (BREIJEH; KARAMAN, 2020)

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

As expectativas para o aumento do número de pessoas diagnosticadas com Doença de Alzheimer tornam a orientação terapêutica da doença necessária, uma vez que a doença é complexa e não tem cura, já que o tratamento visa aliviar os sintomas, mas não alteram o progresso da doença subjacente. A DA é um distúrbio heterogêneo, com elevada variação de biomarcadores e testes cognitivos que podem confundir a compreensão da progressão e do tratamento da doença. Ao compreender sua patogênese, o desenvolvimento de inibidores não tóxicos e estáveis da síntese da proteína beta amiloide é essencial e, atualmente, se trata de um desafio importante para os pesquisadores. Além disso, danos e perdas neuronais são causas relevantes de disfunção cognitiva na DA. Sendo assim, preservar as sinapses existentes e evitar a perda neuronal é fundamental para cognição dos pacientes (MA; HONG; YANG, 2022; VEITCH et al, 2022)

Medicamentos que têm como alvo a neurotransmissão colinérgica ou glutamatérgica são tratamentos atualmente disponíveis para DA. Alguns processos fisiológicos da doença destroem células produtoras de acetilcolina, reduzindo a transmissão colinérgica no cérebro. Os inibidores da acetilcolinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, podem melhorar a cognição do paciente, mas são eficazes somente na DA leve a moderada. Eles atuam bloqueando as enzimas colinesterase e impedem a quebra de acetilcolina, preservando um elevado nível deste na fenda sináptica. Por outro lado, o Cloridrato de Memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor muscarínico, é um dos exemplos dos medicamentos usados para tratar a doença em estágios mais avançados. Este reduz a excitotoxicidade causada pelo excesso de cálcio causado pela transmissão glutamatérgica no cérebro. A terapia combinada, uma mistura do antagonista do receptor muscarínico e donepezil, também evidenciou resultados eficazes no tratamento de estágios mais graves da doença (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021)

Além dos medicamentos mencionados, a imunoterapia é utilizada para desenvolver agentes anticorpos anti-amilóides e anti-tau que neutralizam as placas amilóides e se ligam aos monômeros das proteínas para evitar sua propagação. Ademais, possíveis mediações genéticas que objetivam combater a doença em sua origem estão sendo estudadas, medicamentos que têm como alvo as placas amilóides, os emaranhados neurofibrilares, interferindo nos genes e proteínas defeituosas com a intenção de repará-los e propor a inserção de novo material genético nas células vivas. Alguns investigadores estão reavaliando a natureza das proteínas beta-amilóides em condições não-patológicas que podem contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento. Sabe-se que essas proteínas atuam como um peptídeo contra bactérias, fungos e vírus, sendo benéficos para patologias agudas, mas prejudicial em casos de inflamações crônicas, tal como a Doença de Alzheimer. Apesar de esses planos sejam uma abordagem favorável, ainda não foi desenvolvido um medicamento aprovado para o mercado. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021; MARIN; BUDSON, 2023)

Nos estágios mais avançados da doença, comportamentos agitados e agressivos tornam-se mais comuns, influenciando em uma maior dificuldade, além de sofrimento para os pacientes e seus cuidadores. Abordagens comportamentais como Descrever, Investigar, Criar e Avaliar (DICE) podem contribuir a identificação e gerenciamento dos sintomas mais graves, ao mesmo tempo que favorecem a própria saúde dos cuidadores. Além disso, os responsáveis pelo paciente devem ser treinados para adotar abordagens tranquilizadoras, reconsideráveis, redirecionáveis e relaxantes para amenizarem tais sintomas. A musicoterapia é um exemplo de técnica comportamental muito utilizada para pacientes com a doença, evidenciando melhora de humor e de sintomas cognitivos e comportamentais. Apesar dos inúmeros desafios para padronizar métodos mais precisos em casos mais críticos, a criação de estratégias não farmacológicas tem mostrado resultado positivo no bem-estar dos pacientes. (MARIN; BUDSON, 2023).

## CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é uma das principais causas de demência do mundo. A compreensão dos fatores e mecanismos que envolvem a doença se faz importante, visto sua alta complexidade e prevalência nas idades mais velhas. A partir disso ao considerar a diminuição da taxa de mortalidade e aumento da expectativa de vida da população atual, o número de pessoas vulneráveis para a doença se eleva. A discussão de sua patogênese, evidenciando a atuação das proteínas beta amilóides e os emaranhados neurofibrilares no processo de declínio cognitivo, perda de memória, dificuldade de concentração e nos demais sintomas contribui para a seleção de abordagens mais eficazes. Embora ainda existam desafios para o tratamento a doença, a evolução da ciência, juntamente ao aperfeiçoamento de pesquisas clínicas contribuem para o avanço e descoberta de novas práticas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

Athar T, Al Balushi K, Khan SA. **Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease.** Mol Biol Rep. 2021 Jul;48(7):5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34181171; PMCID: PMC8236749.

Bittner N, Funk CSM, Schmidt A, Bempohl F, Brandl EJ, Algharably EEA, Kreutz R, Riemer TG. **Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease and Parkinson's Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis.** Drugs Aging. 2023 Nov;40(11):953-964. doi: 10.1007/s40266-023-01065-x. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682445; PMCID: PMC10600312.

BRASIL. Ministério da Saúde. Alzheimer. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20\(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais.](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais.) Acesso em: 28 fev. 2024

Breijyeh Z, Karaman R. **Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment.** *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.

Khan S, Barve KH, Kumar MS. **Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease.** *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.

Khan SS, Khatik GL, Datusalia AK. **Strategies for Treatment of Disease-Associated Dementia Beyond Alzheimer's Disease: An Update.** *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(2):309-339. doi: 10.2174/1570159X20666220411083922. PMID: 35410602; PMCID: PMC10190146.

Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, Devanand DP, Fillit HM, Susman J, Mintzer J, Bittner T, Brunton SA, Kerwin DR, Jackson WC, Small GW, Grossberg GT, Clevenger CK, Cotter V, Stefanacci R, Wise-Brown A, Sabbagh MN. **Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis.** *J Intern Med.* 2021 Aug;290(2):310-334. doi: 10.1111/joim.13244. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33458891; PMCID: PMC8359937.

Ma C, Hong F, Yang S. **Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions.** *Molecules.* 2022 Feb 11;27(4):1210. doi: 10.3390/molecules27041210. PMID: 35209007; PMCID: PMC8876037.

Marin A, Budson AE. **Recent advances in understanding Alzheimer's Disease: diagnosis and management strategies.** *Fac Rev.* 2023 Oct 10;12:24. doi: 10.12703/r/12-24. PMID: 37829574; PMCID: PMC10565909.

Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. **Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** *Int J Nanomedicine.* 2019 Jul 19;14:5541-5554. doi: 10.2147/IJN.S200490. PMID: 31410002; PMCID: PMC6650620.

Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, DeCarli C, Green RC, Harvey D, Jack CR Jr, Jagust W, Landau SM, Morris JC, Okonkwo O, Perrin RJ, Petersen RC, Rivera-Mindt M, Saykin AJ, Shaw LM, Toga AW, Tosun D, Trojanowski JQ; **Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative to improve early detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2022 Apr;18(4):824-857. doi: 10.1002/alz.12422. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34581485; PMCID: PMC9158456.

# CASOS CLÍNICOS Y LITERATURA CIENTÍFICA COMO ELEMENTOS FORMADORES EN LA ENSEÑANZA MÉDICA

*Fecha de envío: 24/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Alejandra Tavera Tapia**

Facultad de Medicina de Tampico,  
Universidad Autónoma de Tamaulipas.  
Tampico, Tamaulipas  
<https://orcid.org/0000-0002-5950-9341>

### **Alejandro Rivera Arenas**

Facultad de Medicina de Tampico,  
Universidad Autónoma de Tamaulipas.  
Tampico, Tamaulipas  
<https://orcid.org/0009-0001-5526-5677>

### **Frida Fernanda Mar Betancourt**

Facultad de Medicina de Tampico,  
Universidad Autónoma de Tamaulipas.  
Tampico, Tamaulipas  
<https://orcid.org/0009-0001-2000-2498>

### **Wilberto Sánchez Márquez**

Facultad de Medicina de Tampico,  
Universidad Autónoma de Tamaulipas.  
Tampico, Tamaulipas  
<https://orcid.org/0000-0003-1078-5721>

**RESUMEN:** La enseñanza médica plantea retos en la formación del alumno. Se ha observado que la resolución de problemas como un caso clínico puede ser un buen integrador de distintas habilidades. El objetivo de este trabajo fue plantear una

propuesta como el uso de casos clínicos diseñados e implementarlos durante los primeros semestres de la formación en Médico Cirujano como un cúmulo de recursos que incluyan el empleo de literatura científica. Se ha detectado que los estudiantes al final de las materias en los primeros semestres no integran completamente los conocimientos adquiridos. La integración de casos clínicos busca que ellos pongan en práctica lo aprendido y que sean capaces de identificar aquellos conocimientos que les son básicos y útiles para resolver problemas más complejos. También la consulta de literatura científica, acerca al estudiante desde los primeros semestres a la investigación y cultivan en ellos el interés por abordar este tipo de recursos en su aprendizaje diario. La metodología de esta práctica docente para la enseñanza médica consta de tres sesiones: introductoria, metodológica y de presentación. Los resultados observables inmediatos de estas prácticas son: ejercer habilidades blandas, integración de conocimientos, fomento de carreras científicas y obtención de otros productos científicos como son elaboración de posters para congresos, escritura de artículos, elaboración de encuestas e infografías;

así como acercamiento a grupos de investigación para realizar sus propias contribuciones. Mediante esta práctica se logra integrar conocimientos mediante la resolución de un caso clínico, donde además ejerce el trabajo en equipo, capacidad de divulgación y de debate de sus hallazgos. Estos estarán sustentados en la búsqueda y consulta de información científica lo que les permitirá emplearla para otras asignaturas y el resto de su formación universitaria, así como acercarlos al quehacer científico y aplicarlo en su vida profesional.

**PALABRAS CLAVE:** medicina, investigación, casos clínicos

## CLINICAL CASES AND SCIENTIFIC LITERATURE AS FORMATIVE ELEMENTS IN MEDICAL EDUCATION

**ABSTRACT:** Medical education poses challenges in the training of the student. It has been observed that problem-solving practices, as a clinical case resolution, can be a good integrator of different skills. Our objective is to propose the use of designed clinical cases and implement them during the first semesters of medical education as a collection of resources that include the use of scientific literature. It has been detected that students at the end of the subjects in the first semesters do not fully integrate the knowledge acquired. The integration of clinical cases seeks that they put into practice what they have learned and that they can identify the knowledge that is basic and useful to solve more complex problems. Also, the consultation of scientific literature gets the student close to research and cultivates an interest in these resources for their daily learning. The methodology of this teaching practice for medical education consists of three sessions: introductory, methodological, and presentation. The immediate results of these practices are the exercise of soft skills, the integration of knowledge, the promotion of scientific careers and other scientific products such as posters for congresses, authoring research articles, preparing surveys and infographics; as well as approaching investigation groups to make their contributions. With this practice, it is possible to integrate knowledge through the resolution of a clinical case and exercising teamwork, capacity for divulgation, and debate of its findings. These will be based on consultation of scientific information which will allow them to use it for other subjects and the rest of their university formation, as well as bring them closer to scientific work and apply it in their professional life.

**KEYWORDS:** medicine, research, clinical cases

## INTRODUCCIÓN

Los casos clínicos son aquellos en los que se realiza una descripción detallada de un paciente sobre su enfermedad, sus antecedentes, el diagnóstico, las intervenciones terapéuticas y la evolución que tuvo (Nissen et al., 2014; Andreu-Periz et al., 2018).

Son documentos en los que se narra especialmente el descubrimiento de nuevas enfermedades, formas infrecuentes de enfermedades comunes, presentación de ciertas enfermedades raras, documentan complicaciones o efectos benéficos del tipo de tratamiento estandarizado para usarse en la actualidad (Pineda-Leguizamo et al., 2018).



Las estrategias educativas que buscan la integración entre las ciencias fundamentales y las prácticas clínicas se enriquecen mediante la incorporación de discusiones diagnósticas o análisis de casos desde los primeros años de la formación en medicina. Este enfoque, que es ampliamente utilizado en el ciclo clínico de las ciencias médicas, también se convierte en un espacio fundamental para la formación y el desarrollo profesional (Calzada et al., 2020; Campos-Miño, 2022). Los casos clínicos sirven para crear nuevo conocimiento, tanto científico como educacional. Su importancia radica en que el aprendizaje de la medicina se basa, generalmente, en la experiencia acumulada de casos clínicos (Pineda-Leguízamo., et al 2018).

Otras ventajas en los procesos de enseñanza y aprendizaje es permitir la formulación de hipótesis que posteriormente podrán ser examinadas mediante investigaciones que empleen métodos más rigurosos, también fomentan la discusión de tema y funcionan para evaluar los desarrollos cognitivos de los estudiantes (Chaparro-Gómez, 2004). Asimismo, el uso de literatura científica como un sustento en la educación médica es fundamental para la completa comprensión del caso clínico (Hunter et al., 1995). De modo que tanto la inclusión de casos clínicos como la consulta de literatura científica son prácticas necesarias para la integración de conocimientos y otros tipos de habilidades en la formación médica.

El objetivo de este artículo es plantear una propuesta pedagógica a implementarse en los primeros semestres de la formación en Médico Cirujano como un cúmulo de recursos que busquen integración de conocimientos, habilidades blandas y uso de literatura científica.

## **METODOLOGÍA**

Una buena práctica de enseñanza médica podría sacar provecho de estos casos clínicos mediante la combinación del trabajo en equipo, resolución mediante consulta de literatura científica relevante, presentación y debate de los resultados obtenidos. Para lo cual se requiere destinar al menos tres sesiones de la dinámica: introductoria, metodológica y de presentación.

### **Sesión introductoria**

En la primera de ellas, el docente organiza equipos en su grupo con un mínimo de tres estudiantes y un máximo de seis estudiantes, se les asigna un caso clínico por equipo. Se requiere que los casos clínicos sean distintos entre sí para que las sesiones posteriores sean más enriquecedoras. Durante la sesión inicial se requiere que el docente dé una breve explicación sobre la búsqueda de literatura científica, empleo de buscadores, bases de datos y recursos disponibles para realizar una consulta de investigación sobre el tema que les ayude a orientar y resolver sus casos clínicos. Algunos de estos incluyen Google Académico, PubMed, Scielo, Redalyc, entre otros. Asimismo, es prioritario que se den las pautas para la selección de artículos científicos que constituyan la base de su conocimiento aplicativo y que este sea lo más actualizado posible. Esta orientación en

búsqueda y consulta de información científica les dará bases que pueden emplear el resto de su vida académica y profesional y es requerida porque muchos alumnos, sobre todo del primer semestre, probablemente sea la primera vez que empleen algunos de estos buscadores, de modo que sean capaces de seleccionar y emplear los recursos óptimos para su propia consulta. El resto de la sesión se empleará para que los estudiantes comiencen a organizarse en cuanto a consulta y resolución de su caso clínico.

### **Sesión metodológica**

La segunda sesión estará destinada a que los alumnos puedan discutir y resolver mediante consulta de artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas e incluso otros casos clínicos, el que les haya tocado resolver. También durante esta sesión realizarán una breve presentación de sus resultados, para lo cual será necesario que preparen una exposición de unos quince minutos donde expongan los puntos más relevantes de sus casos clínicos, las características que los llevaron a su resolución, información de interés sobre la patología y literatura consultada.

### **Sesión de presentación**

Durante la tercera sesión, se llevará a cabo la presentación de sus casos clínicos, la cual está abierta a debate con compañeros de otros equipos, así como el docente en la materia. En este último, el docente tiene un papel de moderador y es indispensable que realice preguntas sobre los casos, sobre la investigación bibliográfica y otros hallazgos de importancia, entre los cuales se puede encontrar novedades terapéuticas o de investigación en el campo clínico. Dado que, durante esta sesión, se presentan varios casos clínicos, la variedad y espectro de estos favorece que el debate y participación entre equipos sea más enriquecedora, así como la integración de conocimientos abordados a lo largo de la resolución de los distintos casos presentados.

## **RESULTADOS**

Los resultados observables inmediatos de estas prácticas son: ejercer habilidades blandas, integración de conocimientos, fomento de carreras científicas y obtención de otros productos de carácter científico (Figura 1).





1 INTEGRACIÓN DE CONOCIMIENTOS	2 HABILIDADES BLANDAS	3 FOMENTO EN EL ÁREA CIENTÍFICA	4 OTROS RESULTADOS
			
Unidad enseñanza aprendizaje básicas	Capacidad de análisis, trabajo en equipo, debate, resolución de problemas y de presentación	Acercamiento a grupos de investigación	Elaboración de pósters, artículos, infografías, encuestas, etc.

Figura 1. Resultados esperados del uso de casos clínicos diseñados con el uso de literatura científica como elementos formadores en la enseñanza médica

## Integración de conocimientos

El diseño de estas prácticas surge de la necesidad tanto de integrar como de aplicar el conocimiento adquirido a lo largo de la asignatura. Para ello, se emplean casos clínicos cuidadosamente diseñados o seleccionados por el docente de la materia a fin de que los estudiantes sean capaces de reconocer la información adquirida, así como aplicar capacidad de análisis, sistematización de consulta de literatura y resolución de problemas que le ayuden a establecer una patología. Esto es la base de prácticas que llevarán de forma cotidiana en su haber profesional y se puede considerar una temprana preparación, lo cual se traduce en un bien a su comunidad a través de la aplicación de sus conocimientos de forma estructurada y la consulta, adquisición de nuevos conceptos o actualización de estos.

## Habilidades blandas

Las habilidades blandas se requieren en la vida profesional y son tan importantes como los conocimientos básicos-clínicos que posea el estudiante de medicina. Entre las habilidades que se ejercen se encuentra el trabajo en equipo para resolución de problemas. Además de fortalecer la capacidad de debate y defensa de sus planteamientos sustentado por argumentos adquiridos durante la consulta científica, lo cual llevara a un diálogo interesante y enriquecedor. Por otro lado, se fomenta la capacidad de organización para que el alumno sea capaz de realizar estas actividades en el tiempo asignado. Por último, se fortalece la capacidad de presentar en público, siendo esta una de las habilidades que más se requieren

en el entorno profesional y que genera más estrés entre los profesionistas graduados. Si desde los primeros semestres, se le expone a un entorno donde pongan en práctica de forma continua estas capacidades, a medida que avancen en sus estudios universitarios y al final de estos, estas habilidades estén integradas de forma directa en su formación académica.

### **Fomento de carreras científicas**

Las observaciones derivadas de esta práctica es que existen alumnos a quienes este acercamiento temprano a la literatura científica les motiva a participar en otro tipo de actividades de carácter científico. Como resultado de esta aplicación, se ha visto una mayor cantidad de alumnos participando desde los primeros semestres en actividades relacionadas, acercándose a profesores que lideran Líneas de Generación y Aplicación del Conocimiento (LGAC) en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, a fin de realizar sus propias contribuciones.

### **Otros productos de carácter científico**

Se ha observado que de los equipos que llevan a cabo estas prácticas, suelen ir más allá de la discusión de caso clínico y se involucran de manera más directa en el área científica mediante escritura de revisiones científicas, elaboración de posters para congresos e infografías para divulgación científica. Estos ensayos posteriormente les son útiles en semestres más adelantados, algunos incluso buscan la publicación de resultados y participar en directo con investigadores del área básica, clínica y de educación médica. Ello lleva al fomento de carreras científicas tempranas, en donde el estudiante de la carrera de medicina se involucra como un actor directo en el quehacer científico de su universidad y posteriormente, en la vida profesional puede aplicar estos fundamentos para dirigir a su vez nuevas LGACs y formar a otros recursos humanos con un sólido bagaje en investigación.

## **DISCUSIÓN**

Se ha detectado que los estudiantes de medicina al final de las materias en los primeros semestres no integran completamente los conocimientos adquiridos. El empleo de casos clínicos diseñados busca que ellos pongan en práctica lo aprendido y que sean capaces de identificar aquellos conocimientos que les son básicos y útiles para resolver problemas más complejos. La presentación de casos implica la combinación de información, análisis y la toma de decisiones, convirtiéndose en una fuente de hipótesis que pueden dar origen a preguntas clínicas y la planificación de proyectos de investigación (Serrano-Gómez et al., 2017; Aveiro-Róbaló et al., 2017).

Aunque el uso de casos clínicos es debatible al inicio de la formación médica, la cuidadosa selección o diseño de los mismos acordes a los contenidos que se han abordado durante la unidad enseñanza-aprendizaje, puede ser una práctica útil para el desarrollo de distintos tipos de habilidades. Enfocándose en aquellos casos cuyos elementos destacables

hayan ido abordados durante la Unidad de Enseñanza Aprendizaje (UEA) con especial énfasis en aquellos conocimientos que se desean reforzar en los alumnos. Como ejemplo, si la asignatura es de biología celular, es necesario que se aborden casos clínicos enfocados en enfermedades que se deban exclusivamente a alteraciones a nivel celular cuya manifestación clínica sea evidente y asociable al malfuncionamiento de organelos específicos.

La relevancia de los casos clínicos en el ámbito de la farmacia hospitalaria reside en su valor como una valiosa fuente de datos que permite analizar la eficacia de los medicamentos, así mismo desde el punto de vista clínico permite identificar claves de sintomatología, diagnóstico y tratamiento de un paciente. También, la discusión y debate de estos hace aportaciones valiosas en cuanto a la integración de saberes (Sanjurjo-Sáez., et al 2021). La formación médica requiere centrarse en experiencias clínicas que sean relevantes y representativas de la práctica médica cotidiana, con el objetivo de mejorar la atención médica que los médicos proporcionan a sus pacientes (Gérvás- Camacho, J., et al 2002; Ojeda et al., 2016; Montaldo et al., 2013).

La consulta de literatura científica acerca al estudiante desde los primeros semestres a la investigación y cultivan en ellos el interés por abordar este tipo de recursos en su aprendizaje diario. Se recomienda llevar a cabo este tipo de metodologías al finalizar todos los contenidos de la UEA debido a que se trabajará sobre la integración y reforzamiento de los conocimientos obtenidos a lo largo del curso. Es también importante destacar que, en esta práctica formativa, los casos clínicos no incluyen pacientes reales, aunque conservan el planteamiento esencial de los reportes de casos y es una práctica docente que se ejerce desde el aula como un ejercicio integrador de diferentes habilidades.

El estudio de casos clínicos desde una perspectiva de formación de pregrado en medicina está relacionado con una forma de enseñanza basada en resolución de problemas. La temprana exposición a estos escenarios de aprendizaje aunado a las herramientas aplicadas en el proceso permite una implementación en su vida profesional (Schmidt et al., 2011; Vidal-Tallet et al., 2013). Esto se convierte en una herramienta adecuada para formar el criterio del estudiante en torno a una situación clínica que asemejará a lo que se tendrá que enfrentar en un futuro. El estudiante al desarrollar el caso clínico se involucra en el proceso de síntesis de información, análisis y toma de decisiones, empieza a integrar conocimientos y crear su formación científica.

En tanto a las habilidades blandas, ha surgido una creciente valoración hacia la comunicación efectiva, la responsabilidad, empatía, habilidad para resolver problemas, actitud de servicio, capacidad para manejar la presión, iniciativa y consideración hacia diversas perspectivas. No suelen estar integradas en un currículo específico de formación profesional, aunque su importancia es fundamental para ejercer un liderazgo de manera efectiva (Lozano-Fernández., et al 2022). Según los empleadores, las que presentan una mejor valoración son 'honestidad/integridad' y 'comunicación efectiva' y algunas que merecen especial atención por parte del sector educativo son 'pensamiento crítico' y 'trabajo en equipo' (Marrero-Sánchez et al 2018). Estas contribuyen a mejorar el rendimiento en diversas áreas: académica, profesional, laboral, emocional, psicológica y personal (Rodríguez-Siu et al 2021).

Las también llamadas “soft skills” permiten que las personas se desenvuelvan de manera competente en sus labores, particularmente en el campo de las ciencias de la salud. Es crucial que un estudiante de medicina posea habilidades, aptitudes, actitudes y conocimientos que tengan un impacto positivo (Salgado-Oviedo, 2023). Específicamente los médicos además de saber investigar, diagnosticar, comunicar, analizar, tratar y resolver, deben ser capaces de adaptarse a diferentes circunstancias durante una emergencia médica, deben ser flexibles ante los cambios que puedan surgir en cuanto al abordaje del paciente y deberán actuar de manera rápida y eficaz. Entre el personal de salud siempre tiene que haber una comunicación clara y efectiva, así como un buen trabajo en equipo y serenidad en situaciones de emergencia. Entre ellas, también se engloban otras como la empatía, la comunicación asertiva, la sensibilidad humana y la inteligencia emocional en especial al momento de hacer saber a los familiares la situación o diagnóstico del paciente (Urbina-Soto, M., 2019). Es por ello que uno de los cuatro productos fundamentales de esta práctica pedagógica es el ejercicio de distintas habilidades que se incluyen en este rubro, de modo que, al enfrentarse a una situación real, el alumno sea capaz de emplearlas.

La importancia de la literatura científica en la enseñanza de la medicina no sólo está enfocada en los procesos de integración de conocimientos y actualización de los mismos, en ella también reside el potencial impacto de carreras dedicadas a la investigación. En países como EUA y Canadá, se ha observado un descenso de médicos que se dedican a largo plazo a carreras científicas (Siemens et al., 2010). Aunque la mayoría de los estudiantes de medicina tienen interés por un enfoque clínico, se ha observado que la exposición temprana a actividades de investigación se traduce en un mayor porcentaje de estudiantes de pregrado que publican en revistas científicas de alto impacto, participan en congresos internacionales, buscan actividades de intercambio con centros de investigación y se vuelven tutores de otros estudiantes de los primeros semestres que están a su vez, interesados en investigación (Funston et al., 2016).

Estos motivantes, pueden generar que un médico considere dedicarse a tiempo parcial o total a la investigación. Existen programas implementados en las escuelas que fomentan actividades científicas como participar en un verano científico, vincular líneas de investigación a estudiantes interesados, participación en ferias científicas, entre otros; cuyo interés se puede promover desde el aula en las materias de los primeros semestres si es dirigido y puesto en práctica de manera adecuada (Waaiker et al., 2019). Hace falta el diseño de instrumentos y estrategias pedagógicas que integren todas estas habilidades, de modo que estos beneficios se transformen más adelante en ejercicios profesionales que puedan ser un beneficio para la sociedad (Lewison et al., 2008).

## CONCLUSIONES

El uso de casos clínicos y la consulta de literatura científica pueden aplicarse exitosamente como elementos formadores en la carrera de médico cirujano desde los primeros semestres; no obstante, para ello es importante una buena planificación de esta práctica. Los principales resultados observables y directos de esta práctica son la integración de conocimientos, el uso de habilidades blandas, así como consulta de literatura científica. Además, se han observado otros productos que son desarrollados como consecuencia de este primer acercamiento a la literatura científica, entre ellos se cuenta con la elaboración de carteles para ponencia, así como escritura de artículos de revisión y búsqueda de grupos de investigación donde los alumnos puedan realizar sus propias contribuciones. Todos los elementos de esta práctica de enseñanza tienen efectos positivos en el resto de su formación universitaria, así como en su vida profesional, por lo cual es interesante su aplicación desde los primeros semestres de formación en medicina.

## REFERENCIAS

- Andreu-Periz, D., Hidalgo-Blanco, M. Á., & Moreno-Arroyo, M. C. (2018). **El caso clínico**. *Enfermería Nefrológica*, 21(2), 183–187. <https://doi.org/10.4321/s2254-28842018000200009>
- Aveiro-Róbaló, T.M., Escobar-Salinas, J.E., Rotela-Fisch, V., & Ayala-Servín, J.N. (2017). **Report of clinical cases in medical school**. *Medwave*, 17(7), e7016. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.07.7016>
- Calzada, M. G., & Vidal-Ledo, M. J. (2020). **Discusión de casos en equipos como estrategia para ejercitar el razonamiento clínico desde el ciclo básico**. *Educación Médica Superior*, 34(4), e2694
- Campos-Miño, S. (2022). **Cómo reportar casos clínicos en MetroCiencia**. *Metro Ciencia*, 30(1), 4–7. <https://doi.org/10.47464/metrociencia/vol30/1/2022/4-7>
- Chaparro-Gómez, L. E. (2004). **Uso de los casos clínicos como estrategia didáctica en la enseñanza de anestesia**. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 8(4), 281-284.
- Funston, G., Piper, R.J., Connell, C., Fodel, P., Young, A.M.H. & O'Neill, P. (2016). **Medical student perceptions of research and research-oriented careers: an international questionnaire study**. *Medical Teacher*, 38(10), 1041-1048. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2016.1150981>
- Gérvás-Camacho, J., Pérez-Fernández, M., Albert-Cuñat, V., & Martínez-Pérez, J. A. (2002). **El caso clínico en medicina general**. *Atención primaria*, 30(6), 405–410. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(02\)79055-0](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(02)79055-0)
- Hunter, K.M., Charon, R., & Coulehan, J.L. (1995). **The study of literature in medical education**. *Academic Medicine*, 70(9), 787-794. <https://doi.org/10.1097/00001888-199603000-00002>
- Lewis, G. (2008). **The returns to society from medical research**. *Medicina Clínica*, 131(S5), 42-47. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(08\)76406-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(08)76406-6)
- Lozano-Fernández, M.A., Lozano-Fernández, E.N., & Ortega-Cabrejos, M.Y. (2022). **Habilidades blandas una clave para brindar educación de calidad: revisión teórica**. *Conrado*. 18(87), 412–420.
- Marrero-Sánchez O., Mohamed-Amar R., & Xifra-Triadú, J. (2018). **Habilidades blandas: necesarias para la formación integral del estudiante universitario**. *Revista Científica Ecociencia*, Ed. Especial, 1-18. <https://doi.org/10.21855/ecociencia.50.144>

- Montaldo, L.G. & Herskovic, L. P. (2013). **Aprendizaje del razonamiento clínico por reconocimiento de patrón, en seminarios de casos clínicos prototipos, por estudiantes de tercer año de medicina.** *Revista Médica de Chile*, 141(7), 823-830. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000700001>
- Nissen, T., & Wynn, R. (2014). **The history of the case report: a selective review.** *Journal of the Royal Society of Medicine Open*, 5(4), 205427041452341. <https://doi.org/10.1177/2054270414523410>
- Ojeda-Carpio, A. A., Sangucho-Villamarin, E. G., Espinosa-Echeverría, C. G., Carrasco-Guevara, A. J., & Barbón-Pérez O. G. (2016). **El rol de los casos clínicos publicados en la evaluación del desarrollo de procesos eficaces de razonamiento médico.** *Revista Cubana de Reumatología*, 18(3), 281-826.
- Pineda-Leguizamo, R., Miranda-Novales, G., & Villasis-Keever, M. Á. (2018). **La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación.** *Revista Alergia México*, 65(1), 92–98. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i1.348>
- Rodríguez-Siu, J.L., Rodríguez-Salazar, R.E., & Fuerte-Montaño, L. (2021). **Habilidades blandas y el desempeño docente en el nivel superior de la educación.** *Propósitos y representaciones*, 9(1), e1038 <https://doi.org/10.20511/pyr2021.v9n1.1038>
- Salgado-Oviedo, G.S. (2023). **Desarrollo de habilidades blandas a los estudiantes de medicina.** *Polo del Conocimiento*, 8(9), 560–575.
- Sanjurjo-Sáez, M., & Lorenzo-Pinto, A. (2021). **La importancia de los casos clínicos para la Farmacia Hospitalaria.** *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna*, 6(2), 1. <https://doi.org/10.32818/reccmi.a6n2a1>
- Schmidt, H.G., Rotgans, J.I., & Yew, E.H.J. (2011). **The process of problem-based learning: what works and why.** *Medical Education*, 45(8), 792-806. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2011.04035.x>
- Serrano-Gámez, N., Bermúdez-Garcell, A., Solís-Cartas, U., Teruel-Ginés, R., Leyva-Montero, M.A. & Bermúdez-Serrano, A. (2017). **Utilidad de la discusión de casos clínicos en la enseñanza de pregrado de los estudiantes de medicina.** *Revista Cubana de Reumatología*, 19(3), 235-241.
- Siemens, D.R., Punnen, S., Wong, J. & Kanji, N. (2010). **A survey on the attitudes towards research in medical school.** *BMC Medical Education*, 10:4. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-10-4>
- Urbina-Soto, M. (2019). **Habilidades blandas en las Ciencias de la Salud.** *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud*, 5(4), 125-126.
- Vidal-Tallet, L.A., Noda-Albelo, A., Delgado-Fernández, M. R., Báez-Pérez, E., Fernández-Morín, J., & Montell-Gonzalez, O. (2013). **El proceso de enseñanza aprendizaje del método clínico. Una experiencia con estudiantes de 6to año.** *Revista Médica Electrónica*, 35(6), 606-613.
- Waaiajer, C.J., Ommering, B.W.C., van der Wurff, L.J., van Leeuwen, T.N., Dekker, F.W., & the members of NVMO Special Interest Group on Scientific Education. (2019). **Scientific activity by medical students: the relationship between academic publishing during medical school and publication careers after graduation.** *Perspectives on Medical Education*, 8(4), 223-229. <https://doi.org/10.1007/s40037-019-0524-3>



# DESAFIOS E ESTRATÉGIAS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES NEONATAIS COM FOCO EM STREPTOCOCCUS DO GRUPO B E SEPSE NEONATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Bianca Antonia Drux Badofszky**

Autor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras”, RJ, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/0355067433800475>

### **Ariel Batista Santos Pascoal Silva**

Autor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras”, RJ, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6306974449538338>

### **Giovanna Rangel Cotrim Bruno**

Autor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras”, RJ, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/8970400901039936>

### **Ramon Fraga de Souza Lima**

Orientador, Docente na “Universidade de Vassouras”, RJ, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/7103310515078667>

inclusão e exclusão, resultando em 18 artigos para análise. Aponta variações na implementação das diretrizes entre países e limitações na cultura para triagem de GBS. Discute a vacinação como medida preventiva promissora, mas enfrentando desafios de desenvolvimento e implementação global. Destaca a sepse neonatal como uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal, ressaltando a importância da identificação precoce e do tratamento adequado. Conclui enfatizando a necessidade de abordagens integradas, incluindo triagem, profilaxia, vacinação e educação, e a colaboração entre profissionais de saúde e organizações para melhorar os resultados neonatais em todo o mundo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Streptococcus b; gestante; prevenção.

**RESUMO:** O artigo aborda desafios e estratégias na prevenção de infecções neonatais por Streptococcus do Grupo B (GBS) e sepse neonatal. Destaca a transmissão vertical como principal via de infecção, a eficácia da profilaxia antibiótica intraparto e a importância da vacinação. Foram analisados 794 artigos em bases de dados, selecionando 32 estudos nos últimos 10 anos, após critérios de

# CHALLENGES AND STRATEGIES IN PREVENTING NEONATAL INFECTIONS WITH A FOCUS ON GROUP B STREPTOCOCCUS AND NEONATAL SEPSIS: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The article addresses challenges and strategies in preventing neonatal infections by Group B Streptococcus (GBS) and neonatal sepsis. It highlights vertical transmission as the main route of infection, the efficacy of intrapartum antibiotic prophylaxis, and the importance of vaccination. A total of 794 articles were analyzed in databases, selecting 32 studies from the last 10 years, following inclusion and exclusion criteria, resulting in 18 articles for analysis. It points out variations in the implementation of guidelines between countries and limitations in the culture for GBS screening. The article discusses vaccination as a promising preventive measure but facing challenges in global development and implementation. It emphasizes neonatal sepsis as a major cause of morbidity and mortality, highlighting the importance of early identification and proper treatment. The conclusion stresses the need for integrated approaches, including screening, prophylaxis, vaccination, and education, and collaboration between healthcare professionals and organizations to improve neonatal outcomes worldwide..

**KEYWORDS:** Streptococcus b; pregnant; prevention.

## INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas durante a gravidez e o parto representam um desafio significativo para a saúde materna e neonatal em todo o mundo. A infecção por *Streptococcus agalactiae*, também conhecido como *Streptococcus* do Grupo B (GBS), é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal, especialmente em países em desenvolvimento. A transmissão vertical da mãe para o feto durante o trabalho de parto e parto é a principal via de infecção neonatal precoce por GBS. A Profilaxia Antibiótica Intraparto (IAP) é uma estratégia eficaz para prevenir a transmissão vertical de GBS e reduzir a incidência de sepse neonatal precoce. No entanto, a implementação das diretrizes de triagem e IAP para GBS varia entre os países, com desafios significativos em termos de adesão e cobertura. A triagem universal baseada em cultura para GBS em mulheres grávidas entre 35 e 37 semanas de gestação, seguida de IAP para mulheres colonizadas, é recomendada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos. No entanto, a cultura padrão para triagem de GBS tem suas limitações, pois a colonização por GBS pode mudar entre o momento da triagem e o parto, resultando em oportunidades perdidas para prevenir a transmissão vertical de GBS (BARTHOW C, Et al. 2016).

A vacinação é uma estratégia importante para prevenir infecções por GBS em recém-nascidos. A vacina conjugada contra GBS tipo III tem demonstrado reduzir significativamente a colonização vaginal e retal em mulheres, o que pode prevenir a exposição perinatal e aumentar a proteção através do transporte placentário de anticorpos maternos específicos para GBS. A imunização materna com vacina multivalente contra

GBS pode ser uma abordagem eficaz para prevenir a transmissão vertical de GBS e reduzir a morbidade neonatal associada à infecção por GBS. Além disso, uma vacina segura e eficaz para mulheres grávidas poderia potencialmente reduzir a morbidade relacionada à gravidez, como trabalho de parto prematuro e natimorto. No entanto, apesar do potencial impacto positivo, ainda há desafios a serem superados para desenvolver e implementar vacinas eficazes contra GBS em escala global (SILVA JM, Et al. 2013).

A sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. A infecção bacteriana invasiva, que se manifesta principalmente como sepse, é responsável por cerca de um terço das mortes neonatais. A transmissão vertical da mãe desempenha um papel crucial na sepse neonatal, com os recém-nascidos podendo ser infectados durante o trabalho de parto ou nas primeiras horas/dias de vida através do contato físico próximo com a mãe. O tratamento com azitromicina (AZI) durante o trabalho de parto pode ser uma intervenção simples e eficaz para reduzir a transmissão bacteriana da mãe para o recém-nascido e prevenir a sepse neonatal. Estudos anteriores mostraram que o AZI é eficaz contra uma ampla gama de patógenos bacterianos e é excretado no leite materno em concentrações baixas, o que sugere um baixo risco para o recém-nascido. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a segurança e eficácia do uso de AZI durante o trabalho de parto para prevenção da sepse neonatal (HILLIER SL, et al. 2019).

A implementação de estratégias eficazes para prevenir e tratar infecções neonatais, como a sepse neonatal, é crucial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em países em desenvolvimento. A triagem universal de todas as mulheres grávidas para colonização por GBS no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres colonizadas, é uma estratégia recomendada para prevenir a infecção neonatal precoce por GBS. No entanto, a cultura padrão para triagem de GBS pode não refletir com precisão o status de colonização por GBS no momento do parto, resultando em oportunidades perdidas para prevenir a transmissão vertical de GBS. O teste rápido de amplificação de ácidos nucleicos, como o PCR no parto, pode ser uma alternativa eficaz para identificar mulheres colonizadas por GBS no momento do parto e garantir a administração adequada de profilaxia antibiótica intraparto (ROCA A, et al. 2015).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: streptococcus b; gestante; tratamento, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não abordavam especificamente a prevenção de infecções neonatais com foco em streptococcus do grupo b e sepsé neonatal.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 794 trabalhos analisados, 773 foram selecionados da base de dados PubMed, 20 na base de dados LILACS e 1 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 448 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clinico, ensaio clinico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 32 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 32 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 24 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 18 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

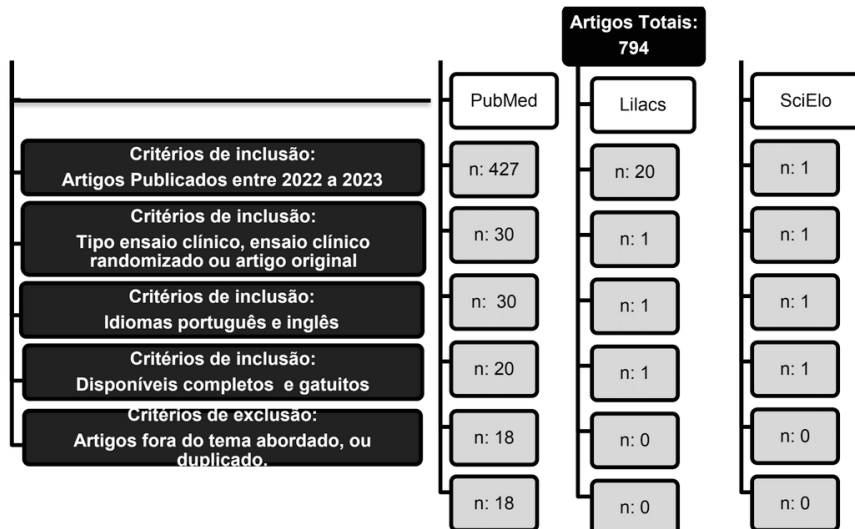


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

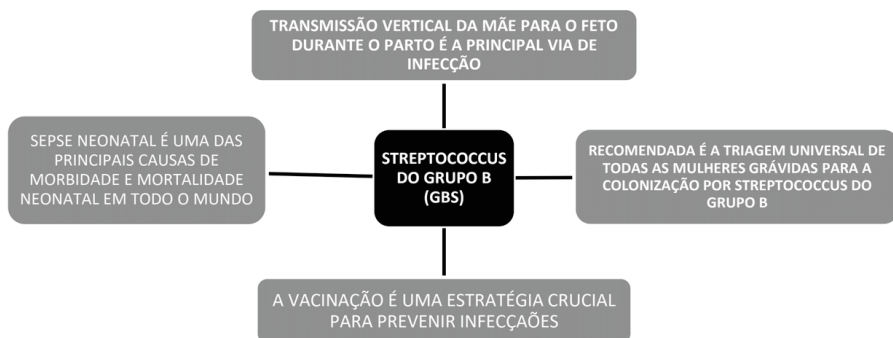


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os resultados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

As infecções bacterianas durante a gravidez, especialmente aquelas causadas pelo Streptococcus do Grupo B (GBS), representam um desafio significativo para a saúde materna e neonatal globalmente. A transmissão vertical da mãe para o feto durante o parto é a principal via de infecção neonatal precoce por GBS. A profilaxia antibiótica intraparto (IAP) é uma estratégia eficaz para prevenir a transmissão vertical de GBS e reduzir a incidência de sepse neonatal precoce. No entanto, a implementação das diretrizes de triagem e IAP para GBS varia entre os países, com desafios significativos em termos de adesão e cobertura. A cultura padrão para triagem de GBS tem suas limitações, pois a colonização por GBS pode mudar entre o momento da triagem e o parto, resultando em oportunidades perdidas para prevenir a transmissão vertical de GBS (BARTHOW C, Et al. 2016).

A vacinação é uma estratégia crucial para prevenir infecções por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) em recém-nascidos. Ela pode reduzir significativamente a colonização vaginal e retal em mulheres, prevenindo a exposição perinatal e aumentando a proteção através do transporte placentário de anticorpos maternos específicos para GBS. No entanto, existem desafios a serem superados para desenvolver e implementar vacinas eficazes contra GBS em escala global. Um desses desafios é garantir a segurança e eficácia das vacinas em diferentes populações e faixas etárias, especialmente em mulheres grávidas e recém-nascidos. Além disso, a logística de distribuição e armazenamento das vacinas também é um ponto importante a ser considerado, especialmente em áreas com infraestrutura de saúde limitada (SILVA JM, Et al. 2013).

A sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. A infecção bacteriana invasiva, que se manifesta principalmente como sepse, é responsável por cerca de um terço das mortes neonatais. A sepse neonatal pode resultar de várias vias de transmissão, incluindo a transmissão vertical da mãe para o feto durante o trabalho de parto e parto, bem como a transmissão pós-natal por meio de contato com a mãe ou profissionais de saúde infectados. Os sintomas da sepse neonatal podem variar de leves a graves e incluem dificuldade respiratória, letargia, baixa temperatura corporal, instabilidade térmica, taquicardia e taquipneia. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são essenciais para reduzir a morbidade e mortalidade associadas à sepse neonatal (ABSALON J, et al. 2021).

A implementação de estratégias eficazes para prevenir e tratar infecções neonatais, como a sepse neonatal, é crucial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em países em desenvolvimento. A triagem universal de todas as mulheres grávidas para colonização por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres colonizadas, é uma estratégia recomendada para prevenir a infecção neonatal precoce por GBS. Além disso, a educação sobre higiene adequada, cuidados pré-natais adequados e acesso a instalações de saúde de qualidade são fundamentais para reduzir a incidência de infecções neonatais. A colaboração entre profissionais de saúde, governos e organizações não governamentais é essencial para garantir a implementação bem-sucedida dessas estratégias e melhorar os resultados de saúde neonatal em todo o mundo (Roca A, et al. 2015).

A profilaxia antibiótica intraparto (IAP) é uma estratégia fundamental para prevenir a transmissão vertical de *Streptococcus* do Grupo B (GBS) e reduzir a incidência de sepse neonatal precoce. A eficácia da IAP depende da adesão às diretrizes de triagem e IAP para GBS, o que varia consideravelmente entre os países. Os desafios incluem a disponibilidade de recursos, a conscientização dos profissionais de saúde e a cobertura adequada. Além disso, a cultura padrão para triagem de GBS pode não refletir com precisão o status de colonização no momento do parto, resultando em oportunidades perdidas para prevenir a transmissão vertical de GBS. Portanto, são necessários esforços contínuos para melhorar a implementação e a eficácia da IAP como medida preventiva (BARTHOW C, Et al. 2016).

A vacinação é uma estratégia crucial para prevenir infecções por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) em recém-nascidos. A vacinação pode reduzir significativamente a colonização vaginal e retal em mulheres, prevenindo a exposição perinatal e aumentando a proteção através do transporte placentário de anticorpos maternos específicos para GBS. No entanto, existem desafios a serem superados para desenvolver e implementar vacinas eficazes contra GBS em escala global. A pesquisa e o desenvolvimento de vacinas eficazes contra GBS continuam sendo áreas prioritárias para a saúde materna e neonatal (SILVA JM, Et al. 2013).

A sepse neonatal, uma infecção bacteriana invasiva que se manifesta como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, é especialmente preocupante em países em desenvolvimento. Estatísticas indicam que aproximadamente um terço das mortes neonatais são atribuíveis à sepse, destacando a urgência de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. A implementação de protocolos de triagem, diagnóstico precoce e tratamento adequado é essencial para reduzir o impacto da sepse neonatal. Além disso, investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas terapias são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e reduzir a carga global da doença (ABSALON J, et al. 2021).

Sepse neonatal, é crucial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em países em desenvolvimento. A mortalidade infantil é uma preocupação global, e as infecções neonatais representam uma parcela significativa dessas mortes. Portanto, investir em programas de prevenção, como a triagem universal de mulheres grávidas para colonização por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) e a administração de profilaxia antibiótica intraparto, pode ter um impacto substancial na redução da mortalidade infantil. Além disso, a pesquisa contínua sobre novas vacinas e tratamentos é essencial para melhorar os resultados de saúde neonatal em todo o mundo (ROCA A, et al. 2015).

A triagem universal de todas as mulheres grávidas para colonização por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres colonizadas, é uma estratégia recomendada para prevenir a infecção neonatal precoce por GBS. Esta abordagem baseada em evidências tem o potencial de reduzir significativamente a morbidade e mortalidade associadas à infecção por GBS em recém-nascidos. No entanto, a implementação eficaz dessas diretrizes requer sistemas de saúde bem estruturados e protocolos claros para garantir que todas as gestantes sejam adequadamente triadas e tratadas, minimizando assim o risco de transmissão vertical de GBS e suas consequências (ANDREASEN T, et al. 2019).

A vacinação é uma estratégia fundamental para prevenir infecções por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) em recém-nascidos. A vacinação pode reduzir significativamente a colonização vaginal e retal em mulheres, o que, por sua vez, previne a exposição perinatal ao GBS e aumenta a proteção através do transporte placentário de anticorpos maternos específicos para GBS. No entanto, o desenvolvimento e implementação de vacinas eficazes contra o GBS em escala global enfrentam desafios significativos. São necessários investimentos contínuos em pesquisa e desenvolvimento, bem como colaborações internacionais para garantir que vacinas seguras e eficazes estejam disponíveis para prevenir a infecção neonatal por GBS em todo o mundo (BOTELHO ACN, et al. 2018).

A sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre recém-nascidos em todo o mundo, com um impacto particularmente significativo em países em desenvolvimento. A infecção bacteriana invasiva, que se manifesta predominantemente como sepse, contribui para aproximadamente um terço de todas as mortes neonatais. Para reduzir essa carga de doenças, é crucial implementar estratégias eficazes de prevenção e tratamento da sepse neonatal, incluindo a identificação precoce de sinais de infecção, o uso judicioso de antibióticos e a promoção de práticas adequadas de higiene e cuidados neonatais (KASAI Y, et al 2023).

A implementação de estratégias eficazes para prevenir e tratar infecções neonatais, como a sepse neonatal, é crucial para reduzir a mortalidade infantil, especialmente em países em desenvolvimento. A triagem universal de todas as mulheres grávidas para colonização por GBS no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres colonizadas, é uma estratégia recomendada para prevenir a infecção neonatal precoce por GBS (MUNOZ FM, et al. 2020).

A implementação de estratégias eficazes para prevenir e tratar infecções neonatais, incluindo a sepse neonatal, desempenha um papel fundamental na redução da mortalidade infantil, especialmente em regiões em desenvolvimento. Uma abordagem recomendada é a triagem universal de todas as mulheres grávidas para a colonização por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres que testam positivo para GBS. Essa estratégia visa prevenir a infecção neonatal precoce por GBS, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade neonatal associadas a essa infecção (KASAI Y, et al 2023).

## CONCLUSÃO

A saúde materna e neonatal enfrenta desafios significativos em todo o mundo devido às infecções bacterianas durante a gravidez e o parto, com o *Streptococcus* do Grupo B (GBS) emergindo como um dos principais agentes causadores de morbidade e mortalidade neonatal, especialmente em países em desenvolvimento. A transmissão vertical da mãe para o feto durante o trabalho de parto é uma das principais vias de infecção neonatal precoce por GBS, destacando a importância da profilaxia antibiótica intraparto (IAP) como uma estratégia eficaz para reduzir essa transmissão e a incidência de sepse neonatal precoce. A implementação das diretrizes de triagem e IAP para GBS varia entre os países, com desafios significativos em termos de adesão e cobertura. A cultura padrão para triagem de GBS tem suas limitações, pois a colonização por GBS pode mudar entre o momento da triagem e o parto, resultando em oportunidades perdidas para prevenir a transmissão vertical de GBS. Nesse sentido, métodos alternativos de triagem, como o teste rápido de amplificação de ácidos nucleicos, podem ser mais eficazes para identificar mulheres colonizadas por GBS no momento do parto. A vacinação é uma estratégia crucial para



prevenir infecções por GBS em recém-nascidos, com evidências promissoras de que a vacina conjugada contra GBS tipo III pode reduzir significativamente a colonização vaginal e retal em mulheres, prevenindo assim a exposição perinatal. No entanto, há desafios a serem superados para desenvolver e implementar vacinas eficazes contra GBS em escala global, incluindo garantir a segurança e eficácia das vacinas em diferentes populações e faixas etárias, além da logística de distribuição e armazenamento. A sepse neonatal continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. A infecção bacteriana invasiva, que se manifesta predominantemente como sepse, contribui significativamente para as mortes neonatais. A implementação de estratégias eficazes de prevenção e tratamento, incluindo a identificação precoce de sinais de infecção, o uso apropriado de antibióticos e a promoção de práticas adequadas de higiene e cuidados neonatais, é essencial para reduzir o impacto da sepse neonatal. Para reduzir a mortalidade infantil e melhorar os resultados de saúde neonatal, é crucial implementar estratégias eficazes de prevenção e tratamento de infecções neonatais, como a sepse neonatal. A triagem universal de todas as mulheres grávidas para colonização por GBS no final da gestação, seguida de profilaxia antibiótica intraparto para mulheres colonizadas, é uma estratégia recomendada para prevenir a infecção neonatal precoce por GBS. Além disso, a educação sobre higiene adequada, cuidados pré-natais adequados e acesso a instalações de saúde de qualidade são fundamentais para reduzir a incidência de infecções neonatais. Em conclusão, abordagens integradas que envolvem a triagem eficaz, a profilaxia antibiótica, a vacinação e a educação são essenciais para reduzir a morbidade e mortalidade associadas às infecções neonatais, como a sepse neonatal. A colaboração entre profissionais de saúde, governos e organizações não governamentais é fundamental para garantir a implementação bem-sucedida dessas estratégias e melhorar os resultados de saúde neonatal em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

Barthow C, et al. **The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy.** BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Jun 3;16(1):133.

Hanson L, et al. **A randomized controlled trial of an oral probiotic to reduce antepartum group B Streptococcus colonization and gastrointestinal symptoms.** Am J Obstet Gynecol MFM. 2023 Jan;5(1):100748.

Absalon J, et al. **Safety and immunogenicity of a novel hexavalent group B streptococcus conjugate vaccine in healthy, non-pregnant adults: a phase 1/2, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, dose-escalation trial.** Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):263-274.

Beran J, et al. **Safety and immunogenicity of fully liquid and lyophilized formulations of an investigational trivalent group B streptococcus vaccine in healthy non-pregnant women: Results from a randomized comparative phase II trial.** Vaccine. 2020 Apr 3;38(16):3227-3234.

Swamy GK, et al. **Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in pregnant women and their infants: Results from a randomized placebo-controlled phase II trial.** *Vaccine*. 2020 Oct 14;38(44):6930-6940.

Martín V, et al. **Rectal and Vaginal Eradication of Streptococcus agalactiae (GBS) in Pregnant Women by Using Lactobacillus salivarius CECT 9145, A Target-specific Probiotic Strain.** *Nutrients*. 2019 Apr 10;11(4):810.

Ho M et al. **Oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial.** *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;55(4):515-8.

Fischer P, et al. **Safety and immunogenicity of a prototype recombinant alpha-like protein subunit vaccine (GBS-NN) against Group B Streptococcus in a randomised placebo-controlled double-blind phase 1 trial in healthy adult women.** *Vaccine*. 2021 Jul 22;39(32):4489-4499.

Fabbrini M, et al. **Functional activity of maternal and cord antibodies elicited by an investigational group B Streptococcus trivalent glycoconjugate vaccine in pregnant women.** *J Infect*. 2018 May;76(5):449-456.

Carreras-Abad C, et al. **Developing a serocorrelate of protection against invasive group B streptococcus disease in pregnant women: a feasibility study.** *Health Technol Assess*. 2019 Dec;23(67):1-40.

Heyderman RS, et al. **Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial.** *Lancet Infect Dis*. 2016 May;16(5):546-555.

Munoz FM, et al. **Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants.** *Vaccine*. 2020 Jul 14;38(33):5355-5363.

Botelho ACN, et al. **Streptococcus agalactiae carriage among pregnant women living in Rio de Janeiro, Brazil, over a period of eight years.** *PLoS One*. 2018 May 11;13(5):e0196925.

Silva JM, et al. **Academic detailing and adherence to guidelines for Group B streptococci prenatal screening: a randomized controlled trial.** *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Mar 19;13:68.

Hillier SL, et al. **A Phase 2, Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide-tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization With GBS III.** *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):2079-2086.

Roca A, et al. **Prevention of bacterial infections in the newborn by pre-delivery administration of azithromycin: Study protocol of a randomized efficacy trial.** *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 19;15:302.

Andreasen T, Kjølhøst Møller J, Rohi Khalil M. **Comparison of BD MAX GBS and GenomEra GBS assays for rapid intrapartum PCR detection of vaginal carriage of group B streptococci.** *PLoS One*. 2019 Apr 16;14(4):e0215314.

Kasai Y, et al. **Effect of probiotics on mother-to-neonate vertical transmission of group B streptococci: A prospective open-label randomized study.** *Pediatr Neonatol*. 2024 Mar;65(2):145-151. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.07.004. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37684161.

# DISTRIBUIÇÃO DA MORTALIDADE HOSPITALAR INFANTIL NO SUS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS POR MENINGITE VIRAL

*Data de aceite: 02/05/2024*

**Anak Targino de Almeida**

**Lebian Marcelle da Silveira Melo**

**Ana Patrícia Ferreira de Azevedo  
Guedes**

**Bárbara Teixeira Queiroz**

**Laíza Cláudia Barbosa de Macedo**

**Priscila Queiroz Brasil**

**Larissa Araujo Portela**

## METODOLOGIA

Estudo epidemiológico com base em dados retirados Sistema de Informação em Saúde (TABNET), disponibilizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Após a pesquisa, os resultados foram levados ao “Microsoft Excel” para análise quantitativa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Registrou-se 12.136 casos de internação por meningite viral no período, dos quais 65,23% acomete a faixa etária de 0 a 19 anos. Todavia, quando comparado a mortalidade, observa-se que a faixa etária pediátrica responde por apenas 29% dos casos de óbitos. Verifica-se que apesar da maior prevalência, a mortalidade na faixa etária pediátrica é de 1,69%, enquanto adultos e idosos apresentam mortalidade de 7,77 %. Dentre os óbitos pediátricos observa-se que pouco mais da metade (54,4%) eram do sexo masculino. A região sudeste apresentou a maior parte dos óbitos (36,57%), seguida pelo Nordeste (35,82%),

## INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença grave, com grande potencial para morbidade e mortalidade, sendo a viral mais frequente na infância e tendo os enterovírus como os principais agentes etiológicos.

## OBJETIVO

Neste trabalho vamos analisar a epidemiologia pediátrica dos óbitos por meningite viral no Brasil, estratificando-a quanto à faixa etária, sexo e outros fatores relevantes, de 2018 a setembro de 2023.

Norte (15,67%), Sul (6,72%) e Centro Oeste (5,22%). Em contraponto as internações pode-se indicar que o tratamento foi mais efetivo na região Sul, pois apesar de responder por 23,72% das internações, o percentual de óbitos é bem mais baixo, em contrapartida a região norte, que apesar de só ter 5,44% das internações, apresenta elevada mortalidade. Verificou-se maior acometimento na faixa etária de 1 a 4 anos (26,12%), em seguida temos os menores de 1 ano (21,64%), de 5 a 9 anos (18,66%), de 15 a 19 anos (17,16%) e de 10 a 14 anos (16,42%). Quanto a raça, observa-se um acometimento preponderante na raça parda (42,54%), em seguida temos 34,33% sem informação, seguidos pela raça, branca (17,91%) preta (2,24%), amarela (1,49%) e indígena (1,49%).

## CONCLUSÃO

Verifica-se que apesar da maior prevalência, a mortalidade na faixa etária pediátrica é inferior a adultos e idosos. Além disto, constata-se a importância de preparo das equipes médicas para agir precocemente, da forma mais adequada, evitando ao máximo os desfechos negativos, como ocorre na região Sul, que apresentou menor índice de mortalidade apesar do considerável número de internações.

## REFERÊNCIAS

dos Santos, Kevilli Andrade, et al. "Fisiopatologia das Meningites de origem viral: uma revisão bibliográfica Pathophysiology of Meningitis of viral origin: a bibliographic review." *Brazilian Journal of Development* 8.6 (2022): 47322-47333.

Duque, Marcos André Araújo et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da Meningite viral: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 1, p. 4086-4096, 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

# DOENÇA CELÍACA NA VISÃO DE PEDIATRAS GERAIS: UM ESTUDO PILOTO

Data de aceite: 02/05/2024

### **Tatyana Borges da Cunha Kock**

Universidade Federal de Uberlândia,  
Faculdade de Medicina, Docente do  
Departamento de Pediatria  
Uberlândia- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/5288890653749774>

### **Ana Luiza Rodrigues Franco Junqueira**

Universidade Federal de Uberlândia,  
Faculdade de Medicina, Estudante de  
Medicina . Uberlândia- Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/9376219211160943>

**RESUMO:** *Objetivo:* Avaliar o conhecimento acerca da doença celíaca entre pediatras de Hospital Universitário de um município brasileiro. *Métodos:* Estudo transversal descritivo, com aplicação de questionário sobre manifestações clínicas e diagnóstico da doença celíaca a pediatras e residentes de pediatria de um hospital universitário, entre março e agosto de 2023. Os dados obtidos foram plotados no Excel para caracterizar a amostra e análise das repostas. *Resultados:* O questionário foi respondido por 33 pediatras e residentes de pediatria. Os sintomas mais relacionados a doença celíaca foram dor abdominal crônica (100%), distensão abdominal (100%), diarreia crônica (96,97%) e falência

de crescimento (87,88%). Sobre fatores de risco para investigação de doença celíaca em crianças e adolescentes, parentes de 1° e 2° grau com doença celíaca (84,85%) e deficiência seletiva de IgA (75,76%) foram mais escolhidas. Para triagem inicial, 75,76% elegeram o teste sorológico antitransglutaminase IgA e dosagem total de IgA. Quando pedidos para assinalar a alternativa correta, 63,63% acreditam ser a biópsia duodenal o gold standard para confirmação diagnóstica. 42,42% assinalaram que pacientes sintomáticos, com anticorpo antitransglutaminase acima de 10 vezes o limite superior, são diagnosticados sem biópsia, 54,54% afirmaram ser necessária dosagem de anticorpos antiendomíio IgG em pacientes com deficiência de IgA e 57,57% acreditam ser importante teste genético para excluir falsos negativos. *Discussão:* Os resultados mostram que, apesar de demonstrarem conhecimento geral acerca da doença, os pediatras ainda valorizam pouco os sintomas atípicos e não se familiarizam com as diretrizes atuais, o que corrobora com subdiagnóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença Celíaca; Pediatras; Diagnóstico precoce; Criança; Adolescente.

## CELIAC DISEASE IN THE VIEW OF GENERAL PEDIATRICIANS: A PILOT STUDY

**ABSTRACT:** *Objective:* To evaluate the knowledge that pediatricians at a University Hospital in a Brazilian city have about celiac disease. *Methods:* This was a descriptive cross-sectional study, a questionnaire on clinical manifestations and diagnosis of celiac disease that was applied to pediatricians and pediatric residents of a university hospital between March and August 2023. The obtained data was plotted in Excel to characterize the sample and analyze the responses. *Results:* 33 pediatricians and pediatric residents answered the questionnaire. The symptoms most related to celiac disease were chronic abdominal pain (100%), bloating (100%), chronic diarrhea (96.97%), and growth failure (87.88%). Regarding factors that pose a risk to the investigation of celiac disease in children and adolescents, 1st and 2nd-degree relatives with celiac disease (84.85%) and selective IgA deficiency (75.76%) were the most chosen. For initial screening, 75.76% chose the IgA anti-transglutaminase serological test and total IgA assay. When asked to mark the correct alternative, 63.63% believed that duodenal biopsy was the gold standard to confirm the diagnosis. 42.42% indicated that symptomatic patients with anti-transglutaminase antibodies above 10 times the upper limit are diagnosed without biopsy, 54.54% stated that it is necessary to measure anti-endomysium IgG antibodies in patients with IgA deficiency, and 57.57% believe that genetic testing is important to exclude false negatives. *Discussion:* The results show that despite having a general knowledge of the disease, pediatricians still place little value on atypical symptoms and are not familiar with current guidelines, which corroborates underdiagnosis.

**KEYWORDS:** Celiac disease; Pediatricians; Early diagnosis; Child; Adolescent

### INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é um distúrbio autoimune caracterizado por sensibilidade às prolaminas encontradas no glúten, que induz a produção de anticorpos e leva à atrofia das vilosidades intestinais. Pode se expressar sob a forma clássica, na qual há prevalência de sintomas gastrointestinais; atípica, com manifestações extraintestinais como anemia, osteoporose, puberdade tardia no caso de crianças e adolescentes e dermatite herpertiforme; e a assintomática, na qual a atrofia vilositária e a produção de anticorpos existem apesar da falta de sintomas claros.

Se não tratada, em todas as suas formas, a DC traz graves consequências devido à deficiência nutricional decorrente da má absorção e ao estado inflamatório persistente e de comprometimento sistêmico com repercussões que extrapolam o âmbito gastrointestinal. Assim, o diagnóstico precoce é importante para se evitar esses desfechos, bem como para que, no caso de crianças e adolescentes, não haja impactos no seu crescimento e desenvolvimento.<sup>5</sup>

No entanto, devido à sintomatologia diversa e ao baixo conhecimento sobre métodos diagnósticos, há cerca de 95% de subdiagnóstico em todo o mundo, sendo uma doença ainda pouco estudada e abordada, ainda que atinja cerca de 1% da população mundial. Dessa forma, a demora no diagnóstico impacta diretamente na qualidade de vida dos celíacos, especialmente quando se trata de crianças e adolescentes.

Tendo isso em vista, esse artigo objetiva avaliar o conhecimento dos pediatras e residentes de pediatria de Hospital Universitário de um município brasileiro acerca das manifestações clínicas e diagnóstico da DC.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Entre março e agosto de 2023 foi enviado aos pediatras e residentes de pediatria de Hospital Universitário de um município brasileiro, questionário, via e-mail, contendo perguntas relacionadas às manifestações clínicas e ao diagnóstico da DC em crianças e adolescentes. Antes de começar a responder ao questionário, o participante deveria ler e concordar com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e apenas após esse aceite, seria direcionado para as perguntas.

O questionário elaborado na plataforma Google Forms, pelos autores deste estudo, com base nas diretrizes atuais da DC (Berry et al, 2020), era disponibilizado por meio de um link, sendo autoaplicável e rápido, com duração de até 10 minutos. Constava de uma parte inicial de identificação com informações sobre idade, sexo, anos de formado e local de trabalho, para caracterização da amostra. A segunda parte era constituída por perguntas para avaliação do conhecimento dos pediatras, sendo 3 perguntas de múltipla escolha, incluindo as seguintes questões:

- Quais os sinais ou sintomas abaixo você associaria a DC em crianças e adolescentes: Diarréia crônica, Atraso na puberdade, Constipação, Falência no crescimento ponderoestatural, Baixa estatura, Distensão abdominal, Anemia ferropriva, Osteopenia, Dor abdominal crônica, Artrite/artralgia, Diarreia com sangue.
- Em qual(is) situação(ões) abaixo você consideraria a investigação para DC? Parentes de 1º e 2º grau de pacientes celíacos, Síndrome de Down, Artrite reumatoide juvenil, Síndrome de Turner, História de consanguinidade, Deficiência seletiva de IgA Diabetes tipo I
- Na triagem inicial para DC, qual(is) exame(s) você solicitaria inicialmente? Endoscopia digestiva alta com biópsias, Sorologia antigliadina IgA e IgG, Teste genético HLA-DQ2/DQ8, Sorologia antitransglutaminase IgA e dosagem total de IgA, Sorologia antitransglutaminase IgA, Sorologia antiendomísio IgA e IgG, Sorologia antigliadina IgA e IgG, antitransglutaminase IgA e IgG e antiendomísio IgA e IgG.

E uma pergunta com afirmativas, para que o participante assinalasse apenas a(s) que considerasse(m) verdadeira(s), que seguem abaixo:

- O gold standard continua sendo a biópsia duodenal
- Pacientes com sintomas sugestivos e níveis de ATG acima de 10 vezes o limite superior, o diagnóstico pode ser feito sem a necessidade da endoscopia

- O teste genético (HLA-DQ2/DQ8) pode auxiliar quando a clínica é muito sugestiva e testes sorológicos negativos, para descartar um falso negativo, uma vez que se o teste genético for negativo a probabilidade de DC é pequena.
- Em pacientes com deficiência de IgA, está recomendado fazer pesquisa de Anti-endomísio da classe IgG.

Como estratégia para melhorar adesão e alcançar mais participantes, questionários físicos foram impressos e distribuídos para profissionais que não haviam respondido por meio do link enviado por e-mail. O TCLE foi recolhido para todos que se dispunham a participar.

Depois de finalizada a coleta de dados, os resultados obtidos foram sistematizados em planilha de Excel. Para caracterização da amostra analisada, foram utilizados médias e desvios padrões para as variáveis numéricas e porcentagens para as variáveis categóricas. Para as perguntas de múltipla escolha, foram utilizados gráficos de barras dispostos em porcentagens de resposta para cada alternativa disponível. Como se trata de um trabalho descritivo, não foi utilizado nenhum teste estatístico.

Este estudo faz parte de um projeto de iniciação científica de aluna do curso de medicina e funcionou como um projeto piloto para avaliação do conhecimento dos pediatras acerca da doença celíaca no Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Instituição sob registro no CAAE: 64306322.6.0000.5152.

## RESULTADOS

O estudo descritivo transversal contou com 33 participantes, pediatras e residentes de pediatria do primeiro ao terceiro ano, atuantes em Hospital Universitário de um município. Todos concordaram em participar do estudo, ao dar sua anuência através do TCLE.

Do total de 33 que responderam, a maioria eram mulheres, com idade entre 20 e 45 anos (78,8%), com menos de 10 anos de formado e 100% atuavam no setor público, embora alguns atuassem também no setor privado (tabela 1).

Com relação ao quadro clínico, era para assinalar os sintomas mais sugestivos de DC, sendo possível a escolha de mais de uma alternativa. A distensão abdominal e a dor abdominal crônica foram escolhidos por todos os participantes. Ainda sobre os sintomas mais prevalentes a diarreia crônica, falência de crescimento e baixa estatura foram assinalados por mais de 80% dos pediatras. Atraso na puberdade, constipação e anemia ferropriva foram eleitos por pouco mais de 50%. Osteopenia, diarreia com sangue e artrite/artralgia foram as opções menos selecionadas (tabela 2).

No que tange aos fatores de risco que deveriam levar à investigação da DC em crianças e adolescentes, parentes de 1º e 2º grau de pacientes celíacos (84,85%) e deficiência seletiva de IgA (75,76%) foram as opções mais assinaladas como indicadores de rastreio. Enquanto isso, diabetes tipo I foi selecionada por 57,58% dos participantes; Síndrome de Down e artrite reumatoide juvenil por 45,45% e síndrome de Turner por 27,27%. O item “história de consanguinidade” representou apenas 24,24% das respostas.



Com relação aos exames que deveriam ser solicitados na triagem inicial, a grande maioria optou pela dosagem do anticorpo antitransglutaminase IgA e dosagem total de IgA. Em segundo lugar, empataram em percentuais a endoscopia digestiva alta com biópsias e a sorologia antiendomíseo IgA e IgG, seguido em terceiro lugar pela sorologia anti gliadina IgA e IgG e sorologia antitransglutaminase IgA. Nenhum participante assinalou o teste genético como opção de exame para triagem inicial (tabela 3).

A última pergunta solicitava que assinalassem o que achavam correto no que diz respeito ao diagnóstico da DC. Do total de respostas, 63,63% afirmaram que o gold standard para o diagnóstico continua sendo a biópsia duodenal, contra 42,42% que assinalaram a opção que dizia que pacientes sintomáticos com valores do anticorpo antitransglutaminase acima de 10 vezes o limite superior, são diagnosticados sem necessidade de biópsia intestinal. Por fim, 54,54% afirmaram ser necessária a busca por anticorpos antiendomíseo IgG diante de pacientes com deficiência de IgA e 57,57% responderam favoravelmente ao teste genético como importante para excluir falsos negativos.

## DISCUSSÃO

De maneira geral, os pediatras demonstraram ter conhecimento acerca das manifestações clínicas da DC na infância, assim como reconhecem a variedade de sinais e sintomas. Também foi possível perceber que fatores de risco importantes para deflagrar uma investigação foram lembrados, assim como os exames de triagem principais são conhecidos pelos pediatras. Por outro lado, os entrevistados não parecem estar familiarizados com as novas diretrizes sobre diagnóstico e manejo da DC.

É importante colocar que houve limitações devido à amostra reduzida e pelo fato de os participantes terem sido pediatras e residentes de pediatria de Hospital Universitário que se caracteriza por ser hospital terciário e, portanto, receber pacientes com complexidades variadas que exigem maior conhecimento para condução dos casos. No entanto, ainda assim as respostas obtidas nos permitem avaliar um certo padrão tanto no reconhecimento da DC quanto na conduta diagnóstica.

Com relação as manifestações clínicas, a maioria ainda associa o quadro clínico aos sintomas clássicos da doença relacionados, predominantemente, ao comprometimento intestinal, que predomina em crianças menores, como diarreia, distensão, dor abdominal e falência de crescimento. De fato, as manifestações gastrointestinais, estão presentes em 50% dos casos. Os sintomas clássicos de má absorção são mais fáceis de se identificar e, embora pareçam ser mais específicos, podem confundir e atrasar o diagnóstico, por se tratar de sintomas prevalentes nesta faixa etária e presentes em outros transtornos digestivos. Rashid et al (2005) verificaram que um terço das famílias consultavam mais de dois pediatras antes da confirmação e que, antes do diagnóstico, essas crianças recebiam outros diagnósticos incluindo anemia (15%), síndrome do intestino irritável (11%), refluxo gastroesofágico (8%), estresse (8%) e úlcera péptica (4%).

A apresentação da DC tem mudado muito nas últimas décadas. Os sintomas clássicos ocorrem na minoria dos pacientes, enquanto crianças maiores apresentam-se oligossintomáticas ou com sintomas atípicos, predominando sintomas extra-intestinais em detrimento dos sintomas gastrointestinais. No presente estudo, foi possível perceber que os pediatras reconhecem que há um espectro amplo de sinais e sintomas na doença celíaca e estão atentos a outros sintomas menos específicos que predominam em crianças maiores, como constipação, anemia ferropriva, baixa estatura e atraso puberal.<sup>9</sup> De forma positiva, estes sintomas atípicos foram citados por mais da metade dos pediatras entrevistados. Baixa estatura, por exemplo, foi associada à enfermidade por 78,79% dos participantes. De fato, baixa estatura, tem sido reportada em 47,5% dos pacientes celíacos. Segundo estudo realizado na Universidade de São Paulo (USP) com crianças que se mostravam mais baixas para a sua idade, 4,7% delas foram diagnosticadas com doença celíaca após a triagem, sendo um número expressivo e que os autores definiram como de peso para o rastreio da doença.

Entretanto, ainda falta conhecimento em relação a manifestações extra-intestinais como osteopenia e manifestações articulares que pouco foram citadas. Em um estudo italiano, 80% dos celíacos não tratados apresentavam baixa densidade mineral óssea, o que demonstra o impacto da má absorção do cálcio no metabolismo ósseo. E mesmo que instituída a dieta isenta de glúten, os níveis de vitamina D, bem como a densidade mineral óssea, podem demorar em média 6 meses para normalizarem. Destacando a importância dos pediatras associarem essa manifestação à DC, permitindo o diagnóstico antes que a restauração óssea seja irreversível.

A associação da presença de sangue nas fezes ao diagnóstico da doença celíaca ainda que tenha sido pequena, trouxe uma preocupação, por um lado por não ser um sinal descrito nas diversas literaturas e, por outro, que pode sugerir confusão de diagnóstico com colites inflamatórias outras cujo mecanismo fisiopatológico é diferente como a doença inflamatória intestinal.

No que tange aos fatores de risco que levariam os pediatras a realizarem a triagem, a maioria reconheceu a necessidade de se fazer rastreio em parentes de 1º e 2º grau de celíacos, já que há estimativas de que tenham entre 10% e 20% a mais de chances de desenvolverem a doença em alguma fase da vida, pois é sabido que, apesar de se tratar de doença multifatorial, componentes genéticos também se fazem presentes dentre as suas causas. A partir desse conhecimento, é válido ainda ressaltar que a triagem não deve ser feita apenas uma vez na vida, mas com certa regularidade, porque também é conhecida a possibilidade de o indivíduo vir a desenvolver a doença em qualquer momento de sua vida, inclusive sob a sua forma assintomática. Já a consanguinidade tem baixa correlação e não é considerada um fator de risco, o que parece ser de conhecimento da maioria dos pediatras entrevistados, mas ainda assim o fato de alguns terem assinalado esta opção chama atenção talvez para o desconhecimento da fisiopatologia da doença.

O fator “deficiência seletiva de IgA” também foi elencado por boa parte dos pediatras como aumento de risco. Realmente se faz presente em cerca de 1,7% a 7,7% dos celíacos. Como os exames de anticorpos mais pedidos para a triagem da doença envolvem a imunoglobulina A, sua deficiência pode levar a falsos negativos, o que eleva o número de subdiagnosticados. Diante disso, conhecer a possibilidade de coexistência dessas duas condições é primordial para que se lance mão de outras classes de anticorpos.

Estudos epidemiológicos apontam que a prevalência de DC entre diabéticos tipo I é de 4% contra cerca de 1% na população de forma geral, valor representativo e que demonstra a importância de rastreamento nesses indivíduos. O mesmo ocorre com outras doenças autoimunes, uma vez que, ainda que envolvam vários aspectos como causadores, a maior parte delas envolvem fatores genéticos, sendo que algumas mutações podem ser comuns a distintas doenças, o que justifica a sua coexistência em muitos casos. Um exemplo para além do diabetes mellitus tipo I é a artrite reumatoide juvenil. No estudo, porém, menos de 60% dos pediatras associaram esses dois distúrbios autoimunes à DC.

É importante lembrar que crianças com Síndrome de Down tem um risco aumentado estimado em 6 vezes de desenvolver doença celíaca.<sup>17</sup> A prevalência da doença nestes pacientes pode variar de 5 a 12 %. Se o teste de triagem não é feito, o diagnóstico da doença celíaca pode ser postergado em 82% dos pacientes com Síndrome de Down, o que causa aumento da sua mortalidade. No presente estudo, mais da metade dos pediatras parecem não reconhecer a associação destas duas doenças e, desta forma, desconhecer as diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down que recomenda a triagem inicial aos dois anos de idade.<sup>19</sup> Reforçando a necessidade também de divulgação destas diretrizes entre os profissionais de saúde, bem como projetos de capacitação.

Quanto aos exames para triagem inicial, os resultados foram satisfatórios quanto à escolha da dosagem total de IgA para descarte de uma possível deficiência seletiva de IgA associada aos anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA por mais de 70% dos participantes, o que vai de encontro as diretrizes atuais que afirmam que estes apresentam maiores especificidade e sensibilidade dentre os demais. Outro resultado que vimos como positivo foi o fato de nenhum participante ter elegido o teste genético para realizar a triagem. Sabe-se que 95% dos celíacos apresentam o gene HLA-DQ2 e 5% o HLA-DQ8, mas, devido à natureza multifatorial da doença, a presença desses genes por si só não indica que o indivíduo é celíaco, ainda que não descarte a possibilidade de um dia vir a desenvolvê-la. Em um outro ponto de vista, no entanto, esse teste funciona como diagnóstico de exclusão, já que a ausência desses genes exclui a possibilidade da doença com uma porcentagem de confiança de 99%. Assim, apesar de permitir excluir o diagnóstico, não é utilizado como método de triagem para confirmação diagnóstica.

Por outro lado, 27% dos pediatras selecionaram a dosagem dos três tipos de anticorpos (antitransglutaminase, antiendomísio e antigliadina). Na luz dos conhecimentos atuais a antigliadina apresenta baixa sensibilidade e o antiendomísio, por sua vez, apesar de ser também um bom método, não é o primeiro a ser pedido na triagem inicial, mesmo porque o método para sua dosagem é a imunofluorescência, o qual, apesar de já bem modernizado, envolve certa subjetividade por parte de quem o realiza, o que reduz sua sensibilidade. Logo, podemos inferir que ao solicitar antigliadina ou mesmo antiendomísio como triagem inicial perdemos a chance de resultados mais assertivos como os encontrados com a dosagem do antitransglutaminase, além de honerar o sistema de saúde. E apesar de demonstrarem saber da coexistência da DC e da deficiência de IgA, conforme já relatado acima, pouco mais de 50% pediriam a dosagem dos anticorpos IgG diante dessa carência, o que reforça o desconhecimento acerca da fisiopatologia da doença, bem como seus meios diagnósticos, podendo trazer prejuízo ao diagnóstico adequado e reforçar a possibilidade de testes falso negativos.

Ao mesmo tempo, cerca de 20% indicariam a biópsia duodenal, conduta questionável por ser esse um procedimento invasivo que deve ser usado no diagnóstico e não no rastreio, mesmo porque demanda recursos mais aprimorados e não seria viável a sua realização em larga escala pelo sistema público de saúde. E mais de 60% dos entrevistados afirmaram ser a endoscopia o gold standard para o diagnóstico, quando as diretrizes europeias atuais defendem que pacientes sintomáticos com anticorpos 10 vezes acima da normalidade, não precisam ser submetidos a endoscopia. Esta abordagem de não biopsiar foi assinalada por menos da metade dos entrevistados, mais uma vez mostrando a ligação com conceitos antigos de que a biópsia duodenal seria o principal exame na propedêutica da DC. Tem sido demonstrado que altos níveis de anticorpo antitransglutaminase predizem com precisão alterações histológicas do tipo Marsh 2-3 no duodeno. O objetivo desta abordagem “sem biópsia” proposta pelas diretrizes atuais da ESPGHAN é tornar o procedimento diagnóstico menos desafiador, o que merece ser divulgado entre os profissionais de saúde.

Assim, conclui-se que, apesar dos pediatras demonstrarem conhecimento geral acerca da DC, ainda existe pouca referência aos sintomas atípicos, como já demonstrado em outro estudo brasileiro com pediatras. Existindo a necessidade de se ampliar e atualizar o conhecimento dos profissionais de saúde em relação a DC, sobretudo, reforçando a atenção para as formas atípicas ou oligossintomáticas. Bem como, é importante aumentar a conscientização sobre as possíveis abordagens diagnósticas entre os médicos, a fim de aumentar a adesão aos guidelines. Logo, o desenvolvimento de cursos de capacitação faz-se necessário para reforçar conceitos e embasar condutas, corroborando para um diagnóstico mais assertivo. Desta maneira, poderíamos mudar a realidade atual de cerca de 95% de subdiagnóstico, com milhares de celíacos desconhecendo sua condição, expondo-se ao glúten e sofrendo as consequências da falta de tratamento, muitas delas irreversíveis.

Para finalizar, reforça-se a necessidade de mais estudos sobre DC e avaliações do conhecimento dos profissionais de saúde acerca do tema, posto que o presente estudo adotou uma limitada amostra, mas sua maior abrangência pode gerar resultados interessantes para se avaliar um panorama mais geral.

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, A. S. S.; CONCEIÇÃO, J. S. D.; SILVA, L. R. Conhecimento dos pediatras sobre doença celíaca: estudo piloto. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 29, 27 out. 2010.
- CAIO, G. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 142, dez. 2019.
- CASTRO-ANTUNES, M. M. et al. Celiac disease in first-degree relatives of patients. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 331–336, 11 ago. 2010.
- CATASSI, C. et al. Coeliac disease. **The Lancet**, v. 399, n. 10344, p. 2413–2426, jun. 2022.
- CHANG, D. et al. Review article: Becoming and being coeliac—special considerations for childhood, adolescence and beyond. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. S1, jul. 2022.
- FEDEWA, M. V. et al. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 23, n. 2, p. 200–211, abr. 2020.
- GALLEGOS, C.; MERKEL, R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease. **Gastroenterology Nursing**, v. 42, n. 1, p. 41–48, jan. 2019.
- GAUDINO, R. et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 1, p. 45, dez. 2022.
- GIORGIO, F. et al. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 7486–7504, 8 set. 2015.
- HUSBY, S. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 70, n. 1, p. 141–156, jan. 2020.
- LIU, E. et al. Routine Screening for Celiac Disease in Children With Down Syndrome Improves Case Finding. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 71, n. 2, p. 252–256, ago. 2020.
- MIGLIARESE ISAAC, D. et al. Managing the pediatric patient with celiac disease: a multidisciplinary approach. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. Volume 9, p. 529–536, out. 2016.
- PEDRETTI, M. et al. Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 1, p. 235, dez. 2021.
- PERSECHINO, F. et al. Skin Manifestations and Coeliac Disease in Paediatric Population. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3611, 15 out. 2021.

QUEIROZ, M. S. et al. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 1, p. 55–60, jan. 2004.

RASHID, M. et al. Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. **Pediatrics**, v. 116, n. 6, p. e754–e759, 1 dez. 2005.

RASKIN, S. et al. **Diretrizes de Atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down**. Sociedade Brasileira de Pediatria, , mar. 2022. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22400b-Diretrizes\\_de\\_atencao\\_a\\_saude\\_de\\_pessoas\\_com\\_Down.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf)

RIZNIK, P. et al. The Use of Biopsy and “No-Biopsy” Approach for Diagnosing Paediatric Coeliac Disease in the Central European Region. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2019, p. 1–6, 15 nov. 2019.

SAHIN, Y. Celiac disease in children: A review of the literature. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 10, n. 4, p. 53–71, 9 jul. 2021.

SINGH, P. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 6, p. 823- 836.e2, jun. 2018.

SZAJEWSKA, H. et al. Early Feeding Practices and Celiac Disease Prevention: Protocol for an Updated and Revised Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 5, p. 1040, 28 fev. 2022.

WHITACKER, F. C. F. et al. Prevalência e aspectos clínicos da associação de diabetes melito tipo 1 e doença celíaca. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 4, p. 635–641, jun. 2008.

## ANEXOS

---

### Sexo – n (%)

Feminino	30 (90,9%)
Masculino	3 (9,1%)

### Faixa etária - n (%)

20 a 30 anos	13 (39,4%)
30 a 45 anos	13 (39,4%)
> 45 anos	7 (21,2%)

### Anos de formado – n (%)

< 10 anos	19 (57,6%)
> 10 anos	14 (42,4%)

### Local de atuação - n (%)

Apenas no Setor Público	21 (63,6%)
Setor Público e Privado	12 (36,4%)
Apenas no Setor Privado	0

---

Tabela 1 - Caracterização da amostra de Participantes (n=33)

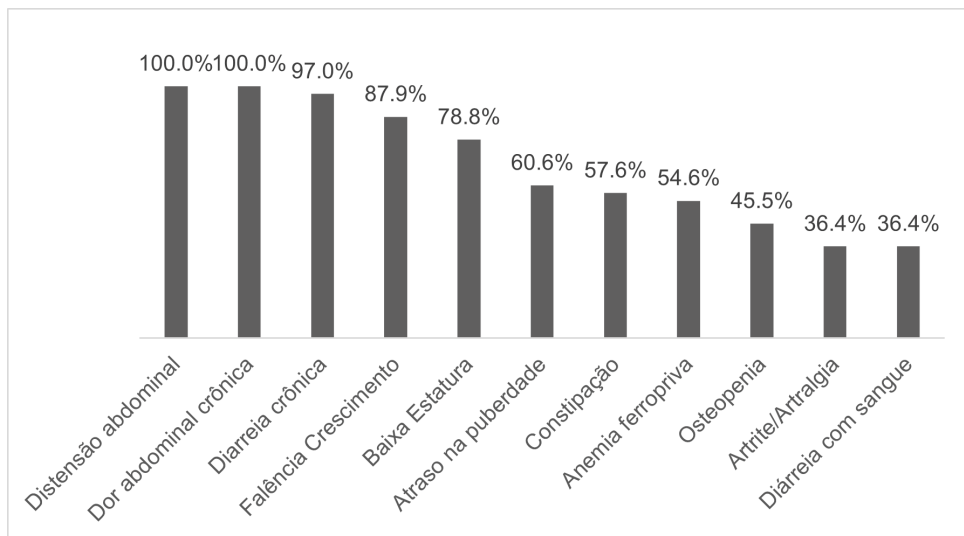


Figura 2: Sintomas sugestivos de doença celíaca

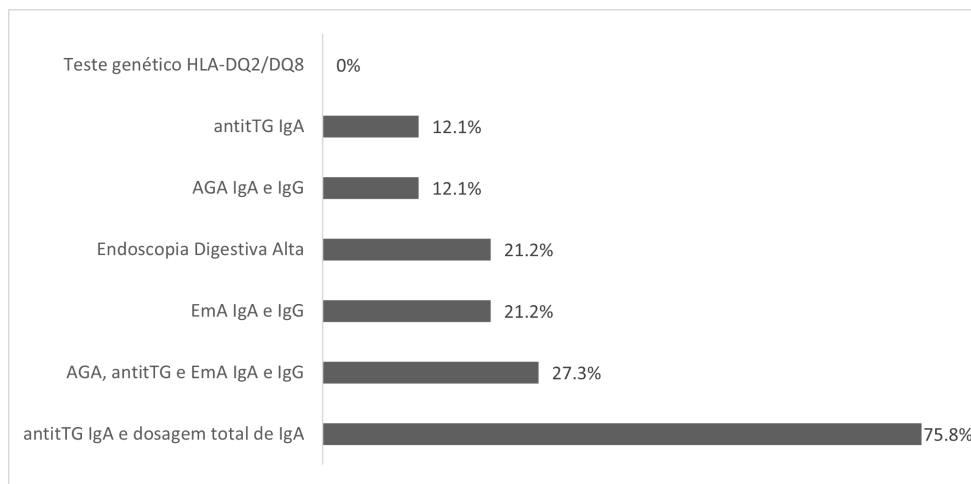


Figura 3: Exames para triagem de doença celíaca

AntitTG, anticorpo antitrasglutaminase; AGA, anticorpo antigliadina; EmA, antiendomísio; IgA, imunoglobulina A

# DOENÇA DE STILL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **MARQUES, RR**

Discente do curso de Medicina do Centro  
Universitário Integrado

### **FERNANDES, GH**

Discente do curso de Medicina do Centro  
Universitário Integrado

### **PINTO, LVS**

Discente do curso de Medicina do Centro  
Universitário Integrado

### **SANTOS, DP**

Docente do curso de Medicina do Centro  
Universitário Integrado

### **ALMEIDA, CG**

Docente do curso de Medicina do Centro  
Universitário Integrado

**PALAVRAS-CHAVE:** doença rara, artrite, artralgia.

## **INTRODUÇÃO**

O primeiro relato sobre os sintomas que caracterizam a Doença de Still (DS) foi catalogado em 1896 por George Still. Inicialmente a doença foi classificada como uma poliartrite crônica em crianças, também conhecida como Artrite Reumatoide Juvenil (ARJ). Porém, em 1971, Eric Bywaters reconheceu a aparição dessa comorbidade em adultos, nomeando a mesma como DS. A DS é considerada uma doença rara, mais especificamente um distúrbio inflamatório sistêmico de causa desconhecida, em que se apresentam quatro sintomas principais: febre, erupções cutâneas maculopapulares, artrite e leucocitose com predomínio de polimorfonucleares. Cabe salientar que existem diferenças entre a DS e a ARJ: quando apenas o sintoma de artrite é excluído, essa doença é classificada na primeira categoria.

## **OBJETIVO**

Relatar os sintomas e abordar os aspectos do diagnóstico e tratamento da doença de Still.



## **METODOLOGIA**

Trabalho elaborado a partir de um levantamento bibliográfico com a seleção de artigos nacionais nas bases de dados virtuais Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, considerando publicações de 2003 em diante. Como descritores, “doença rara”, “artrite” e “artralgia”. Dentre 14 artigos relacionados ao tema, foram selecionados os nove artigos que mais atenderam ao propósito do estudo.

## **RESULTADOS**

Os sintomas mais comuns da DS são febre alta, artrite e irritação da pele. Podem aparecer faringite, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e anemia. Sintomas menos frequentes são a pleurite, pericardite e miocardite. O diagnóstico é dificultado pela existência de diferentes parâmetros de classificação, sendo então realizado por critérios de exclusão, de acordo com os sintomas. A ferritina é utilizada para auxílio do diagnóstico, visto que seus níveis se apresentam altamente elevados e o declínio está relacionado com a atenuação da doença. O tratamento inicial para a DS é realizado à base de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), porém, não possuem bons resultados visto que há efetividade somente em 7 a 15% dos pacientes. Em contrapartida, o uso de glicocorticoides demonstra ser eficiente no tratamento da doença (eficácia entre 76 a 95% dos casos). A DS teve como faixa etária mais acometida a de 30,8 anos, com leve predomínio para o sexo masculino (54,2%). Além disso, cerca de uma em cada 1000 crianças em todo o mundo sofrem de ARJ, cujo diagnóstico é, geralmente, clínico e não há um teste de diagnóstico específico.

## **CONCLUSÕES**

a Doença de Still é uma doença rara, a qual acomete principalmente jovens do sexo masculino. Esse trabalho contribuiu como um informativo sobre a Doença de Still, evidenciando seus principais sintomas. Torna-se primordial a descoberta de novas formas de diagnóstico, visto que, por meio de sua identificação, é viabilizada a forma mais efetiva e conveniente de tratamento.

# EFICIÊNCIA E SEGURANÇA DA CETAMINA E ESCETAMINA NA DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 30/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

### Catarina de Souza Dias Nogueira

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

### Eduardo Herrera Rodrigues de Almeida Junior

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

**RESUMO:** A cetamina e a escetamina têm se mostrado promissoras no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). Foram analisados 1.648 trabalhos, sendo 1.600 da PubMed, 8 da LILACS e 0 da SciELO. Após critérios de inclusão, selecionaram-se 30 artigos adequados ao tema. A escetamina intranasal demonstrou eficácia rápida e sustentada no alívio dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos. Além disso, ambas as formas de cetamina têm um perfil de segurança favorável, com eventos adversos geralmente leves e transitórios. Mecanicamente, a cetamina e a escetamina induzem neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o córtex pré-frontal, fornecendo insights sobre seu mecanismo de ação.

Estudos sugerem que a cetamina pode ser combinada com outros tratamentos, como o treinamento cognitivo, para maximizar seus benefícios no tratamento da DRT. A combinação da escetamina com antidepressivos orais também mostrou melhorar a qualidade de vida, a funcionalidade e os sintomas depressivos em pacientes com DRT.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Cetamina; depressão; desistência ao tratamento.*

### EFFICACY AND SAFETY OF KETAMINE AND ESKETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Ketamine and esketamine have shown promise in treating treatment-resistant depression (TRD). A total of 1,648 studies were analyzed, with 1,600 from PubMed, 8 from LILACS, and 0 from SciELO. After inclusion criteria, 30 articles suitable for the theme were selected. Intranasal esketamine demonstrated rapid and sustained efficacy in relieving depressive symptoms in TRD patients, even in non-responsive cases. Moreover, both forms of ketamine have a favorable

safety profile, with generally mild and transient adverse events. Mechanistically, ketamine and esketamine induce neuroplasticity in brain regions relevant to depression, such as the prefrontal cortex, providing insights into their mechanism of action. Studies suggest that ketamine can be combined with other treatments, such as cognitive training, to maximize its benefits in treating TRD. Combining esketamine with oral antidepressants has also been shown to improve quality of life, functionality, and depressive symptoms in TRD patients.

**KEYWORDS:** Ketamine; depression; resistant treatment.

## INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno mental grave que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando uma das principais causas de anos vividos com incapacidade. Cerca de um terço dos pacientes com depressão maior não respondem adequadamente aos tratamentos antidepressivos convencionais, o que os caracteriza como tendo depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT está associada a um maior risco de recaída, tentativas de suicídio e impacto significativo na qualidade de vida. Portanto, há uma necessidade urgente de desenvolver tratamentos mais eficazes e de ação rápida para pacientes com DRT (MARTIN DM, et al. 2024) (GLUE P, et al. 2024) (LOO C, et al. 2023).

A escetamina, o enantiômero S da cetamina, emergiu como uma terapia promissora para a DRT. Estudos clínicos demonstraram que a escetamina intranasal pode proporcionar alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A eficácia e a segurança da escetamina intranasal foram estabelecidas em vários ensaios clínicos de fase III, resultando em sua aprovação para o tratamento da DRT em vários países. A rápida ação e o perfil de segurança favorável da escetamina a tornam uma opção de tratamento importante para pacientes com DRT que não respondem a outras terapias (ZAKI N, et al. 2023) (OCHS-Ross R, et al. 2020) (LOO C, et al. 2023).

A avaliação do perfil benefício-risco da escetamina para o tratamento da DRT é fundamental para garantir sua segurança e eficácia. A Estrutura de Ação Benefício-Risco (BRAT) tem sido usada para avaliar e comunicar as evidências relacionadas ao perfil benefício-risco da escetamina. A aplicação da estrutura BRAT na avaliação da escetamina + antidepressivo oral para o tratamento da DRT demonstrou ser uma abordagem eficaz na análise do perfil benefício-risco desses tratamentos. Isso é crucial para orientar as decisões dos reguladores, médicos e pacientes em relação ao uso da escetamina no tratamento da DRT (KATZ EG, et al. 2020).

A neurobiologia subjacente aos efeitos antidepressivos da escetamina também está sendo investigada. Estudos em modelos animais sugerem que a escetamina induz marcadores robustos de neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o aumento da liberação de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a estimulação da sinalização da rapamicina em mamíferos (mTOR) no córtex pré-frontal.

Esses efeitos estão ligados à reversão de déficits de neuroplasticidade observados em condições depressivas, fornecendo insights importantes sobre o mecanismo de ação da escetamina (KOPELMAN J, et al. 2023).

Além disso, os métodos de avaliação de desfechos relacionados ao paciente (PRO) têm sido eficazes na captura do impacto da depressão na vida diária dos pacientes, incluindo a carga de sintomas, habilidades funcionais e qualidade de vida geral relacionada à saúde. A interpretação dos resultados PRO em termos de diferença mínima clinicamente importante (MCID) é essencial para fornecer resultados significativos para os pacientes. Métodos baseados em âncoras têm sido preferidos para a derivação do MCID, pois consideram a mudança significativa do ponto de vista do paciente (HUDGENS S, et al. 2021).

Em conclusão, a escetamina intranasal representa uma inovação significativa no tratamento da DRT, oferecendo um alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura BRAT, na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão (DALY EJ, et al. 2021) (AKI N, et al. 2023) (KATZ EG, et al. 2020).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “ketamine”, “depression” e “resistant treatment”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024); artigos cujos estudos eram do tipo clínico e clínico controlado; de acesso livre. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo, que não trabalhavam a relação da substância e da comorbidade em questão; e dita e artigos fora do tema abordado.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1.648 trabalhos analisados, 1600 foram selecionados da base de dados PubMed, 8 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 4 anos (2020-2023), resultou em um total de 1.090 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 129 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 129 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 77 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 30 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

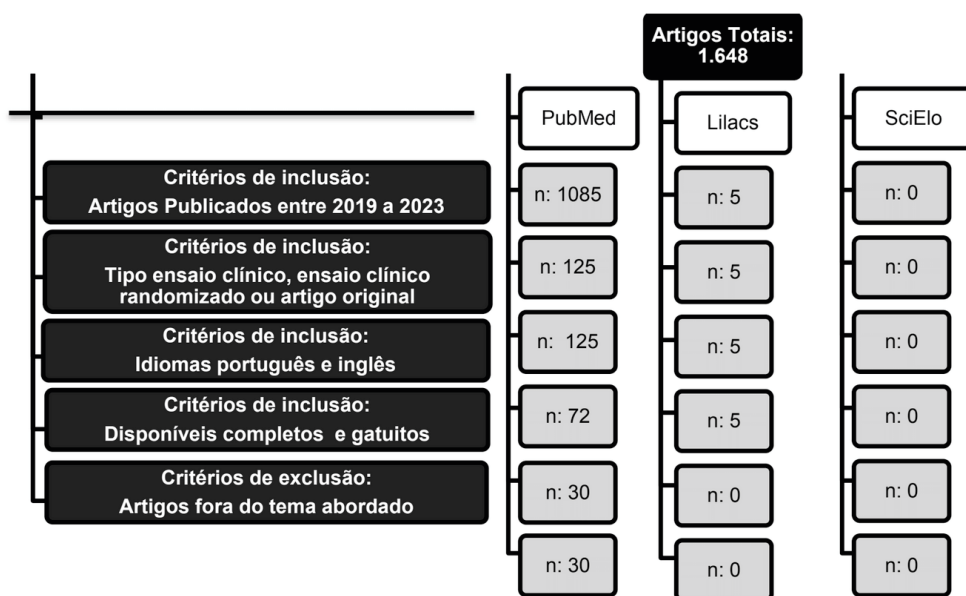


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Resultado</b>
<b>Martin DM, et al.</b>	2024	Os resultados mostraram que na Coorte 1 não houve diferenças entre cetamina e midazolam nos resultados cognitivos. Para a Coorte 2, também não houve diferença entre as condições para resultados cognitivos.
<b>Glue P, et al.</b>	2024	Após a administração de cetamina, pacientes apresentaram redução significativa nos índices de depressão e ansiedade por até 7 dias, com perfil dose-resposta para efeitos colaterais dissociativos. A cetamina foi segura e bem tolerada.
<b>Loo C, et al.</b>	2023	Cetamina foi mais eficaz que midazolam na coorte 2 (taxa de remissão 19,6% vs. 2,0%; OR = 12,1, IC 95% 2,1-69,2, P = 0,005), mas não na coorte 1 (6,3% vs. 8,8%; OR = 1,3, IC 95% 0,2-8,2, P = 0,76). Efeitos adversos agudos foram resolvidos em 2 horas.
<b>Lee W, et al.</b>	2023	De 99 encaminhamentos, 10 participantes receberam cetamina. A taxa de acúmulo foi de 0,54 participantes/mês em todos os locais, com 50% alcançando redução $\geq$ 50% na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg basal, sem danos clinicamente relevantes.
<b>Yonezawa K, et al.</b>	2023	A idade de início foi positivamente correlacionada com a resposta ao tratamento após três dias de administração de cetamina. No entanto, não houve associação entre a resposta ao tratamento e idade, sexo, pontuação basal do HAM-D-6 ou pontuação dissociativa avaliada após a infusão de cetamina.
<b>Zaki N, et al.</b>	2023	A cetamina nasal foi mais eficaz que o midazolam em uma das coortes, mas não na outra. A cetamina foi bem tolerada, com eventos adversos resolvidos em duas horas.
<b>Kopelman J, et al.</b>	2023	houve uma interação significativa entre a mudança na DM e o grupo de tratamento (cetamina vs. veículo) nas regiões do córtex pré-frontal ventromedial (vACC), amígdala e hipocampo, indicando que a redução na DM nessas regiões foi associada a uma maior melhoria na depressão no grupo que recebeu cetamina. No entanto, outras regiões, como o córtex orbitofrontal medial, não mostraram efeitos significativos da cetamina na DM
<b>Jamieson C, et al.</b>	2023	A combinação ESK + AD mostrou melhores resultados em qualidade de vida e saúde mental.
<b>Price RB, et al.</b>	2023	Observou-se interação significativa entre ponto de tempo e grupo, com a cetamina mais ASAT mostrando efeito significativo inicialmente, mas não mais tarde.
<b>Murphy N, et al.</b>	2023	Os dados demográficos dos pacientes estão na Tabela 1. O LZC aumentou com a cetamina em relação ao MID, principalmente após 30 minutos. Para o MSE, ambos os grupos mostraram entropia crescente, com a cetamina reduzindo o MSE em comparação com o MID, especialmente aos 30 minutos.
<b>Zavaliangos-Petropulu A, et al.</b>	2023	A cetamina demonstrou melhorias significativas na inibição, memória de trabalho, velocidade de processamento e cognição fluida após infusões. As melhorias neurocognitivas foram independentes da resposta antidepressiva.
<b>Turkoz I, et al.</b>	2023	Dos 518 pacientes com dados no dia 28, 310 receberam ESK+AD e 208 receberam AD+PBO. No geral, 53,3% obtiveram resposta, e 37,6% alcançaram remissão.
<b>Su TP, et al.</b>	2023	A cetamina mostrou efeitos antidepressivos significativos até 14 dias após a infusão, com efeito antissuicida persistente por 5 dias, especialmente em pacientes com episódios depressivos curtos ou poucos antidepressivos prévios
<b>Oughli HA, et al.</b>	2023	As taxas de conclusão foram altas, sem efeitos adversos graves. Houve melhorias significativas nos sintomas depressivos, com 48% dos participantes respondendo ao tratamento. Melhorias na cognição foram observadas e mantidas na fase de continuação.
<b>Williamson D, et al.</b>	2023	A dissociação ocorreu em 14,3% dos pacientes, sem delírios relatados. A gravidade da dissociação correlacionou-se com itens do CADSS. No entanto, nenhum ponto de corte do CADSS foi discriminativo para eventos de dissociação.
<b>Jha MK, et al.</b>	2022	Em um estudo com 560 pacientes com depressão resistente ao tratamento, 52,9% tinham alta irritabilidade. Não houve interação significativa entre irritabilidade basal e tratamento nos resultados do MADRS no dia 28.

<b>Price RB, et al.</b>	2022	A cetamina reduziu significativamente os escores de depressão 24 horas após a infusão, com efeitos estáveis até 30 dias no grupo cetamina+ASAT em comparação com o grupo solução salina+ASAT. O grupo cetamina+placebo mostrou uma trajetória crescente de depressão.
<b>Borentain S, et al.</b>	2022	Três fatores foram identificados nos itens do MADRS: afetivos e anedônicos, ansiedade e sintomas vegetativos, e desesperança. O benefício do tratamento com escetamina versus placebo foi observado em todos os fatores, mantendo-se por 4 semanas.
<b>Gilbert JR, et al.</b>	2022	A cetamina reduziu a ideação suicida e a depressão, melhorando a precisão em quem tentou, enquanto os não tentadores reduziram a precisão. Associações neurais com o comportamento suicida também foram observadas.
<b>Ohnishi T, et al.</b>	2022	A pontuação total e as subescalas do MADRS não diferiram entre escetamina e placebo nos dias 2 e 28. No entanto, a estrutura fatorial da resposta foi diferente entre escetamina e placebo no 2º dia.
<b>Floden L, et al.</b>	2022	A cetamina mais AD mostrou maior redução nas pontuações do PHQ-9 e MADRS no dia 15 e 28 em comparação com placebo mais AD, com maiores chances de melhora nos sintomas depressivos.
<b>Ekstrand J, et al.</b>	2022	Entre pacientes hospitalizados, a cetamina e a ECT induziram remissão em 46% e 63% dos casos, respectivamente, com necessidade semelhante de sessões de tratamento. Os eventos adversos variaram, com mais abandonos devido a EAs emergentes na cetamina.
<b>Jones RR, et al.</b>	2022	A cetamina, em estudos como o TRANSFORM, demonstrou eficácia no tratamento da depressão, especialmente em mulheres, resultando em melhorias significativas na pontuação do MADRS e taxas de remissão mais altas, apesar de eventos adversos como náusea e dissociação.
<b>Caliman-Fontes AT, et al.</b>	2022	Não foram observadas mudanças significativas nos níveis de BDNF após a infusão de cetamina, nem diferenças nos níveis comparando cetamina e escetamina. Ambas as drogas demonstraram efeitos terapêuticos semelhantes, e não houve associação entre os níveis de BDNF e a resposta ao tratamento ou gravidade dos sintomas depressivos.
<b>Lijffijt M, et al.</b>	2022	KET 0,5 mostrou maior probabilidade de resposta ao tratamento no sétimo dia em comparação com MID. A durabilidade da resposta foi superior com KET 0,5, e as condições foram geralmente seguras e toleráveis, com eventos adversos transitórios
<b>Ochs-Ross R, et al.</b>	2022	Ambos os grupos tiveram reduções semelhantes nas pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) durante a indução e otimização/manutenção
<b>Takahashi N, et al.</b>	2021	Na fase de indução de DB, a cetamina não mostrou diferença significativa em relação ao placebo na redução dos sintomas depressivos. Causou efeitos adversos comuns, incluindo aumento da pressão arterial.
<b>Zhou Y, et al.</b>	2021	Pacientes com TRD e dor tiveram maior resposta antidepressiva e de remissão com cetamina. Antes do tratamento, apresentaram níveis elevados de certas citocinas, que diminuíram com o tratamento, especialmente a IL-6, relacionada à melhora da dor e dos sintomas depressivos.
<b>Daly EJ, et al.</b>	2021	Pacientes com e sem ansiedade comórbida tratados com escetamina demonstraram reduções significativas na pontuação MADRS em comparação com antidepressivo/placebo, com taxas mais altas de resposta e remissão, independentemente da ansiedade comórbida.
<b>Turkoz I, et al.</b>	2021	Neste estudo, pacientes tratados com escetamina mais antidepressivo apresentaram maiores taxas de resposta e remissão em comparação com antidepressivo mais placebo, independentemente da presença de ansiedade comórbida.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a abordagem com cetamina ao tratamento da depressão resistente ao tratamento.



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A cetamina emergiu como um tratamento eficaz para a depressão resistente ao tratamento. Estudos sugerem que doses repetidas podem melhorar sintomas depressivos, mas seu perfil cognitivo ainda é incerto. Pesquisas recentes mostram resultados mistos, com algumas evidências de melhora cognitiva, especialmente na velocidade de processamento. No entanto, estudos maiores não encontraram diferenças significativas em testes cognitivos entre cetamina e placebo ou outro tratamento ativo. A segurança cognitiva parece ser aceitável a curto prazo, mas são necessárias mais pesquisas para entender completamente os efeitos cognitivos da cetamina em longo prazo em pacientes com depressão resistente ao tratamento (MARTIN DM, et al. 2024).

Foi demonstrada rápida eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT). Estudos destacam sua atividade antidepressiva e ansiolítica, com doses intramusculares (IM) seguras e toleráveis. Embora a dose de 0,5 mg/kg tenha sido eficaz, a dose de 1 mg/kg pode ter efeitos antidepressivos mais duradouros. A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) mostrou-se adequada para avaliar esses efeitos. A cetamina IM pode ser uma alternativa viável à administração intravenosa, com biodisponibilidade comparável. Estudos futuros são necessários para confirmar a resposta à dose e os efeitos diferenciais nos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com DRT (GLUE P, et al. 2024).



Sua eficácia superou ao midazolam no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT) em um ensaio clínico randomizado. O estudo envolveu um tratamento de 4 semanas com dosagem adequada administrado por injeção subcutânea, com resultados positivos principalmente na coorte que recebeu doses flexíveis. Esses resultados destacam a eficácia antidepressiva da cetamina em uma população gravemente resistente ao tratamento, mostrando-se clinicamente e estatisticamente superior ao midazolam. Este foi o maior ensaio clínico randomizado de cetamina racêmica em pacientes com DRT, fornecendo evidências significativas de seus benefícios terapêuticos (LOO C, et al. 2023).

Com relação a segurança e efetividade em doses baixas, foi promissora no tratamento da depressão em pacientes com prognósticos extremamente curtos, apesar dos desafios de recrutamento durante a pandemia de COVID-19. A dosagem ultrabaixa de cetamina foi segura e bem tolerada, demonstrando atividade antidepressiva de início rápido. No entanto, a duração dos efeitos antidepressivos foi limitada, sugerindo a necessidade de dosagens repetidas. A integração entre cuidados paliativos e serviços de psiquiatria pode melhorar a capacidade de triagem e tratamento da depressão em pacientes terminais. Os médicos podem atuar como guardiões da capacidade de consentir, mas a maioria dos pacientes manteve essa capacidade (LEE W, et al. 2023).

Somando a isso, ainda sobre baixas doses, demonstrou efeitos antidepressivos e antissuicidas em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente. O efeito antidepressivo persistiu por até 14 dias, mas o efeito antissuicida diminuiu após 5–7 dias. A infusão de cetamina foi mais eficaz em pacientes com DRT de duração <24 meses e ≤4 tratamentos antidepressivos falhados. A infusão quinzenal de cetamina foi sugerida para prevenção do suicídio. A redução da ideação negativa associada ao suicídio foi o principal impulsionador do efeito antissuicida da cetamina. Estudos adicionais com infusões repetidas são necessários para entender melhor seus efeitos sustentados (TURKOZ I, et al. 2023).

A cetamina em baixas doses demonstra efeitos antidepressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente, persistindo por até 14 dias. No entanto, o efeito antissuicida parece diminuir após 5–7 dias. A resposta ao tratamento com cetamina está relacionada à refratariedade moderada ou baixa ao tratamento, episódio depressivo atual <24 meses e ≤4 tratamentos antidepressivos falhados. Recomenda-se a infusão quinzenal de cetamina para prevenção do suicídio. O efeito antissuicida parece ser impulsionado pela redução na ideação negativa associada ao suicídio. Estudos adicionais são necessários para entender melhor os efeitos a longo prazo da cetamina em pacientes com depressão grave e ideação suicida (SU TP, et al. 2023).

Um estudo avaliou a segurança e eficácia a longo prazo da escetamina em spray nasal combinada com um antidepressivo oral em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Os resultados mostraram que a escetamina foi segura e bem tolerada por até 4,5 anos, com a maioria dos eventos adversos sendo leves ou moderados e transitórios.

Além disso, a melhoria dos sintomas depressivos foi sustentada ao longo do tempo, com quase metade dos participantes alcançando remissão. Esses achados sugerem que a escetamina pode ser uma opção eficaz e segura para pacientes com DRT a longo prazo (YONEZAWA K, et al. 2023).

A cetamina tem sido estudada como um tratamento potencialmente eficaz para a depressão resistente ao tratamento. Estudos sugerem que a cetamina pode induzir neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, como o córtex pré-frontal e a amígdala, o que pode estar associado à melhoria dos sintomas depressivos. Além disso, a cetamina pode ter efeitos rápidos e duradouros, com potencial para ser combinada com outras terapias, como o treinamento cognitivo, para maximizar seus benefícios. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender melhor os mecanismos exatos pelos quais a cetamina exerce seus efeitos antidepressivos (ZAKI N, et al. 2023).

Em combinação com um antidepressivo, demonstrou melhorar significativamente a qualidade de vida, a funcionalidade e os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os pacientes tratados com escetamina relataram maiores melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde, com menos problemas de saúde em várias dimensões, e uma melhora significativa na funcionalidade e incapacidade associada em comparação com aqueles que receberam placebo. Estes resultados destacam o potencial da escetamina como uma opção terapêutica eficaz para pacientes com depressão resistente ao tratamento, mesmo quando outras terapias não foram eficazes (KOPELMAN J, et al. 2023).

A cetamina, combinada com exercícios digitais simples, mostrou efeitos antidepressivos duradouros por até 3 meses em pacientes com depressão. A administração de cetamina seguida de exercícios digitais por 4 dias criou um efeito estatisticamente significativo sobre a depressão, embora não tenha sido sustentado nos meses 4 a 12. Este estudo destaca o potencial da cetamina como uma opção terapêutica eficaz para depressão resistente ao tratamento, especialmente quando combinada com técnicas digitais simples e portáteis. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para melhorar o tamanho e a durabilidade do efeito antidepressivo (JAMIESON C, et al. 2023).

A demonstração dos efeitos antidepressivos rápidos e pós-rápidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento se mostrou eficaz. Estudos mostram que uma única infusão de cetamina aumenta a complexidade neural, medida por LZC e MSE, com efeitos variáveis no tempo. Essas mudanças estão relacionadas a diferentes processos neurais e ao equilíbrio excitatório/inibitório. Embora a complexidade neural não pareça ser diretamente ligada à resposta antidepressiva, sua análise pode fornecer insights sobre os efeitos da cetamina no cérebro. Pesquisas futuras devem explorar estratégias para aumentar o tamanho e a duração dos efeitos antidepressivos da cetamina (PRICE RB, et al. 2023).

Sobre a função neurocognitiva, a cetamina demonstrou melhorar em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD), incluindo inibição, memória de trabalho e episódica, e velocidade de processamento. Essas melhorias foram observadas tanto em tratamentos únicos quanto em séries, persistindo por várias semanas após o tratamento.

Embora haja uma correlação moderada entre a melhoria na inibição e a resposta antidepressiva, as melhorias na função neurocognitiva foram independentes das melhorias nos sintomas depressivos. O desempenho neurocognitivo inicial também pode ser indicativo do benefício antidepressivo da cetamina (MURPHY N, et al. 2023).

Neste estudo, a cetamina demonstrou eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD), especialmente quando combinada com antidepressivos (AD), em comparação com AD isoladamente. Fatores como idade mais jovem, emprego, menos falhas prévias de AD, e melhora na gravidade dos sintomas foram preditores significativos de resposta e remissão. A ausência de sintomas significativos de ansiedade também foi um preditor importante. A escetamina nasal parece proporcionar início rápido e eficácia robusta, destacando-se como uma opção de tratamento promissora para pacientes com TRD, particularmente para aqueles com características específicas (ZAVALIANGOS-PETROPULU A, et al. 2023).

A cetamina intravenosa em idosos com depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida proeminente mostrou-se aceitável e segura, com taxas elevadas de conclusão e raros efeitos adversos. Cerca de 48% dos participantes alcançaram resposta e 24% remissão após 4 semanas de tratamento duas vezes por semana, mantidos durante o tratamento continuado. A função executiva melhorou significativamente sem impacto deletério no desempenho cognitivo. A exposição repetitiva não parece acarretar risco de comprometimento cognitivo. Estes resultados preliminares sugerem que a cetamina intravenosa pode ser um tratamento promissor para a DRT em idosos, mas são necessários estudos maiores e mais longos para confirmar sua eficácia e segurança (OUGHLI HA, et al. 2023).

É importante destacar que, a cetamina, especialmente a escetamina intranasal, mostra promessa no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT) em idosos, com boa tolerabilidade e resultados positivos em função executiva. Em idosos com DRT, a cetamina intravenosa é bem tolerada e segura, levando a melhorias na função executiva e sem comprometimento cognitivo detectável. A dissociação, uma reação adversa comum, é heterogênea e não está diretamente relacionada aos sintomas psicóticos. A dissociação, medida pelo CADSS, varia amplamente e não tem um ponto de corte claro para identificar dissociação significativa. Estudos adicionais são necessários para compreender melhor os efeitos a longo prazo da cetamina e escetamina e para desenvolver critérios mais precisos de dissociação clínica (WILLIAMSON D, et al. 2023).

A escetamina, especialmente em combinação com antidepressivos, mostra eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), com melhora significativa nos sintomas depressivos e taxas de resposta e remissão mais altas do que o tratamento apenas com antidepressivos. A irritabilidade, comum em pacientes com DRT, foi associada a uma resposta mais jovem ao diagnóstico de depressão, maior ideação/comportamento suicida e ansiedade. O tratamento com escetamina foi eficaz na redução dos sintomas de irritabilidade, independentemente do nível basal. Mais estudos são necessários para entender melhor os mecanismos e o impacto da escetamina no tratamento da DRT e da irritabilidade (JHA MK, et al. 2022).

O treinamento comportamental automatizado de autoassociação, especialmente quando combinada com a cetamina, demonstrou prolongar os efeitos antidepressivos após uma única infusão, reduzindo significativamente os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Este estudo destaca a eficácia potencial da cetamina em abrir uma “janela de oportunidade” para intervenções comportamentais, como o treinamento automatizado de autoassociação, que podem proteger contra o retorno da depressão. Apesar das limitações, como a falta de comparação com placebo para o treinamento comportamental, os resultados sugerem uma abordagem promissora para melhorar o tratamento da depressão resistente ao tratamento (PRICE RB, et al. 2022).

Mais observações sobre a eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), ao uso de cetamina, especialmente quando combinada com intervenções comportamentais se mostraram promissoras. Estudos mostram que a cetamina pode aliviar rapidamente sintomas como anedonia, tristeza, ansiedade e desesperança em pacientes com DRT. A análise fatorial do Inventário de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) em pacientes com DRT identificou três fatores significativos: sintomas afetivos e anedônicos, ansiedade e sintomas vegetativos, e desesperança. O tratamento com escetamina, um derivado da cetamina, resultou em melhorias significativas em todas as dimensões de sintomas identificadas. Esses resultados apoiam a eficácia da cetamina no tratamento da DRT, sugerindo a necessidade de estudos adicionais (BORENTAIN S, et al. 2022).

Ainda sobre esse aspecto, especialmente em dose subanestésica, demonstrou reduzir rapidamente os pensamentos suicidas e os sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Estudos mostram que a cetamina pode alterar a reatividade emocional e a potência eletrofisiológica em áreas cerebrais específicas, como a amígdala-hipocampo e o córtex frontal, associadas ao risco de suicídio. Esses efeitos sugerem que a cetamina pode ter propriedades terapêuticas únicas, independentemente dos tratamentos convencionais, e destaca a necessidade de mais pesquisas para entender melhor seus mecanismos de ação e seu potencial para tratar a depressão (GILBERT JR, et al. 2022).

Também foram observados efeitos antidepressivos rápidos e sustentados em pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD) e transtorno bipolar. Estudos sugerem que a cetamina pode ter um efeito precoce sobre a tristeza, um sintoma comum da depressão, e pode alterar a estrutura fatorial dos sintomas depressivos, o que pode ser diferente do efeito do placebo. Embora não haja diferença estatisticamente significativa nas pontuações totais do MADRS entre a cetamina e o placebo, a análise fatorial revelou diferenças na estrutura fatorial da resposta entre a cetamina e o placebo na fase inicial da intervenção (OHNISHI T, et al. 2022).

A cetamina, especialmente quando administrada como spray nasal combinada com um antidepressivo oral, demonstrou melhorar sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os resultados sugerem que a cetamina pode ter efeitos positivos em sintomas específicos, como falta de interesse, tristeza, fadiga e autoestima

negativa, em comparação com antidepressivos orais sozinhos. No entanto, a duração do tratamento e a escolha do antidepressivo oral podem influenciar os resultados. Mais estudos são necessários para confirmar esses achados e entender melhor como a cetamina pode ser mais eficaz em diferentes aspectos da depressão (FLODEN L, et al. 2022).

A cetamina, usada como tratamento para TRD, foi estudada em relação à remissão e resposta ao tratamento. O estudo aberto incluiu avaliação de sintomas, número de sessões de tratamento e eventos adversos em pacientes não cegos. Remissão foi definida como pontuação MADRS  $\leq 10$  persistindo por 2 sessões de tratamento ou 5 dias. Respondedores tiveram uma diminuição de 50% na pontuação MADRS após uma série de tratamento. Os desfechos secundários incluíram recaída e eventos adversos. O estudo também analisou sintomas psicóticos e dissociativos. Resultados não previstos incluíram taxas de remissão em pacientes com depressão psicótica e análises demográficas (EKSTRAND J, et al. 2022).

A administração de cetamina como spray nasal, mostrou melhorias significativas nos sintomas depressivos em adultos com depressão DRT, quando combinada com antidepressivo oral em comparação com antidepressivo oral mais placebo nasal. Essa melhoria foi consistente entre homens e mulheres, embora a diferença de eficácia entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa. A cetamina também demonstrou benefícios independentemente do sexo em relação ao funcionamento do paciente, gravidade da ansiedade e sintomas depressivos. Eventos adversos foram mais comuns em mulheres, particularmente náusea e aumento da pressão arterial em mulheres mais velhas (JONES RR, et al. 2022).

A cetamina e a escetamina não demonstraram alterar significativamente os níveis de BDNF em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Estudos prévios sugerem que as mudanças nos níveis de BDNF após administração desses medicamentos podem ser transitórias e variam amplamente. Não houve associação entre os níveis de BDNF e a resposta ao tratamento, e os níveis mais baixos de BDNF no início do estudo não foram associados à falta de resposta terapêutica. A medição do BDNF no soro foi preferida por sua estabilidade e confiabilidade em comparação com o plasma. Estudos futuros são necessários para entender melhor a relação entre a cetamina, a escetamina e os níveis de BDNF na depressão (CALIMAN-FONTES AT, et al. 2022).

O estudo investigou a eficácia da cetamina (KET) intravenosa em pacientes com depressão resistente ao tratamento, comparando diferentes doses de cetamina com midazolam. A dose de 0,5 mg/kg de KET foi superior em induzir resposta ao tratamento no sétimo dia, mantendo a resposta até o dia 28. O aumento da potência da banda gama do EEG indicou maior excitabilidade cortical após a infusão de KET. A potência alfa do estado de repouso foi suprimida por KET e midazolam, com efeito mais duradouro para midazolam. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses resultados e explorar biomarcadores fisiológicos para a resposta ao tratamento com KET (LIJFFIJT M, et al. 2022).

Uma análise demonstrou que a cetamina foi eficaz no tratamento da DRT em pacientes mais velhos e mais jovens. Ambos os grupos apresentaram melhorias semelhantes nos sintomas depressivos e nas medidas de funcionalidade ao longo do

tratamento. A incidência de eventos adversos foi comparável entre os grupos etários, com elevações transitórias na pressão arterial sendo o efeito adverso mais comum. A taxa de quedas foram baixa, possivelmente devido à exclusão de pacientes com alto risco de queda. Estudos controlados e prospectivos adicionais são necessários para confirmar esses resultados (OCHS-ROSS R, et al. 2022).

Este estudo avaliou o uso do spray nasal de escetamina como adjuvante de antidepressivos orais em pacientes japoneses com depressão resistente ao tratamento. Embora tenha havido uma melhora nos sintomas depressivos em todos os grupos, a diferença entre os grupos de escetamina e placebo não foi estatisticamente significativa. Vários fatores podem ter influenciado esse resultado, incluindo diferenças na demografia dos pacientes, expectativas dos pacientes em relação ao tratamento e métodos de avaliação. No entanto, todas as doses de escetamina foram consideradas seguras e bem toleradas. Estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia da escetamina em pacientes japoneses com depressão resistente ao tratamento (TAKAHASHI N, et al. 2021).

A cetamina subanestésica demonstrou efeitos antidepressivos superiores em pacientes com DRT com dor comórbida em comparação com pacientes sem dor. Além disso, pacientes com DRT e dor comórbida apresentaram uma resposta inflamatória elevada antes do tratamento com cetamina, e a cetamina modulou de forma mais eficaz a inflamação nesses pacientes. Esses achados sugerem que a cetamina pode ser especialmente eficaz no tratamento da depressão em pacientes com DRT e comorbidades de dor, possivelmente através de mecanismos anti-inflamatórios distintos dos antidepressivos convencionais (ZHOU Y, et al. 2021).

A escetamina, um tratamento inovador para depressão resistente ao tratamento (DRT), mostrou eficácia significativa em pacientes com DRT e ansiedade comórbida, fornecendo uma opção adicional para um grupo tradicionalmente difícil de tratar. Estudos anteriores indicam que pacientes com depressão e ansiedade comórbida têm uma resposta reduzida aos antidepressivos convencionais, destacando a importância deste achado. Além disso, a escetamina demonstrou taxas mais altas de resposta e remissão em comparação com o tratamento antidepressivo padrão em pacientes com e sem ansiedade comórbida. Os efeitos colaterais foram predominantemente leves a moderados, com poucos pacientes interrompendo o tratamento devido a eventos adversos (DALY EJ, et al. 2021).

A escetamina, um tratamento para DRT, mostrou eficácia em pacientes com falta de resposta precoce a antidepressivos convencionais. Estudos indicam que a continuação do tratamento com escetamina mais um antidepressivo oral pode aumentar a probabilidade de resposta, mesmo após a falta de resposta inicial. Este achado é significativo, pois a DRT é desafiadora de tratar. A escetamina oferece uma opção valiosa para pacientes com DRT, especialmente aqueles que não respondem adequadamente a outras terapias. Contudo, são necessárias mais pesquisas para entender melhor como otimizar o tratamento nesse grupo de pacientes (TURKOZ I, et al. 2021).

Esses estudos destacam a crescente evidência do potencial da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, com resultados promissores em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos de ação da cetamina, determinar a melhor forma de administração e dose, e avaliar seus efeitos a longo prazo.

## CONCLUSÃO

A DRT é um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes. A cetamina e sua forma enantiomérica, a escetamina, emergiram como tratamentos promissores para a DRT, oferecendo alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outras terapias antidepressivas. Estudos clínicos demonstraram que a escetamina intranasal pode proporcionar alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, mesmo naqueles que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A eficácia e a segurança da escetamina intranasal foram estabelecidas em vários ensaios clínicos de fase III, resultando em sua aprovação para o tratamento da DRT em vários países. A rápida ação e o perfil de segurança favorável da escetamina a tornam uma opção de tratamento importante para pacientes com DRT. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura Benefício-Risco de Ação (BRAT), na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Essa abordagem tem sido eficaz na análise do perfil benefício-risco desses tratamentos, orientando as decisões dos reguladores, médicos e pacientes em relação ao uso da escetamina no tratamento da DRT. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão. Estudos em modelos animais sugerem que a escetamina induz marcadores robustos de neuroplasticidade em regiões cerebrais relevantes para a depressão, fornecendo insights importantes sobre o mecanismo de ação da escetamina. A escetamina intranasal representa uma inovação significativa no tratamento da DRT, oferecendo um alívio rápido e sustentado dos sintomas depressivos em pacientes que não respondem a outros tratamentos antidepressivos. A aplicação de métodos estruturados, como a estrutura BRAT, na avaliação do perfil benefício-risco da escetamina tem sido crucial para garantir sua segurança e eficácia. Além disso, os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos antidepressivos da escetamina estão proporcionando insights importantes para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão. Em conclusão, a cetamina e a escetamina representam avanços significativos no tratamento da DRT, oferecendo esperança para pacientes que não respondem a outras terapias antidepressivas. Com uma compreensão mais profunda de seus mecanismos de ação e um rigoroso processo de avaliação do perfil benefício-risco, esses tratamentos têm o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes com DRT e suas famílias.

## REFERÊNCIAS

Martin DM, et al. **Cognitive outcomes from the randomised, active-controlled Ketamine for Adult Depression Study (KADS)**. *J Affect Disord*. 2024 May 1;352:163-170.

Glue P, et al. **Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study**. *J Psychopharmacol*. 2024 Feb;38(2):162-167.

Loo C, et al. **Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial**. *Br J Psychiatry*. 2023 Dec;223(6):533-541.

Lee W, et al. **Subcutaneous ketamine infusion in palliative patients for major depressive disorder (SKIPMD)-Phase II single-arm open-label feasibility study**. *PLoS One*. 2023 Nov 14;18(11):e0290876.

Yonezawa K, et al. **Factors Associated with Antidepressant Effects of Ketamine: A Reanalysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression**. *Pharmacopsychiatry*. 2024 Jan;57(1):35-40.

Zaki N, et al. **Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study**. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Jul;48(8):1225-1233.

Kopelman J, et al. **Rapid neuroplasticity changes and response to intravenous ketamine: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression**. *Transl Psychiatry*. 2023 May 9;13(1):159.

Jamieson C, et al. **Assessment of health-related quality of life and health status in patients with treatment-resistant depression treated with esketamine nasal spray plus an oral antidepressant**. *Health Qual Life Outcomes*. 2023 May 8;21(1):40.

Price RB, et al. **One-Year Outcomes Following Intravenous Ketamine Plus Digital Training Among Patients with Treatment-Resistant Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial**. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2312434.

Murphy N, et al. **Neural complexity EEG biomarkers of rapid and post-rapid ketamine effects in late-life treatment-resistant depression: a randomized control trial**. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Oct;48(11):1586-1593.

Zavaliangos-Petropulu A, et al. **Neurocognitive effects of subanesthetic serial ketamine infusions in treatment resistant depression**. *J Affect Disord*. 2023 Jul 15;333:161-171,

Turkoz I et al. **Predictors of response and remission in patients with treatment-resistant depression: A post hoc pooled analysis of two acute trials of esketamine nasal spray**. *Psychiatry Res*. 2023 May;323:115165.

Su TP, et al. **A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation**. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 May 31;26(5):331-339.

Oughli HA, et al. **Intravenous Ketamine for Late-Life Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study of Tolerability, Safety, Clinical Benefits, and Effect on Cognition**. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023 Mar;31(3):210-221.

Williamson D, et al. **Adverse Events and Measurement of Dissociation After the First Dose of Esketamine in Patients With TRD**. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 Mar 22;26(3):198-206.



- Jha MK, et al. **Intranasal esketamine effectively treats treatment-resistant depression in adults regardless of baseline irritability.** *J Affect Disord.* 2023 Jan 15;321:153-160.
- Price RB et al. **A Novel, Brief, Fully Automated Intervention to Extend the Antidepressant Effect of a Single Ketamine Infusion: A Randomized Clinical Trial.** *Am J Psychiatry.* 2022 Dec 1;179(12):959-968.
- Borentain S, et al. **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: Derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine.** *Int J Methods Psychiatr Res.* 2022 Dec;31(4):e1927.
- Gilbert JR, et al. **Magnetoencephalography biomarkers of suicide attempt history and antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression.** *J Affect Disord.* 2022 Sep 1;312:188-197.
- Ohnishi T, et al. **Different symptomatic improvement pattern revealed by factor analysis between placebo response and response to Esketamine in treatment resistant depression.** *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Aug;76(8):377-383.
- Floden L, et al. **Evaluation of Individual Items of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant.** *CNS Drugs.* 2022 Jun;36(6):649-658
- Ekstrand J, et al. **Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT).** *Int J N20ay 27;25 (5):339-349.*
- Jones RR, et al. **Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials.** *Arch Womens Ment Health.* 2022 Apr;25(2):313-326.
- Caliman-Fontes AT, et al. **Brain-derived neurotrophic factor serum levels following ketamine and esketamine intervention for treatment-resistant depression: secondary analysis from a randomized trial.** *Trends Psychiatry Psychother.* 2023;45:e20210298.
- Lijffijt M, et al. **Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial.** *Neuropsychopharmacology.* 2022 Apr;47(5):1088-1095.
- Ochs-Ross R, et al. **Comparison of Long-Term Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Younger Versus Older Patients With Treatment-Resistant Depression: Post-Hoc Analysis of SUSTAIN-2, a Long-Term Open-Label Phase 3 Safety and Efficacy Study.** *Am J Geriatr Psychiatry.* 2022 May;30(5):541-556
- Takahashi N, et al. **Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study.** *BMC Psychiatry.* 2021 Oct 25;21(1):526.
- Zhou Y, et al. **Plasma inflammatory cytokines and treatment-resistant depression with comorbid pain: improvement by ketamine.** *J Neuroinflammation.* 2021 Sep 15;18(1):200.
- Daly EJ, et al. **The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder.** *Depress Anxiety.* 2021 Nov;38(11):1120-1130.
- Turkoz I, et al. **Treatment Response With Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression Without Evidence of Early Response: A Pooled Post Hoc Analysis of the TRANSFORM Studies.** *J Clin Psychiatry.* 2021 Jul 20;82(4):20m13800.

# NOVOS HORIZONTES NO MANEJO DO CÂNCER DE PRÓSTATA: AVANÇOS TERAPÊUTICOS E DESAFIOS EM COMPLICAÇÕES

*Data de submissão: 12/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Fabiola Oliveira Mota Gomes**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/2011703047017764>

### **Arthur Rodrigues Vilarino Francisco**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/2006117109267536>

### **Debora Marques Cardoso Costa**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/2418523157340656>

### **Gizele Machado da Silva Luz**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/3720638538286115>

### **Paulo Roberto Hernandez Júnior**

Médico pela Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior**

Professor do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/4376300505281781>

**RESUMO:** Realizou-se uma revisão dos avanços recentes no manejo do câncer de próstata, abordando desde estratégias de detecção precoce até inovações terapêuticas e o manejo de complicações principais. Apesar dos progressos significativos na personalização do tratamento e na melhoria dos desfechos clínicos, persistem desafios, especialmente na gestão das complicações do tratamento e na manutenção da qualidade de vida. A pesquisa futura deve focar em abordagens terapêuticas mais precisas e menos invasivas, bem como em estratégias integradas de cuidados que abrangem os aspectos físicos e psicossociais da doença. **PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de próstata, detecção precoce, tratamento inovador, complicações, qualidade de vida.

## NEW HORIZONS IN PROSTATE CANCER MANAGEMENT: THERAPEUTIC ADVANCES AND CHALLENGES IN COMPLICATIONS

**ABSTRACT:** This article reviews recent advancements in the management of prostate cancer, spanning from early detection strategies to therapeutic innovations and the management of key complications. Despite significant progress in personalizing treatment and improving clinical outcomes, challenges remain, especially in managing treatment complications and maintaining quality of life. Future research should focus on more precise and less invasive therapeutic approaches, as well as integrated care strategies that encompass the physical and psychosocial aspects of the disease.

**KEYWORDS:** Prostate cancer, early detection, innovative treatment, complications, quality of life.

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais prevalentes entre a população masculina, caracterizando-se por um espectro amplo de comportamento clínico que varia desde formas indolentes até altamente agressivas. A detecção precoce, através do rastreamento com o antígeno prostático específico (PSA) e o exame de toque retal, tem sido um pilar na redução da mortalidade associada a esta doença. Contudo, as estratégias de rastreamento ainda são motivo de debate devido às preocupações com o sobrediagnóstico e sobretratamento de tumores clinicamente insignificantes (Schröder et al., 2014; Fenton et al., 2018).

Nos últimos anos, avanços significativos foram realizados no tratamento do câncer de próstata, especialmente na abordagem de tumores localizados e avançados. Novas modalidades de tratamento, como a terapia de privação androgênica (TDA), a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e as abordagens de vigilância ativa para tumores de baixo risco, têm contribuído para a personalização do tratamento (Cooperberg et al., 2015; Hamdy et al., 2016).

Além disso, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), incluindo inibidores de nova geração do receptor androgênico e quimioterápicos, tem mostrado melhorias significativas na sobrevida dos pacientes (Beer et al., 2014; de Bono et al., 2011).

Apesar desses avanços, o manejo das complicações relacionadas ao tratamento, como disfunção erétil, incontinência urinária e toxicidades da terapia sistêmica, continua a ser um desafio significativo, exigindo estratégias integradas de manejo para mitigar o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Potosky et al., 2014).

## **METODOLOGIA**

Este estudo representa uma revisão de literatura não sistemática. Os termos de busca utilizados incluíram “câncer de próstata”, “avances no tratamento do câncer de próstata”, “gestão de complicações no câncer de próstata” e “desafios no tratamento do câncer de próstata”. Realizamos a pesquisa em bases de dados como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Web of Science, cobrindo publicações do período de 2005 a 2020. Foram incluídos artigos originalmente publicados em português e inglês. Os artigos foram selecionados com base em sua relevância para o tema do estudo, focando em novos tratamentos para o câncer de próstata e nas principais complicações associadas. A análise destes artigos proporcionou a base para a discussão dos avanços terapêuticos e dos desafios enfrentados no manejo do câncer de próstata.

## **RESULTADOS**

### **Avanços em Terapias para Câncer de Próstata**

Estudos recentes têm demonstrado avanços significativos em terapias direcionadas para o câncer de próstata, particularmente na utilização de novos agentes hormonais e imunoterapias. Por exemplo, o apalutamida, um inibidor do receptor de andrógeno, mostrou uma melhoria significativa na sobrevida livre de metástase em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (Smith et al., 2018). Além disso, a imunoterapia com pembrolizumab foi aprovada para o tratamento de tumores sólidos com instabilidade de microssatélites, incluindo o câncer de próstata, oferecendo uma nova linha de tratamento para casos previamente intratáveis (Le et al., 2017).

### **Melhorias em Técnicas de Radioterapia:**

A precisão e eficácia da radioterapia para o câncer de próstata continuam a melhorar com o desenvolvimento de técnicas como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a terapia com feixe de prótons. Estudos como o de Nguyen et al. (2018) indicam que a IMRT reduz significativamente a toxicidade em comparação com métodos mais antigos, melhorando os desfechos de qualidade de vida para os pacientes.

### **Desafios na Gestão de Complicações**

Apesar dos avanços terapêuticos, o manejo das complicações relacionadas ao tratamento do câncer de próstata, como a incontinência urinária e a disfunção erétil, ainda representa um grande desafio. Pesquisas indicam que estratégias multimodais que combinam intervenções farmacológicas, fisioterapia e aconselhamento são necessárias para mitigar esses efeitos adversos (Giovannucci et al., 2019).

## DISCUSSÃO

Os avanços recentes na gestão do câncer de próstata, particularmente com a introdução de novas terapias hormonais e imunoterápicas, têm mudado o paradigma de tratamento, oferecendo opções mais eficazes para pacientes em diferentes estágios da doença. A aprovação de tratamentos como o apalutamida e o pembrolizumab destaca um movimento em direção a terapias mais personalizadas e baseadas em características moleculares específicas do tumor (Kwon et al., 2020). Esta abordagem personalizada não só tem o potencial de melhorar a sobrevivência, mas também de minimizar os efeitos colaterais inerentes a tratamentos mais generalizados.

Entretanto, a gestão das complicações relacionadas ao tratamento continua sendo um aspecto crítico. Apesar dos avanços na radioterapia e nas terapias sistêmicas, muitos pacientes experimentam uma deterioração significativa na qualidade de vida devido a efeitos adversos como incontinência urinária e disfunção erétil. A importância de abordagens integradas que combinem tratamento médico com suporte físico e psicológico é cada vez mais reconhecida na literatura (Alibhai et al., 2019). Estas estratégias são fundamentais para ajudar os pacientes a gerir melhor os efeitos colaterais do tratamento e manter uma boa qualidade de vida.

Além disso, os desafios de acessibilidade e a aplicação de terapias avançadas em ambientes com recursos limitados continuam a ser uma preocupação significativa. As disparidades no acesso ao tratamento e diagnóstico precoce são obstáculos que ainda necessitam de atenção intensiva para garantir que todos os pacientes possam beneficiar-se das inovações no campo da oncologia (Turner et al., 2021).

**Direções Futuras:** Para o futuro, é crucial que a pesquisa continue explorando novos alvos terapêuticos e estratégias para minimizar e gerenciar as complicações do tratamento. Além disso, um foco continuado na otimização das intervenções digitais poderá ajudar a melhorar o acesso e a adesão aos tratamentos, especialmente em áreas remotas ou subatendidas.

## CONCLUSÃO

Concluindo, os avanços recentes no manejo do câncer de próstata, desde a detecção precoce até inovações no tratamento e cuidados paliativos, refletem um progresso significativo na luta contra esta doença. No entanto, a busca por terapias que maximizem a eficácia enquanto minimizam as complicações e melhoram a qualidade de vida dos pacientes continua sendo um desafio crítico. Pesquisas futuras devem focar em abordagens personalizadas e multidisciplinares para otimizar o manejo do câncer de próstata, garantindo que os avanços científicos se traduzam em benefícios tangíveis para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., et al. (2014). "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up." **Lancet**, 384(9959), 2027-2035.
- Fenton, J. J., Weyrich, M. S., Durbin, S., Liu, Y., Bang, H., & Melnikow, J. (2018). "Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." **JAMA**, 319(18), 1914-1931.
- Cooperberg, M. R., Carroll, P. R., & Klotz, L. (2015). "Active surveillance for prostate cancer: progress and promise." **Journal of Clinical Oncology**, 33(34), 2024-2025.
- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., et al. (2016). "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer." **New England Journal of Medicine**, 375(15), 1415-1424.
- Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., et al. (2014). "Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy." **New England Journal of Medicine**, 371(5), 424-433.
- de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., et al. (2011). "Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer."
- Smith, M.R., et al. (2018). "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer." **The New England Journal of Medicine**, 378, 1408-1418.
- Le, D.T., et al. (2017). "Pembrolizumab for Solid Tumors with Instability of Microsatellites." **The New England Journal of Medicine**, 377, 204-205.
- Nguyen, P.L., et al. (2018). "Patient-Reported Outcomes After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer." **Cancer**, 124(18), 3681-3690.
- Giovannucci, E., et al. (2019). "A Multimodal Approach to the Management of Urologic Complications After Prostate Cancer Treatment." **Journal of Urology**, 202(2), 231-240.
- Kwon, D.H., et al. (2020). "Advances in Prostate Cancer Treatment: Consideration of Systemic and Local Therapies." **Journal of Clinical Oncology**, 38(25), 2905-2915.
- Alibhai, S.M.H., et al. (2019). "Long-term Impact of Androgen Deprivation Therapy on Physical Function and Quality of Life." **Cancer**, 125(18), 3079-3087.
- Turner, M.C., et al. (2021). "Global Access to Prostate Cancer Treatment: A Policy Perspective." **Clinical Genitourinary Cancer**, 19(1), e1-e12.

# O TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM BEBÊS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 24/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Giovanna Rangel Cotrim Bruno**

Autor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro  
<https://lattes.cnpq.br/8970400901039936>

### **Bianca Antonia Drux Badofszky**

Coautor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro  
Lattes:<http://lattes.cnpq.br/0355067433800475>

### **Ariel Batista Santos Pascoal Silva**

Coautor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/6306974449538338>

### **João Pedro de Resende Côrtes**

Orientador, Docente na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/9530636748697746>

fluxo sanguíneo pulmonar e contribuindo para morbidades neonatais como displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular. A abordagem terapêutica varia de tratamento farmacológico precoce a gestão expectante, sem consenso sobre o melhor curso de ação. Estudos exploram o uso de medicamentos como indometacina, ibuprofeno e paracetamol para fechar o PCA, mas há lacunas na pesquisa, como a identificação de bebês com maior probabilidade de falhar no tratamento farmacológico. Um das análises visou preencher essa lacuna, utilizando dados da Rede de Pesquisa Neonatal para investigar a associação entre o grau de restrição de crescimento e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA, além de avaliar outras morbidades neonatais importantes. A revisão integrativa da literatura resultou em 28 artigos relevantes que discutem a eficácia e segurança de diferentes medicamentos, como indometacina, ibuprofeno e paracetamol, no fechamento do PCA. Alguns estudos sugerem que ainda são necessárias mais pesquisas para determinar a melhor abordagem terapêutica. Em conclusão, a individualização do

**RESUMO:** A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um desafio clínico devido às controvérsias sobre o manejo ideal e as consequências a curto e longo prazo. O PCA não fechado adequadamente pode levar a shunt da esquerda para a direita, aumentando o

tratamento, considerando fatores como o peso ao nascer, pode ser crucial para melhorar os resultados em neonatos prematuros com PCA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Persistência do canal arterial, Pediatria, Tratamento

## TREATMENT OF PERSISTENCE OF THE DUNAL ARTERIAL IN INFANTS: A LITERATURAL REVIEW

**ABSTRACT:** The persistence of the ductus arteriosus (PDA) in premature infants is a clinical challenge due to controversies regarding the optimal management and short- and long-term consequences. Inadequate closure of the PDA can lead to left-to- right shunting, increasing pulmonary blood flow and contributing to neonatal morbidities such as bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and intraventricular hemorrhage. Therapeutic approaches range from early pharmacological treatment to expectant management, with no consensus on the best course of action. Studies explore the use of medications such as indomethacin, ibuprofen, and paracetamol to close the PDA, but there are gaps in research, such as identifying infants more likely to fail pharmacological treatment. Our study aims to fill this gap, using data from the Neonatal Research Network to investigate the association between the degree of intrauterine growth restriction and the need for surgical closure after pharmacological treatment of PDA, as well as to evaluate other important neonatal morbidities. The integrative literature review resulted in 28 relevant articles discussing the efficacy and safety of different medications, such as indomethacin, ibuprofen, and paracetamol, in closing the PDA. Some studies suggest that more research is still needed to determine the best therapeutic approach. In conclusion, individualized treatment, considering factors such as birth weight, may be crucial to improving outcomes in premature infants with PDA.

**KEYWORDS:** "Patent ductus arteriosus", "Pediatrics", "Treatment"

## INTRODUÇÃO

A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um tema de grande relevância clínica, suscitando controvérsias sobre o manejo ideal e as consequências a curto e longo prazo (CLYMAN RI, et al 2019).

A PCA é uma condição na qual o canal arterial, uma estrutura vascular que conecta a artéria pulmonar à aorta durante a gestação para desviar o sangue do pulmão fetal, não se fecha adequadamente após o nascimento. Em bebês prematuros, o canal arterial frequentemente permanece aberto devido à imaturidade do sistema cardiovascular. Normalmente, o canal arterial fecha nos primeiros dias após o nascimento, permitindo que o sangue circule adequadamente nos pulmões e no corpo. No entanto, em bebês prematuros, a PCA persistente pode causar problemas, pois o sangue pode fluir em direção incorreta, levando a complicações como insuficiência cardíaca, problemas respiratórios e dificuldades de alimentação. O canal arterial quando não fecha adequadamente, pode resultar em shunt da esquerda para a direita, aumentando o fluxo sanguíneo pulmonar e contribuindo para diversas morbidades neonatais, como displasia broncopulmonar (DBP),



enterocolite necrosante (ECN) e hemorragia intraventricular (HIV) (CLYMAN RI, ET AL 2019, HUNDSCHEID T, ET AL 2018, HUNDSCHEID T, ET AL 2021). A abordagem terapêutica varia desde o tratamento farmacológico precoce até a gestão expectante, e a falta de consenso sobre o melhor curso de ação destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos fatores influenciadores e dos resultados clínicos associados (SALLMON H, DELANEY CA 2023, OBOODI R, ET AL 2020).

Diversos estudos têm explorado estratégias para o fechamento do PCA, utilizando medicamentos como indometacina, ibuprofeno e até mesmo paracetamol (BOGHOSSIAN NS, ET AL 2017). Contudo, há uma lacuna na pesquisa relacionada à identificação dos bebês com maior probabilidade de falhar no tratamento farmacológico, levando ao encaminhamento para fechamento cirúrgico do PCA (LIEBOWITZ M, ET AL 2019). Além disso, a relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e o desfecho do tratamento do PCA permanece pouco explorada (BOGHOSSIAN NS, ET AL 2017).

Neste contexto, os estudos visaram preencher essa lacuna, utilizando dados do banco de dados genérico da Rede de Pesquisa Neonatal (NRN) do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver (CLYMAN RI, ET AL 2019). Foi pretendido investigar a associação entre o grau de restrição de crescimento, definido pelo escore z do peso ao nascer, e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA com indometacina ou ibuprofeno, além de avaliar outras morbidades neonatais importantes (CLYMAN RI, ET AL 2019). Essa abordagem pode fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais personalizadas, maximizando a eficácia e minimizando a toxicidade, especialmente em bebês prematuros pequenos para a idade gestacional (PIG) (LIEBOWITZ M, ET AL 2019).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Patent ductus arteriosus”, “Pediatrics” e “Treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado ou artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras patologias ligados ao tema central e os que não analisavam os tratamentos da persistência do canal arterial em crianças, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3219 trabalhos analisados, 3214 foram selecionados da base de dados PubMed, 3 na base de dados LILACS e 2 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 1590 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 82 artigos. Desse total, foram incluídos somente os que estavam disponíveis completos em meio eletrônico, obtendo-se um total de 81 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 75 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado, e os que haviam duplicação, resultando em 28 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

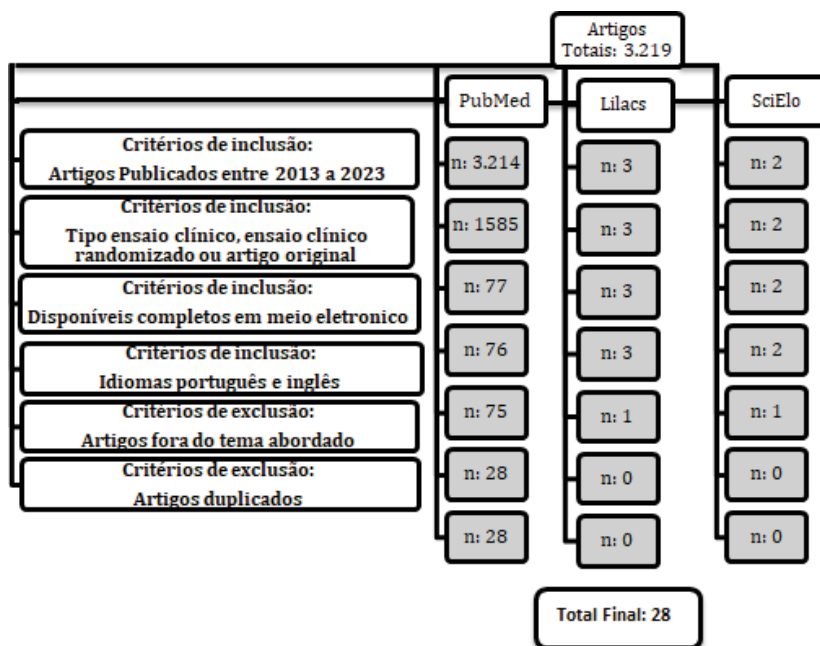


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Dentre os artigos resultantes, na maioria deles o uso das medicações como indometacina, paracetamol e ibuprofeno se mostraram eficazes no tratamento da persistência do canal arterial, bem como medidas cirúrgicas propostas. Alguns estudos concluíram que ainda deve haver mais estudos para uma melhor acurácia para os tratamentos realizados. As diferenças com as intervenções farmacológicas mais utilizadas (ibuprofeno, indometacina e paracetamol) não evidenciaram grandes diferenças entre elas, conforme descrito na Tabela 1.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Tratamento utilizado</b>	<b>Resultado</b>
Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al.	2022	273	Manejo expectante x ibuprofeno	Não houve diferença entre o manejo expectante para PCA e o tratamento precoce com ibuprofeno
Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al.	2018	7.638	Tratamento de rotina precoce (TRE)	A TRE não se mostrou eficaz
El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, et al.	2020	383	Paracetamol, indometacina e ibuprofeno	O paracetamol é tão eficaz quanto a indometacina e o ibuprofeno no fechamento da PCA e tem menos efeitos colaterais
Sallmon H, Delaney CA.	2023	7.638	Plaquetas	São necessários mais estudos para um melhor entendimento
Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al.	2013	134	Ibuprofeno	Ibuprofeno se mostrou eficaz, mas prejudica a função renal em bebês prematuros
Nadir E, Kassem E, Foldi S, et al.	2014	7	Paracetamol	Paracetamol pode contribuir para o fechamento do PCA
Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, et al.	2018	Em andamento	Tratamento precoce x expectante	Estudo ainda em andamento
Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al.	2020	337	Ibuprofeno	O uso do ibuprofeno não alterou a taxa de sobrevivência sem paralisia cerebral
El-Khuffash A, et al.	2021	60	Ibuprofeno	Mostrou eficácia
Demir N, Peker E, Ece İ, Balahoroğlu R, et al.	2017	72	Ibuprofeno retal x ibuprofeno oral	Ambos foram igualmente eficazes
Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, et al	2017	192	Dispositivo AMPLATZER Duct Occluder (ADO)	Foi seguro e eficaz para fechamento de PCAs pequenos a moderados
Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, et al.	2020	154	Paracetamol e ibuprofeno	O uso concomitante de paracetamol e ibuprofeno pode ser uma opção eficaz
Deveci MF, Kaya H, Yurttutan S, et al.	2023	42	Paracetamol e ibuprofeno	O uso integrado das duas medicações se mostrou promissor – tentada quando a monoterapia não foi eficaz
Baruteau AE, et al.	2015	47	Amplatzer Vascular Plug IV	O fechamento com o Amplatzer Vascular Plug IV pode ser seguro e eficaz,
Boghossian NS, Do BT, Bell EF, et al	2017	5.606	Indometacina e ibuprofeno ou ambos	Bebês de baixo peso tem maior probabilidade de precisar de tratamento cirúrgico após o farmacológico
Hundscheid T, Donders R, Onland W, et al.	2021	Em andamento	Ibuprofeno x conduta expectante	Em andamento
Khuwuthyakorn V, Jatuwattana C, Silvilairat S, et al.	2018	32	Indometacina e ibuprofeno	A indometacina oral foi mais eficaz que o ibuprofeno oral
El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, et al.	2019	60	Paracetamol oral e ibuprofeno	O paracetamol oral foi tão eficaz quanto o ibuprofeno
Şahin İO, Dinlen Fettah N, Kara M, et al.	2015	60	Ibuprofeno	Foi eficaz, e fazendo o acompanhamento com ecocardiografia pode-se reduzir o número de doses

Zanjani KS, Sobhy R, El-Kaffas R, et al	2017	46	bobinas Nit-Occlud	eficaz e seguro para o fechamento de pequenos dutos.
Zhang W, Gao L, Jin W, et al.	2018	102	Fechamento transvenoso sob orientação ecocardiográfica	Foi bem sucedido em 97,1% dos pacientes
Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, et al	2020	1250	Paracetamol oral e ibuprofeno oral	O paracetamol oral não é inferior ao ibuprofeno oral
Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, et al.	2018	24	paracetamol intravenoso e ibuprofeno	Não foi capaz de detectar um efeito benéfico ao adicionar paracetamol intravenoso ao ibuprofeno
Thanopoulos BV, Ninios V, Dardas P, et al	2016	112	Fechamento por cateter	A oclusão transvenosa exclusiva da PCA é uma técnica eficaz e segura
Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, et al.	2013	60	Ibuprofeno oral	O ibuprofeno oral em altas doses parece ser mais eficaz do que o regime posológico padrão atual
Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, et al.	2019	202	Indometacina e Paracetamol	A indometacina foi mais eficaz que o paracetamol
Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al	2013	90	paracetamol oral e ibuprofeno	Ambos foram eficazes
Yadav S, Agarwal S, Maria A, et al	2014	83	Ibuprofeno oral e indometacina	São necessários estudos com maior número de indivíduos com avaliação de parâmetros farmacocinéticos

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao tratamento para o fechamento do canal arterial.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um desafio clínico amplamente abordado nos artigos analisados, refletindo a complexidade das estratégias de manejo e as consequências a curto e longo prazo associadas a essa condição (LIEBOWITZ M, ET AL 2019, HUNDSCHIED T, ET AL 2023). O debate sobre o tratamento farmacológico versus expectante destaca a falta de consenso na comunidade médica (OBOODI R, ET AL 2020). Foram indicados que a persistência do canal arterial pode contribuir para morbidades neonatais, incluindo displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular (OBOODI R, ET AL 2020).

A eficácia dos medicamentos, como indometacina e ibuprofeno, no fechamento do PCA é discutida com ênfase nas variações entre os agentes farmacológicos (EL-KHUFFASH A, ET AL 2020, DEVECI MF, ET AL 2023, ZANJANI KS, ET AL 2017). A questão da segurança do uso desses medicamentos é abordada, sendo destacada a preocupação com efeitos adversos, como insuficiência renal e enterocolite necrosante (EL-FARRASH RA, ET AL 2019, YADAV S, ET AL 2014).

A relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e o desfecho do tratamento do PCA foram levados em consideração, ressaltando a necessidade de compreender como esse fator pode influenciar as decisões clínicas (LIEBOWITZ M, ET AL 2019, HUNDSCHIED T, ET AL 2023). A proposta de utilização do escore z do peso

ao nascer como um indicador nesse contexto, conforme sugerido (ATTIA TM et al, 2019), amplia a discussão sobre a individualização do tratamento, visando maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade (CLYMAN RI, ET AL 2019).

Os estudos, em sua maioria, concentram-se em avaliar a eficácia do tratamento farmacológico, como indicado nos Textos (THANOPOULOS BV, ET AL 2016, ONCEL MY, ET AL 2014), embora a discussão sobre o momento ideal de intervenção permaneça em aberto (ONCEL MY, ET AL 2014). A falta de consenso sobre critérios de seleção para o fechamento cirúrgico do PCA também foram mencionados, ressaltando a necessidade de diretrizes mais claras (CLYMAN RI, ET AL 2019).

O entendimento da associação entre o grau de restrição de crescimento e desfechos específicos do tratamento, como a necessidade de fechamento cirúrgico, é abordado indicando uma lacuna significativa na literatura que este estudo pretende preencher (CLYMAN RI, ET AL 2019). A análise multidimensional, contemplando não apenas a eficácia do fechamento do PCA, mas também outras morbidades neonatais importantes, é defendida (LIEBOWITZ M, ET AL 2019). A inclusão desses desfechos adicionais no escopo da pesquisa é reconhecida como crucial para uma avaliação abrangente da condição.

A abordagem metodológica proposta, utilizando dados da Rede de Pesquisa Neonatal (NRN), é ressaltada por sua capacidade de oferecer uma visão detalhada e abrangente dos desfechos neonatais em contextos clínicos diversos (CLYMAN RI, ET AL 2019). No entanto, a importância de considerar as limitações inerentes aos estudos retrospectivos é discutida, enfatizando a necessidade de análises robustas e conformidade ética (SALLMON H, DELANEY CA 2023).

Em conclusão, a persistência do canal arterial em bebês prematuros emerge como um cenário clínico complexo, onde as estratégias de manejo, a escolha entre tratamento farmacológico e cirúrgico, e a influência do grau de restrição de crescimento intrauterino são temas centrais de discussão. A proposta de pesquisa visa preencher lacunas na compreensão dessa condição, explorando associações importantes entre variáveis clínicas e desfechos do tratamento. Ao incorporar dados da NRN e adotar uma abordagem multidimensional, o estudo propõe contribuições significativas para a prática clínica e orientação de futuras pesquisas na área.

## CONCLUSÃO

Por fim, vale ressaltar que o tratamento da persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um tema complexo e desafiador, com diversas abordagens terapêuticas e resultados variados. A eficácia dos medicamentos como indometacina, ibuprofeno e paracetamol no fechamento do PCA foi amplamente discutida, com alguns estudos sugerindo que esses medicamentos são eficazes, mas ainda há controvérsias sobre o momento ideal de intervenção e a segurança do tratamento, especialmente em relação a efeitos colaterais como insuficiência renal e enterocolite necrosante. Além disso, a relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA foi destacada como uma área que necessita de mais pesquisa. Em

conclusão, a individualização do tratamento, considerando fatores como o peso ao nascer, pode ser crucial para melhorar os resultados em neonatos.

## REFERÊNCIAS

Hundscheid T, *et al.* **Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus.** N Engl J Med. 2023 Mar 16;388(11):980-990.

Clyman RI, *et al.* PDA-TOLERATE (pda: to leave it alone or respond and treat early) trial investigators. pda-tolerate trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. J Pediatr. 2019 Feb;205:41-48.e6.

El-Mashad AE, *et al.* **Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates.** Eur J Pediatr. 2017 Feb;176(2):233-240.

Sallmon H, Delaney CA. **Platelets and ductus arteriosus closure in neonates.** Semin Perinatol. 2023 Mar;47(2):151719.

Bagnoli F, *et al.* **Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Mar;26(4):423-9.

Nadir E, *et al.* **Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.** J Perinatol. 2014 Oct;34(10):748-9.

Hundscheid T, *et al.* **Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial).** BMC Pediatr. 2018 Aug 4;18(1):262.

Rozé JC, *et al.* Effect of Early Targeted Treatment of Ductus Arteriosus with Ibuprofen on Survival Without Cerebral Palsy at 2 Years in **Infants with Extreme Prematurity: A Randomized Clinical Trial.** J Pediatr. 2021 Jun;233:33-42.e2.

El-Khuffash A, *et al.* **A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT).** J Pediatr. 2021 Feb;229:127-133.

Demir N, Peker E, Ece İ, Balahoroğlu R, *et al.* **Efficacy and safety of rectal ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in very low birth weight preterm infants.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(17):2119-2125.

Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, *et al.* **Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using the AMPLAZER™ duct occluder II (ADO II).** Catheter Cardiovasc Interv. 2017 May;89(6):1118-1128.

Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, *et al.* **Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus.** Turk Kardiyol Dern Ars. 2020 Sep;48(6):605- 612. English.

Deveci MF, Kaya H, Yurttutan S, *et al.* **Combined (dual) drug therapy for the treatment of patent ductus arteriosus: last approach prior to ligation.** Cardiol Young. 2023 Aug;33(8):1312-1315.

Baruteau AE, *et al.* **Closure of tubular patent ductus arteriosus with the Amplatzer Vascular Plug IV: feasibility and safety.** World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2015 Jan;6(1):39-45.

- Boghossian NS, Do BT, Bell EF, *et al.* **Efficacy of pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in small-for-gestational-age extremely preterm infants.** *Early Hum Dev.* 2017 Oct;113:10-17.
- Hundscheid T, Donders R, Onland W, *et al.* **BeNeDuctus trial study group. Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan.** *Trials.* 2021 Sep 15;22(1):627.
- Khuwuthyakorn V, Jatuwattana C, Silvilairat S, *et al.* **Oral indomethacin versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus: a randomised controlled study in very low-birthweight infants.** *Paediatr Int Child Health.* 2018 Aug;38(3):187-192.
- El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, *et al.* **Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Nov;32(21):3647-3654
- Şahin İO, Dinlen Fettah N, Kara M, *et al.* **May we use ibuprofen as doses against courses in the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants?** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1857-60.
- Zanjani KS, Sobhy R, El-Kaffas R, *et al.* **Multicenter Off-Label Use of Nit- Occlud Coil in Retrograde Closure of Small Patent Ductus Arteriosus.** *Pediatr Cardiol.* 2017 Apr;38(4):828-832.
- Zhang W, Gao L, Jin W, *et al.* **Echocardiography-guided percutaneous closure of patent ductus arteriosus without arterial access: Feasibility and safety for a new strategy.** *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 Sep 28;43(9):1000-1006.
- Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, *et al.* **Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial.** *J Pediatr.* 2020 Jul;222:79-84.e2.
- Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, *et al.* **Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study.** *Am J Perinatol.* 2018 Nov;35(13):1319-1325.
- Thanopoulos BV, Ninios V, Dardas P, *et al.* **Catheter Closure Through a Venous Approach of Patent Ductus Arteriosus in Small Pediatric Patients Using Combined Angiographic and Echocardiographic Guidance.** *Am J Cardiol.* 2016 Nov 15;118(10):1558-1562.
- Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, *et al.* **The Effect of Oral High-dose Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants.** *Am J Perinatol.* 2015 Oct;32(12):1158-63.
- Liebowitz M, Kaempff J, Erdeve O, *et al.* **Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial.** *J Perinatol.* 2019 May;39(5):599-607.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, *et al.* **Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial.** *J Pediatr.* 2014 Mar;164(3):510-4.e1.
- Yadav S, Agarwal S, Maria A, *et al.* **Comparison of oral ibuprofen with oral indomethacin for PDA closure in Indian preterm neonates: a randomized controlled trial.** *Pediatr Cardiol.* 2014 Jun;35(5):824-30.

# PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA DURANTE A RAQUIANESTESIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 30/10/2021*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Vinícius Morais Cembranel**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

### **João Vitor Morais Santos**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

### **João Luiz Romanholo da Costa**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

### **Kamila Vieira Dias**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

### **Paula Geovana Maciel**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

### **Gerliane Ribeiro Vilela**

Universidade de Rio Verde (UniRV)  
Goianésia - GO

**RESUMO:** A raquianestesia é uma técnica anestésica que atua nas raízes e na medula, levando ao bloqueio simpático pré-ganglionar. Essa técnica é bastante utilizada pelo alto índice de segurança e resultados satisfatórios, porém, observam-se algumas complicações como a parada

cardiorrespiratória (PCR). A PCR em raquianestesia é um episódio infrequente, de início repentino devido a uma assistolia ou bradicardia, ocasionada por um bloqueio espinhal e que demanda a reanimação desses pacientes. O objetivo visa realizar um levantamento na literatura científica para responder à questão: qual a melhor conduta diante de uma PCR no curso de um bloqueio subaracnóideo? É uma revisão de literatura, realizada com metanálises de artigos científicos que abordam a Parada Cardiorrespiratória durante a anestesia nas bases de dados PubMed e Scielo delimitados dentro do período dos últimos 10 anos. Os resultados mostram que a raquianestesia é realizada em várias cirurgias infra umbilicais. Contudo que seja passível de ser realizada com o bloqueio ofertado, depende apenas da escolha do anestesiologista e do paciente. Assim, na ausência de contra indicações, mesmo que o paciente entre em choque, deve-se ter uma conduta antecipada com uso de um simpaticomimético, especialmente a adrenalina, além de agente vagolítico para reduzir os danos ao paciente. Portanto, embora a PCR durante a raquianestesia não seja tão prevalente, o anestesiologista deve estar e deixar o paciente ciente das



contraindicações e riscos do procedimento. Ademais, toda a equipe envolvida deve estar preparada para que, caso haja parada, o manejo precoce possa ser feito, reduzindo a morbimortalidade dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parada Cardiorrespiratória, Raquianestesia; Complicações.

## CARDIORESPIRATORY ARREST DURING RACHIANESTHESIA: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Spinal anesthesia is an anesthetic technique that acts on the roots and spinal cord, leading to preganglionic sympathetic block. This technique is widely used due to its high safety rate and satisfactory results, however, there are some complications such as cardiopulmonary arrest (CPA). Spinal anesthesia CPA is an infrequent episode, of sudden onset, occurring due to asystole or bradycardia, caused by a spinal block and requiring resuscitation of these patients. The objective is to carry out a survey in the scientific literature to answer the question: what is the best approach in the face of a CPA in the course of a subarachnoid block? It is a literature review, carried out through meta-analyses of scientific articles that address cardiopulmonary arrest during anesthesia in the PubMed and Scielo databases delimited within the period of the last 10 years. The results show that spinal anesthesia is performed in several infra-umbilical surgeries. As long as it can be performed with the block offered, it depends only on the choice of the anesthesiologist and the patient. Thus, in the absence of contraindications, even if the patient goes into shock, an early approach must be taken with the use of a sympathomimetic, especially adrenaline, in addition to a vagolytic agent to reduce the damage to the patient. Therefore, although CPA during spinal anesthesia is not as prevalent, the anesthesiologist should be aware of the procedure's contraindications and risks. Furthermore, the entire team involved must be prepared so that, in the event of an arrest, early management can be done, seeking to reduce the morbidity and mortality of patients.

**KEYWORDS:** Cardiorespiratory arrest, Spinal anesthesia; Complications.

## INTRODUÇÃO

Em primeiro plano, a raquianestesia é uma técnica anestésica caracterizada como segura, possuindo baixo índice de complicações. Entretanto, a raquianestesia não está isenta de dificuldades, a ocorrência de parada cardiorrespiratória (PCR) é uma das mais graves que podem ocorrer. A PCR em raquianestesia é um episódio não muito frequente, de início repentino ocorrendo devido a uma assistolia ou bradicardia, ocasionada por um bloqueio espinal e que demanda a reanimação desses pacientes.

Observa-se que a PCR é mais frequente durante uma anestesia geral quando comparada há uma anestesia subaracnóidea, uma vez que as anestésias gerais são mais incidentes em cirurgias complexas, de risco elevado e pacientes graves.

Em segundo plano, no que diz respeito a sua etiologia, a raquianestesia possui ação nas raízes e na medula, levando ao bloqueio simpático pré-ganglionar. Os efeitos possíveis no sistema cardiovascular, incluem diminuição na pressão arterial sistêmica e na pressão venosa central, consequências do bloqueio do sistema nervoso simpático ocasionado pela raquianestesia. Além disso, nota-se que a redução na pré-carga pode iniciar três reflexos que resultam em bradicardia grave e até assistolia.

Diante disso, tem-se como efeito primário da PCR na raquianestesia a bradicardia e seu resultado final inclui várias manifestação que possui associação com fatores relacionados à sua ocorrência e esses fatores de risco podem colaborar na anamnese e identificação de pacientes que estariam mais suscetíveis a desencadear uma PCR. Sendo assim dentre os fatores de risco, destacam-se pacientes com frequência cardíaca inferior a 60 bpm possuem risco 5 vezes maior de desenvolver bradicardia durante uma raquianestesia, indivíduos jovens com tônus vagal aumentado, pacientes que fazem uso de betabloqueadores e entre outros.

Em decorrência disso, faz-se necessário realizar um levantamento na literatura científica para responder à questão: qual a melhor conduta diante de uma PCR no curso de um bloqueio subaracnóideo?

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

A presente pesquisa trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de metanálise de artigos científicos que abordam a Parada Cardiorrespiratória durante a anestesia. Por ser uma técnica bastante utilizada e de certa relevância, os artigos científicos foram recentes, escolhidos em relação aos últimos 10 anos de publicação.

Foram localizados 13 artigos e somente 6 foram selecionados, visto que há poucas publicações sobre o tema e inclui-se na revisão aqueles que atenderam os critérios determinados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Há cerca de 80 anos os casos de PCR intrigam os médicos e pesquisadores. O interesse surgiu por ser uma complicação de uma técnica relativamente dominada que, em geral, era incidente em jovens e adultos hígidos. A ocorrência desse tipo de complicação em pacientes é considerada incomum, mas é colocada como uma das mais sérias desse procedimento anestésico. Contudo, verifica-se também que os estudos que visam a parada cardiorrespiratória na raquianestesia não possuem um consenso em esclarecer sua ocorrência.

Nesse sentido, os dados e números acerca da incidência PCR encontram-se um pouco divergentes. Em variáveis, a discrepância nos achados vai de 1,3 a 18 casos verificados para cada 10.000 raquianestesias, ou seja, 0,013% a 0,18% dos casos. Dessa

forma, em algumas pesquisas apuradas por Limongi e col. verifica-se análises de diversos tipos de anestesia - como a geral, as regionais, a peridural e a raquianestesia - de modo que o bloqueio subaracnóideo apresentou dados como  $6,4 \pm 1,2$  casos para 10.000 e  $1,0 \pm 0,4$  casos para 10.000 anestésias realizadas.

No passado, acreditava-se que a PCR era decorrente de hipoxemia, relacionada, principalmente, à sedação excessiva. Entretanto, hoje, com a ocorrência de bradicardia durante anestesia subaracnóidea, passou-se a procurar uma etiologia cardiocirculatória para esses eventos.

Os efeitos da anestesia subaracnóidea no sistema cardiovascular tipicamente incluem diminuição da pressão arterial sistêmica e da pressão venosa central. Esses efeitos estão direta e indiretamente relacionados ao bloqueio do sistema nervoso simpático promovido pela raquianestesia. Como o nível de bloqueio simpático se estende dois a seis dermatômos acima do bloqueio sensitivo, um paciente com bloqueio sensitivo em nível de T4 pode ter todas as fibras cardioaceleradoras (T1-T4) bloqueadas, o que resulta em uma diminuição progressiva da frequência cardíaca. O bloqueio simpático em nível de T1, ou acima, resulta em aumento do tônus vagal, que, sem a oposição do sistema nervoso simpático, provoca efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos. Existem também outros fatores que aumentam o risco para o desenvolvimento de PCR e, dentre eles, as alterações no posicionamento do paciente e a hipovolemia merecem relevância .

Por fim, com a evolução do conhecimento da fisiopatologia da bradicardia e da PCR durante raquianestesia levou ao uso de anestésicos locais mais modernos e menos tóxicos, bem como a identificação do tratamento adequado e instituído precocemente. Visando um prognóstico bem sucedido para a PCR, é imprescindível que a intervenção e a abordagem seja o mais cedo possível. Ademais, para que o tratamento seja eficaz, deve-se lançar mão de alguns fármacos que podem ajudar a conter esse efeito adverso fatal, tal como um agente vagolítico e um simpaticomimético, em especial adrenalina, com a finalidade de minimizar todos os possíveis danos ao paciente.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a literatura disponível acerca dos achados mostram divergências entre os dados e os números relacionados à incidência de PCR. Levando em consideração os aspectos mencionados, nota-se que a raquianestesia é portanto, uma técnica segura, muito utilizada e com ótimos resultados. Observa-se que as complicações de PCR em anestesia raquidiana são pouco frequentes, mas quando ocorrem, as mesmas estão relacionadas a uma assistolia ou uma bradicardia. Apesar disso, o paciente deve ser sempre orientado pelo médico anesthesiologista a respeito das complicações e contraindicações do procedimento. É imprescindível que em virtude de complicações como a PCR, uma intervenção rápida seja realizada, para que haja um tratamento adequado, com o uso de medicamentos vagolíticos e simpaticomiméticos, em razão de um bom prognóstico do quadro do paciente.

## REFERÊNCIAS

Dyamanna DN, Bs SK, Zacharia BT. **Unexpected bradycardia and cardiac arrest under spinal anesthesia: case reports and review of literature.** Middle East J Anaesthesiol. 2013 Feb;22(1):121-5. PMID: 23833864

Garat J, Barreiro G – **Parada cardíaca inesperada em anestesia.** Rev Bras Anesthesiol, 1993;43:119-127.

LIMONGI, J.A.G.; LINS, R.S.M. **Parada Cardiorrespiratória em Raquianestesia.** Rev Bras Anesthesiol 2011;61(1): 110-120. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/q77RMxK5gyxN54M73kDxD6q/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.

OLIVEIRA et al. Raquianestesia: prós e contras. **Revista Médica de Minas**, Belo Horizonte MG, v. 25. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1796>. Acesso em: 20 ago. 2021.

PIGNATON, W. **Incidência de parada cardíaca e mortalidade durante a anestesia em hospital universitário de atendimento terciário no período de 2005 a 2012.** [tese]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2014.

Yamashita A, Matsumoto M. [Risk management in spinal anesthesia]. Masui. 2011 Nov;60(11):1275-83. Japanese. PMID: 22175167

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR GLAUCOMA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

---

*Data de submissão: 08/05/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

**Ana Carolina Ballesteiros Paglioli**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<https://lattes.cnpq.br/6983343449869644>

**Adriana d’Azevedo Panazzolo**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<https://lattes.cnpq.br/7127585414103387>

**Ana Carolina Stradolini Volkmer**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<https://lattes.cnpq.br/3696627050415862>

**Amira Abed**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas – RS  
<https://lattes.cnpq.br/7178522717331073>

**Carolina Galarza Vargas**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<https://lattes.cnpq.br/9662547031516096>

**Daniela Cunha Matter**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<https://lattes.cnpq.br/4108080999844426>

**Eduardo Alfredo Caldas Queruz**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/4177924967032128>

**João Matas Kern**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/9521482296746670>

**Luiza Costa Gomes**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/9662547031516096>

**Neimah Maruf Ahmad Maruf Mahmud**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/9088595478737295>

**Raphaella Preissler Scherer**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/9290445906900148>

**Tahani Ibrahim Khalid**

Universidade Luterana do Brasil  
Canoas - RS  
<http://lattes.cnpq.br/6570951976435630>

**RESUMO:** O glaucoma é caracterizado por alterações anatômicas e funcionais que resultam na perda progressiva de células ganglionares da retina e danos ao nervo óptico. Está neuropatia óptica representa uma ameaça silenciosa à saúde visual, frequentemente desencadeando danos irreversíveis antes mesmo de ser detectada. Em virtude do impacto que essa enfermidade tem tanto na sociedade quanto na saúde pública, considerou-se de suma relevância identificar o perfil epidemiológico de internações hospitalares decorrentes do glaucoma no estado do Rio Grande do Sul. Realizou-se um estudo descritivo transversal fundamentado em dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram coletados dados referentes ao número de óbitos, ao sexo, à faixa etária e à raça dos pacientes internados por glaucoma entre os anos de 2011 a 2020. No total foram registrados 808 internações decorrentes de glaucoma no estado, sendo o destaque para os anos de 2018 e 2019, com 176 (21,78%) e 195 (24,13%) internações. Desses casos, 429 foram do sexo feminino, representando 53,09% da totalidade. Quanto à faixa etária, o grupo entre 60 e 69 anos teve o maior número de internações, equivalente a 27,72% dos atendimentos, enquanto o grupo entre 20 e 29 anos teve o menor, com menos de 5% dos atendimentos. Quanto à cor/raça 176 registros não continham informações e dos registros disponíveis a maior parcela acometida era caucasiana com 504 casos respectivamente. Os achados sugerem uma necessidade contínua de vigilância e de estratégias de saúde pública para enfrentar essa enfermidade, particularmente em populações mais envelhecidas. Identificou-se a necessidade de rastreamento da doença e da realização de estudos mais detalhados a fim de que os diagnósticos sejam feitos de forma precoce para que, com o acompanhamento da progressão da doença, possa ser garantida uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Glaucoma, Perfil epidemiológico.

## EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HOSPITAL ADMISSIONS FOR GLAUCOMA IN THE STATE OF RIO GRANDE DO SUL

**ABSTRACT:** Glaucoma is characterized by anatomical and functional changes which result in progressive loss of retinal ganglion cells and damage to the optic nerve. This optic neuropathy represents a silent threat to visual health, often triggering irreversible damage even before it is detected. Due to the impact it has on society and on public health, it was deemed of utmost relevance to identify the epidemiological profile of hospital admissions due to glaucoma in the state of Rio Grande do Sul. A cross-sectional descriptive study was carried out based on data from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). Data was found regarding the number of deaths, sex, age group and race of patients hospitalized for glaucoma between the years 2011 and 2020. In total, 808 hospitalizations due to glaucoma were recorded in the state, with the years 2018 and 2019 being particularly worthy of note, with 176 (21.78%) and 195 (24.13%) hospitalizations, respectively. Out of these cases, 429 were patients of the female sex, representing 53.09% of the overall total. Concerning age groups, the group between 60 and 69 years of age had the highest number of hospitalizations, equivalent to 27.72% of those services, while the group between 20 and 29 years of age had the lowest, representing less than 5% of this total. Regarding color/race, 176 records did not contain this information and, of the available records, the most affected group was Caucasian

with 504 cases respectively. The results suggest a continued need for surveillance and for public health strategies to address this disease, particularly in older populations. The need to track the disease and carry out more detailed studies has been identified, so that diagnoses can be made early and that by monitoring the progression of the disease, a better quality of life can be guaranteed for patients.

**KEYWORDS:** Glaucoma, Epidemiological Profile.

## INTRODUÇÃO

O glaucoma, uma neuropatia óptica, representa uma ameaça silenciosa à saúde visual, frequentemente desencadeando danos irreversíveis antes mesmo de ser detectado. Caracterizado por alterações anatômicas e funcionais que resultam na perda progressiva de células ganglionares da retina e danos ao nervo óptico, o glaucoma é um grave problema de saúde pública. Sua associação com a pressão intraocular elevada (superior a 21 mmHg) (AGIS, 2000) e com a hereditariedade destaca a importância da vigilância regular, especialmente, em indivíduos com histórico familiar da doença.

O diagnóstico precoce desempenha um papel crucial na preservação da visão, uma vez que a perda significativa do campo visual muitas vezes só se torna evidente em estágios avançados da doença (THAM *et al.*, 2014). Esta condição insidiosa é responsável por uma perda visual irreversível e pode resultar em custos significativos para os sistemas de saúde.

O glaucoma não tem cura, sendo uma doença crônica e exigindo, portanto, tratamento contínuo. Tendo em vista a relevante morbidade da doença, o presente estudo teve o intuito de identificar o perfil de internações hospitalares ocorridas no estado do Rio Grande do Sul, durante o período compreendido entre os anos de 2011 e 2020.

## METODOLOGIA

Estudo descritivo, transversal, retrospectivo com abordagem quantitativa realizado na base de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram coletados dados referentes ao número de óbitos, sexo, faixa etária e raça/cor de pacientes internados por glaucoma no estado do Rio Grande do Sul entre os anos de 2011 a 2020, com a finalidade de analisar o padrão das internações. Os dados foram expostos de maneira descritiva e quantitativa por meio de tabelas.

## RESULTADOS

De acordo com os dados do DATASUS, entre 2011 e 2020, foram registradas 808 internações decorrentes de glaucoma no estado do Rio Grande do Sul. Os anos de 2018 e 2019 se destacaram, com 176 (21,78%) e 195 (24,13%) internações, respectivamente (**Tabela 1**).

<b>Ano Atendimento</b>	<b>Internações</b>
2011	55
2012	41
2013	27
2014	54
2015	64
2016	63
2017	127
2018	176
2019	195
2020	111
<b>Total</b>	<b>808</b>

Tabela 1. Número de internações por glaucoma segundo ano.

A maioria das internações foi do sexo feminino, totalizando 429 casos, o que representa 53,09% da totalidade, seguida por 379 casos do sexo masculino (**Tabela 2**).

<b>Sexo</b>	<b>Internações</b>
Masculino	379
Feminino	429
<b>Total</b>	<b>808</b>

Tabela 2. Internações segundo sexo.

Em relação à faixa etária, observamos que o grupo entre 60 e 69 anos teve o maior número de internações, sendo responsável por 27,72% dos atendimentos, enquanto o grupo entre 20 e 29 anos teve o menor, com menos de 5% dos atendimentos (**Tabela 3**).

<b>Faixa Etária</b>	<b>Internações</b>
20-29 anos	37
30-39 anos	54
40-49 anos	88
50-59 anos	185
60-69 anos	224
70-79 anos	163
80 anos e mais	57
<b>Total</b>	<b>808</b>

Tabela 3. Internações por faixa etária.

Quanto à cor/raça, 176 registros não continham essa informação. Dos registros disponíveis, o glaucoma foi mais prevalente nos indivíduos de cor branca, com 504 casos, seguido pela cor preta (105), parda (22) e amarela (1), respectivamente (**Tabela 4**).



<b>Cor/Raça</b>	<b>Internações</b>
Branca	504
Preta	105
Parda	22
Amarela	1
Não declarado	176
<b>Total</b>	<b>808</b>

Tabela 4. Internações por cor/ raça.

Não foram registrados óbitos relacionados à doença durante o período específico.

## DISCUSSÃO

Este estudo destacou a prevalência e os perfis demográficos de internações por glaucoma no estado do Rio Grande do Sul no período compreendido entre 2011 e 2020. A análise dos dados do DATASUS revelou um aumento significativo nas internações em 2018 e 2019, indicando uma possível melhoria nas condições de diagnóstico ou na identificação de fatores de risco associados à população. Os resultados obtidos corroboram com a literatura existente que identifica o glaucoma como uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo (Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Prevalence of glaucoma in a population undergoing cataract surgery. *BMJ Open* 2022). Este estudo fornece dados inéditos sobre a quantificação de internações decorrentes de glaucoma específica de uma região brasileira, onde estudos anteriores são limitados.

Após a análise dos dados coletados, foi evidenciado que os caucasianos foram mais acometidos pela doença, dado também encontrado por OLIVEIRA, *et al.*, 2022. Esse resultado pode ser atribuído ao fato de a maior parte da população residente no estado do Rio Grande do Sul ser composta por indivíduos caucasianos, segundo dados do último censo demográfico (IBGE, 2022). Também foi constatado que o número de internações tende a ser maior em idades em avançadas, o que vai ao encontro dos resultados previamente obtidos no estudo de Matos, *et al.* que avaliou pacientes glaucomatosos atendidos em sua primeira consulta, quando foram diagnosticados (MATOS, *et al.*, 2023). Evidenciou-se que o glaucoma foi mais prevalente em mulheres, representando 53,09% dos casos, o que já havia sido constatado por outros autores (ARAÚJO, *et al.*, 2020; COSTA, *et al.*, 2013; PÓVOA, *et al.*, 2001). Entretanto, alguns estudos demonstraram maior prevalência em homens, corroborando com os dados obtidos na revisão sistemática de RUDNICKA, *et al.*, 2006 e no estudo de OLIVEIRA, *et al.*, 2022.

Embora o estudo forneça dados importantes, ele possui limitações. A principal delas é a dependência de dados administrativos que podem não englobar todos os casos de glaucoma, especialmente aqueles gerenciados ambulatorialmente sem necessidade de

internação. Além disso, a falta de detalhes sobre o estágio da doença ou a severidade nos registros do DATASUS limita a profundidade das análises. Comparado a outros estudos nacionais (SAKATA, *et al.*, 2007) e internacionais (KAPETANAKIS, *et al.*, 2007), os achados deste trabalho estão em consonância com a tendência observada de um aumento na prevalência do glaucoma associada ao envelhecimento populacional. No entanto, as diferenças metodológicas, como os critérios para internação e o delineamento dos estudos, podem influenciar a comparação direta dos resultados.

Os achados sugerem uma necessidade contínua de vigilância e estratégias de saúde pública para enfrentar o glaucoma, particularmente em populações envelhecidas, visto que são as mais cometidas por essa enfermidade. Estratégias eficazes podem incluir melhorias no rastreamento e diagnóstico precoce, juntamente com o aumento da conscientização sobre a doença entre a população geral e profissionais de saúde. Este estudo enfatiza a importância de monitorar as internações por glaucoma como um indicador de morbidade. Futuras pesquisas devem focar no desenvolvimento de intervenções para reduzir a necessidade de internação através de uma gestão eficaz do glaucoma e na melhoria da qualidade dos dados para facilitar análises mais detalhadas.

## CONCLUSÃO

Em síntese, conclui-se que o glaucoma é um potencial contribuinte para as causas de cegueira irreversível no mundo. Diante dos achados discutidos, deve-se realizar, portanto, acompanhamento precoce para análise e progressão da doença, visando à redução da incidência de acometimentos, garantindo, assim, mais qualidade de vida aos pacientes. Há ainda, a necessidade de estudos mais aprofundados acerca do assunto, bem como da constante atualização dos sistemas de informações ambulatoriais e de internação, para melhor elucidação do perfil epidemiológico desta patologia.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, T. A. C. *et al.* **Patients' compliance to clinical treatment that benefit from the Brazilian National Glaucoma Program.** Revista brasileira de oftalmologia, v. 4, p. 258–262, Jul. 2020.

COSTA, V. P. *et al.* **The prevalence of ocular surface complaints in Brazilian patients with glaucoma or ocular hypertension.** Arquivos brasileiros de oftalmologia, v. 76, n. 4, p. 221–225, 2013.

DAVULURU, S. S. *et al.* **Identifying, Understanding, and Addressing Disparities in Glaucoma Care in the United States.** ARVO JOURNALS, [S. l.], p. 10, 3 out. 2023. DOI <https://doi.org/10.1167/tvst.12.10.18>. Disponível em: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2792962>. Acesso em: 3 maio 2024.

FRASER, S. *et al.* **“Deprivation and late presentation of glaucoma: case-control study.”** *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 322,7287 (2001): 639-43. doi:10.1136/bmj.322.7287.639

KAPETANAKIS, V. V., et al. “**Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis.**” *The British journal of ophthalmology* vol. 100,1 (2016): 86-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223

MARTINS, S. C. **Knowledge about primary open angle glaucoma among medical students.** *Revista Brasileira de Oftalmologia*, [S. l.],v. 73, n. 5, p. 302-307, Out. 2014. DOI 10.5935/0034-7280.20140064. Disponível em: <https://www.rbojournal.org/en/article/knowledge-about-primary-open-angle-glaucoma-among-medical-students/>. Acesso em: 3 maio 2024.

MATOS, A. G. *et al.* **Perfil do diagnóstico inicial em pacientes com glaucoma.** *Revista brasileira de oftalmologia*, v. 82, p. e0028, 2023.

Panorama do Censo 2022. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>. Acesso em: 3 maio. 2024.

PÓVOA, C. A. *et al.* **Prevalência de glaucoma identificada em campanha de detecção em São Paulo.** *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, v. 64, n. 4, p. 303–307, 2001.

RUDNICKA, A. R. *et al.* **Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: A Bayesian meta-analysis.** *Investigative ophthalmology & visual science*, v. 47, n. 10, p. 4254, 2006. DOI <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0299>.

OLIVEIRA, M. A. S. *et al.* **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO: ANÁLISE DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR GLAUCOMA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NO PERÍODO DE 2010 A 2019.** Disponível em: <<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/6241/2448>>. Acesso em: 3 maio. 2024.

SAKATA, K., *et al.* “**Prevalence of glaucoma in a South brazilian population: Projeto Glaucoma.**” *Investigative ophthalmology & visual science* vol. 48,11 (2007): 4974-9. doi:10.1167/iovs.07-0342

SCHOR, P., *et al.* **Guia de oftalmologia.** Editora Manole, 2004. E-book. ISBN 9788520455838. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455838/>. Acesso em: 08 mai. 2024.

“**The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.The AGIS Investigators.**” *American journal of ophthalmology* vol. 130,4 (2000): 429-40. doi:10.1016/s0002-9394(00)00538-9

WAGNER, I. V. **Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma.** *Mayo Clinic*, [S. l.], p. 18, 16 nov. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.007>. Disponível em: [https://www.mcpiojournal.org/article/S2542-4548\(22\)00068-6/fulltext#%20](https://www.mcpiojournal.org/article/S2542-4548(22)00068-6/fulltext#%20). Acesso em: 3 maio 2024.

WEINREB, R. N. **Glaucoma Worldwide: A Growing Concern.** *Glaucoma Research Foundation*, [s. l.], 23 mar. 2022. Disponível em: <https://glaucoma.org/articles/glaucoma-worldwide-a-growing-concern>. Acesso em: 3 maio 2024.

# RELAÇÃO DO ATP COM A DOR LOMBAR CRÔNICA

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Vinicius Ansolin**

Discente do Curso de Enfermagem da  
Universidade Federal da Fronteira Sul  
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/1517251319797088>  
ORCID: 0009-0005-4837-4874

### **Guilherme Vinício de Sousa Silva**

Discente do Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Fronteira Sul  
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6945772252557651>  
ORCID: 0000-0002-3170-6503

### **Adinei Abadio Soares**

Discente do Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Fronteira Sul  
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8546489496709575>  
ORCID: 0009-0003-3572-4586.

### **Maria Eduarda Simon**

Discente do Curso de Enfermagem da  
Universidade Federal da Fronteira Sul  
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/7150112532140697>  
ORCID: 0009-0000-3002-9523

### **Jardel Cristiano Ecco**

Mestrando do Programa de Pós  
Graduação em Ciências Biomédicas da  
Universidade Federal da Fronteira Sul -  
Campus Chapecó/SC  
<http://lattes.cnpq.br/4958920925874844>

### **Angela Makeli Kososki Dalagnol**

Mestrando do Programa de Pós  
Graduação em Ciências Biomédicas da  
Universidade Federal da Fronteira Sul -  
Campus Chapecó/SC  
<http://lattes.cnpq.br/6404035832276938>

### **João Victor Garcia de Souza**

Docente na Universidade Federal da  
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC  
<http://lattes.cnpq.br/7132660988116093>

### **Débora Tavares de Resende e Silva**

Docente na Universidade Federal da  
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC  
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

**RESUMO:** A dor lombar geralmente está associada ao sistema musculoesquelético, e pode ser classificada em quatro grupos com relação à sua etiologia: 1) irritação das raízes lombares decorrentes do processo degenerativo das pequenas articulações posteriores, 2) aumento da curvatura da coluna que acentua o quadro de lordose, 3) maior pressão das articulações facetárias decorrente da fraqueza na musculatura abdominal, e 4) assimetria das facetas articulares lombares. O sistema purinérgico envolve respostas celulares de nucleotídeos como a adenosina trifosfato (ATP), e nucleosídeos como a adenosina, estes agem como mensageiros extracelulares através da conexão com seus respectivos receptores envolvidos em todos os órgãos e sistemas. Este estudo ressalta a complexidade da dor lombar e a importância de uma abordagem integrada, e não considerando apenas os aspectos biomecânicos, mas também os aspectos neurobiológicos e psicossociais para um manejo eficaz da condição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Algia; Purinas; ATP; Tratamento adjuvante.

## RELATIONSHIP OF ATP WITH CHRONIC LOW BACK PAIN

**ABSTRACT:** Low back pain is generally associated with the musculoskeletal system, and can be classified into four groups in relation to its etiology: 1) irritation of the lumbar roots resulting from the degenerative process of the small posterior joints, 2) increased curvature of the spine that accentuates the condition of lordosis, 3) greater pressure on the facet joints resulting from weakness in the abdominal muscles, and 4) asymmetry of the lumbar facet joints. The purinergic system involves cellular responses to nucleotides such as adenosine triphosphate (ATP), and nucleosides such as adenosine, which act as extracellular messengers through connection with their respective receptors involved in all organs and systems. This study highlights the complexity of low back pain and the importance of an integrated approach, not only considering the biomechanical aspects, but also the neurobiological and psychosocial aspects for effective management of the condition.

**Keywords:** Pain; Purines; ATP; Adjuvant treatment.

## INTRODUÇÃO

A dor lombar pode ser classificada conforme 3 principais vias ou local de origem, em primeiro ordem a dor axial lombossacra que é qualificada pelo desconforto doloroso incidente na região anatômica entre as vértebra L1 e L5 e na parte inferior da coluna vertebral compreendida como a coluna sacral. Em segunda ordem, a dor radicular é originada nos nervos da coluna espinhal, decorrente de estresse no gânglio da raiz dorsal, e irradia-se de forma dermatomal para a terminação dos membros, como os membros inferiores. Em terceira ordem a dor referida que se manifesta em diversas distribuições não-dermatomal para região longínqua da origem (Urits *et al.*, 2019)

A região lombar da coluna vertebral é formada por estruturas, como nervos, músculos, tecidos moles, vasos, articulações facetárias, junções sacroilíacas, vértebras e discos dispostos entre as vértebras. Tais estruturas podem ser lesionadas ou submetidas a modificações fisiológicas prejudiciais, que resultam em estímulos dolorosos nos nervos. Os mecanismos promotores da dor lombar é subdividido em diversos subgrupos, tal como na dor nociplástica que é promovida por disfunção ou alterações na transmissão neural, dor nociceptiva provocada por lesão nos tecidos com estímulos dos receptores nociceptores e dor neuropática resultante de alterações ou danos no sistema nervoso e tecidos, além da dor inespecífica em que não há uma causa evidente. Por fim, a dor lombar pode ser decorrente da interação entre diversas vias e variáveis patológicas manifestadas no organismo e mente ou desencadeada por fatores sociais (Nijs *et al.*, 2015; Fitzcharles *et al.*, 2021; Knezevic *et al.*, 2021).

A lombalgia pode ser multifatorial e apresenta uma diversidade de tratamento que deve ser empregado conforme a classificação da dor lombar. As indicações terapêuticas devem ser multidisciplinares e o manejo pode depender de métodos cirúrgicos, não cirúrgicos, farmacológicos e não farmacológicos. Isso representa uma dificuldade para pessoas mais suscetíveis, principalmente devido aos desafios presentes na reabilitação, na manutenção dos cuidados e no pagamento altos custos financeiros desencadeados pelo tratamento da lombalgia (Knezevic *et al.*, 2021).

No contexto do manejo da dor, o estudo do ATP é indispensável, pois ele tem o potencial de promover atividades somatossensoriais, principalmente, em contextos ligados às sensações dolorosas. Nesse viés, existe uma relação muito evidente entre atuação do ATP sobre os receptores do sistema purinérgico, presentes nos nervos, e a transmissão de informações da dor, que é modulada por esses receptores no sistema nervoso. Ademais, destaca-se que entre os receptores de purinas ativados pelo ATP, na modulação neurotransmissora da dor, o P2X3 ativado sobressai pela capacidade de orquestrar vias às de transmissão de informações relativas a dor do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central. Assim, o ATP atua na propagação de informações nervosas aferente primária, de forma que ele regula a ascensão das sensações dolorosas iniciadas em neurônios despolarizados pelas lesões em tecido periférico. (Ding *et al.*, 2000; Wood, 2022).

A adenosina trifosfato tem a capacidade de se ligar a receptores presentes em neurônios para modular os canais iônicos na promoção da dor. Além disso, ela pode controlar os receptores purinérgicos para regular as vias da dor no sistema nervoso. Um dos principais dos potenciais neurotransmissores da adenosina trifosfato na dor decorre da capacidade dela de ativar os receptores de canais catiônicos do grupo P2X, esses receptores contribuem substancialmente para a transmissão de informações de dor nos nervos (Hamilton, 2002; Kuan, Shyu, 2016).

## DOR LOMBAR

A dor lombar geralmente está associada ao sistema musculoesquelético, e pode ser classificada em quatro grupos com relação à sua etiologia: 1) irritação das raízes lombares decorrentes do processo degenerativo das pequenas articulações posteriores, 2) aumento da curvatura da coluna que acentua o quadro de lordose, 3) maior pressão das articulações facetárias decorrente da fraqueza na musculatura abdominal, e 4) assimetria das facetes articulares lombares (Almeida; Kraychete, 2017).

Além disso, quando classificamos a dor lombar relacionada aos fatores nociceptivos neuropáticos, temos 3 divisões, as quais: 1) brotamentos nervosos dentro do disco vertebral degenerado, 2) compressão mecânica de uma raiz nervosa, e 3) liberação de mediadores inflamatórios pelo disco lesionado, sem lesão mecânica associada. Para obter o diagnóstico do tipo de lesão neuropática, é necessário a investigação utilizando questionários, exames neurológicos e testes que avaliam a sensibilidade (Almeida; Kraychete, 2017).

Concomitantemente, as classificações da dor lombar estão diretamente relacionadas aos fatores de risco aos quais o indivíduo está exposto. Num estudo realizado com 198 adultos jovens com dor lombar, foi identificado que a prática de exercício físico é um fator de prevenção para tal injúria (Furtado *Et Al.*, 2014). Ainda, fatores como sexo feminino, avanço da idade, baixo nível de escolaridade e sócio-econômico, IMC elevado e exposição ao trabalho deitado também se mostraram como predisponentes à dor lombar (Silva *et al.*, 2003).

Como consequência, um estudo realizado com 97 participantes revelou uma relação de incapacidade física grave com a dor lombar, além da baixa qualidade de vida no âmbito físico (Stefane *et al.*, 2013). Compreende-se, portanto, que a dor lombar configura-se como um problema de saúde pública que afeta uma grande gama de indivíduos e provém de fatores diversos, desde a sua etiologia como também os seus fatores associados que predis põem ao surgimento e agravamento do quadro.

## ATP

Descrita pela primeira vez no ano de 1972 por Geoffrey Burnstock, a sinalização purinérgica é composta por moléculas sinalizadoras que são nucleosídeos (Adenosina) e nucleotídeos (ATP, ADP e AMP), enzimas denominadas ectonucleotidases responsáveis pela formação, reconhecimento e degradação das moléculas e os receptores das famílias P1 e P2 os quais se ligam às suas respectivas moléculas e auxiliam na realização de suas funções (Cardoso *et al.*, 2021)

O sistema purinérgico envolve respostas celulares de nucleotídeos como a adenosina trifosfato (ATP), e nucleosídeos como a adenosina, estes agem como mensageiros extracelulares através da conexão com seus respectivos receptores envolvidos em todos os órgãos e sistemas (Cardoso *et al.*, 2021, Schmidt; Schmidt, 2021).

A ATP é a molécula mais conhecida, dada sua importância como moeda de troca energética fundamental para o metabolismo celular, sua sinalização ocorre no meio intra e extracelular. No que diz respeito à relação do ATP com o processo inflamatório e transmissão dolorosa a molécula age como neurotransmissor de maneira sistêmica, sendo armazenada e liberada nos terminais pré sinápticos agindo nos receptores do tipo P<sup>2</sup> (Schmidt; Schmidt, 2021).

## RELAÇÃO DO ATP COM A DOR LOMBAR

Uma vez que o sistema purinérgico é uma das vias que influenciam a iniciação, progressão e modulação da resposta inflamatória, sua ação pode estar influente na dor lombar crônica. A concentração de ATP é elevada em tecidos inflamados, permitindo a ativação do receptor P<sub>2</sub> e suas subunidades. Esse processo leva ao aumento de leucócitos, recrutamento de citocinas inflamatórias, sobretudo IL-6 e TNF $\alpha$  (Sujith Kumar Pulukool *et al.*, 2022). Em contrapartida, a redução dos níveis de ATP no tecido inflamado leva justamente à modulação negativa da resposta inflamatória, justificando as pesquisas que visam o bloqueio do ATP como potenciais anti-inflamatórios (Leo, 2011).

Outrossim, os receptores “A”, principalmente A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> e A<sub>3</sub>, têm sido implicados na nocicepção. No estudo conduzido por Hayashida, a infusão intratecal de compostos de adenosinas, em baixas doses, podem reduzir a alodinia e hiperalgesia, por meio da sensibilização de receptores A presentes no sistema nervoso central. Apesar de ter início lento para sua ação, sua ação é duradoura, sobretudo quando aliado aos efeitos anti-inflamatórios produzidos pela ativação desses mesmos receptores (Subauste, 2019).

Considerando que um dos componentes neuropáticos da dor lombar causado pela nocicepção é estimulada pela liberação de mediadores inflamatórios pelo disco lesionado (Almeida; Kraychete, 2017), associa-se diretamente com a liberação de ATP, entre outros mediadores, para a formação da inflamação e sensação da dor. O ATP, desta forma, torna-se um elemento mediador da dor lombar, aumentando-a quando está elevado no tecido e reduzindo-a quando seus níveis baixam.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresenta uma abordagem abrangente sobre a dor lombar, onde explora suas diversas vias de origem, classificações e fatores de risco associados. A dor lombar é conhecida como um problema multifatorial. Compreender os mecanismos dos processos nociplásticos, nociceptivos e neuropáticos, é essencial para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e personalizados. Além disso é necessário a identificação dos fatores de risco associados à dor lombar, como idade, sexo, índice de massa corporal e exposição ocupacional, nível socioeconômico.



Ao explorar a influência do ATP no contexto da dor lombar, destacou-se a sua capacidade em modular atividades somatossensoriais e a transmissão de informações da dor através dos receptores do sistema purinérgico. O ATP, especialmente por meio da ativação do receptor P2 e suas subunidades, desempenha um papel significativo na propagação das sensações dolorosas. Também foi destacado o papel dos receptores de adenosina na modulação da nocicepção e na redução da alodinia e hiperalgesia.

O estudo ressalta a complexidade da dor lombar e a importância de uma abordagem integrada, e não considerando apenas os aspectos biomecânicos, mas também os aspectos neurobiológicos e psicossociais para um manejo eficaz da condição.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. C.; KRAYCHETE, D. C. Low back pain - a diagnostic approach. **Revista Dor**, v. 18, n.2, p. 173–177. Abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20170034>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dor/a/9JxZrQhLb7r5y8rKWtXDYXt/?lang=pt#>. Acesso em: 10 abr. 2024.

BOURS, M. J.; DAGNELIE, P. C.; GIULIANI, A. L.; WESSELIUS, A.; DI VIRGILIO, F. P2 receptors and extracellular ATP: a novel homeostatic pathway in inflammation. **Front Biosci (Schol Ed)**. v. 3, n.4, p. 1443-1456, Jun. 2011. DOI: <https://doi.org/10.2741/235>. Disponível em: <https://www.imrpess.com/journal/FBS/3/4/10.2741/235>. Acesso em: 10 abr. 2024.

CARDOSO, A. M.; SPANEVELLO, R. M.; MANFREDI, L. H. MACIEL, S. F. V. O. Sinalização purinérgica e suas implicações fisiológicas. **UFFS editora**. p. 15–27, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7476/9786586545494.0001>. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/hj25v/pdf/cardoso-9786586545494-01.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2024.

DING, Y.; CESARE, P.; DREW, L.; NIKITAKI, D.; WOOD, J. N. ATP, P2X receptors and pain pathways. **J Auton Nerv Syst**. v. 81, n.1-3, p. 289-94, Jul. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(00\)00131-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(00)00131-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016518380001314?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2024.

FITZCHARLES, M. A.; COHEN, S. P.; CLAUW, D. J.; LITTLEJOHN, G.; USUI, C.; HÄUSER, W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. **Lancet**. n. 397, n. 10289, p. 2098-2110, mai. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00392-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00392-5/abstract). Acesso em: 10 abr. 2024.

FURTADO, R. N. V. Dor lombar inespecífica em adultos jovens: fatores de risco associados. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 5, p. 371-377. Set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/WXJjGWvJgnXvx8Cz6pMjdKc/?lang=pt#>. Acesso em: 10 abr. 2024.

HAMILTON, S. G. ATP and pain. **Pain Pract**. v. 2, n. 4, p. 289-94, Dez. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1533-2500.2002.02041.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1533-2500.2002.02041.x>. Acesso em: 10 abr. 2024.

HAYASHIDA, M.; FUKUDA, K.; FUKUNAGA, A. Clinical application of adenosine and ATP for pain control. **Journal of anesthesia**. v. 19, n. 3, p. 225–235, 25 jul. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-005-0310-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00540-005-0310-8>. Acesso em: 10 abr. 2024.

KNEZEVIC, N. N.; CANDIDO, K. D.; VLAHEYEN, J. W. S.; VAN ZUNDERT, J.; COHEN, S. P. Low back pain. **Lancet**. n. 398, n. 10294, p.78-92, Jul. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00733-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00733-9/abstract). Acesso em: 10 abr. 2024.

KUAN, Y. H.; SHYU, B. C. Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome. **Mol Brain**. n. 9, n. 1, p. 58, mai. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0240-4>. Disponível em: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-016-0240-4>. Acesso em: 10 abr. 2024.

NIJS, J.; APELDOORN, A.; HALLEGRAEFF, H.; CLARK, J.; SMEETS, R.; MALFLIET, A.; GIRBES, E. L.; DE KOONING, M.; ICKMANS, K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. **Pain Physician**. v.18, n.3, p. E333-46, Maio-Jun. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000680/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

PULUKOOL, S. K.; SRIMADH BHAGAVATHAM, S. K.; KANNAN, V.; PARIM, B.; CHALLA, S.; KARNATAM, V. V. M. D. D.; AHMAD MIR, I.; SUKUMAR, P.; VENKATESHAN, V.; SHARMA, A.; SIVARAMAKRISHNAN, V. Elevated ATP, cytokines and potential microglial inflammation distinguish exfoliation glaucoma from exfoliation syndrome. **Cytokine**. v. 151, p. 155807–155807, 1 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155807>. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-4666\(22\)00016-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-4666(22)00016-3). Acesso em: 10 abr. 2024.

SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. The role of the purinergic system in the acupuncture-induced analgesia. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 4, n. 2, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210034>. Disponível em: <https://www.scielo.br/jbrj/a/7YrbblRGzVSrDPMwYSRh45m/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

SILVA, M. C.; FASSA, A. G.; VALLE, N. C. J. Dor lombar crônica em uma população adulta do sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**. 10 set. 2003. Disponível em: <https://scielosp.org/article/csp/2004.v20n2/377-385/#ModalArticles>. Acesso em: 10 abr. 2024.

STEFANE, T.; SANTOS, A. M.; MARINOVIC, A.; HORTENSE, P. Dor lombar crônica: intensidade de dor, incapacidade e qualidade de vida. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26 n. 1, p. 14-20. 08 abr. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002013000100004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/xRDmHxxH9rmZY8zNPkvHqpF/#>. Acesso em: 10 abr. 2024.

SUBAUSTE, C. S. The CD40-ATP-P2X 7 Receptor Pathway: Cell to Cell Cross-Talk to Promote Inflammation and Programmed Cell Death of Endothelial Cells. **Front Immunol**. v. 10, p. 2958. 17 dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02958>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC631921199/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

URITS, I.; BURSHTAIN, A.; SHARMA, M.; TESTA, L.; GOLD, P. A.; ORHURHU, V.; VISWANATH, O.; JONES, M. R.; SIDRANSKY, M. A.; SPEKTOR, B.; KAYE, A. D. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **Curr Pain Headache Rep**. v. 23, n. 3, p. 23, Mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-019-0757-1>. Acesso em: 10 abr. 2024.

WOOD, J. N. Pain, purines and Geoff. **Auton Neurosci**. n. 237, p. 102902, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102902>. Disponível em: [https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702\(21\)00132-6/abstract](https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(21)00132-6/abstract). Acesso em: 10 abr. 2024.

# RIVAROXABANA - EFICÁCIA E SEGURANÇA EM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, FIBRILAÇÃO ATRIAL E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 14/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

**Maria Laura Perin**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/0840580082367210>

**RESUMO:** O artigo revisou estudos sobre a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP), doença arterial coronariana (DAC) e fibrilação atrial (FA). Foram analisados 148 artigos nos últimos 10 anos, com 17 artigos incluídos após critérios de seleção. A rivaroxabana demonstrou benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares e vasculares em pacientes com DAP, especialmente quando combinada com aspirina. Em pacientes com FA e DAC, a rivaroxabana mostrou-se tão eficaz quanto a varfarina na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Eventos Embólicos Sistêmicos (SE), com potencial de reduzir eventos cardiovasculares graves. Além disso, em pacientes submetidos a revascularização periférica, a rivaroxabana reduziu significativamente eventos cardiovasculares e nos membros, destacando sua eficácia preventiva a longo prazo. No entanto, é importante considerar

o risco de sangramento associado à rivaroxabana e avaliar individualmente a relação risco-benefício. A rivaroxabana surge como uma opção terapêutica valiosa nessas condições cardiovasculares, mas são necessários mais estudos para definir seu papel exato e otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Rivaroxabana; revascularização; tratamento.*

### RIVAROXABAN: EFFICACY AND SAFETY IN PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE, ATRIAL FIBRILLATION, AND ACUTE CORONARY SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The article reviewed studies on the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with peripheral arterial disease (PAD), coronary artery disease (CAD), and atrial fibrillation (AF). A total of 148 articles from the past 10 years were analyzed, with 17 articles included after selection criteria. Rivaroxaban showed significant benefits in reducing cardiovascular and vascular events in patients with PAD, especially when combined with aspirin. In patients with AF and CAD, rivaroxaban was as effective

as warfarin in preventing Stroke (AVC) or Systemic Embolic Events (SE), with the potential to reduce serious cardiovascular events. Additionally, in patients undergoing peripheral revascularization, rivaroxaban significantly reduced cardiovascular and limb events, highlighting its long-term preventive efficacy. However, it is important to consider the bleeding risk associated with rivaroxaban and evaluate the risk-benefit ratio individually. Rivaroxaban emerges as a valuable therapeutic option in these cardiovascular conditions, but further studies are needed to define its exact role and optimize its use in different clinical settings.

**KEYWORDS:** Rivaroxaban; revascularization; treatment.

## INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP), Doença Arterial Coronariana (DAC) e a fibrilação atrial (FA) são condições cardiovasculares comuns que podem resultar em eventos adversos significativos se não forem adequadamente tratadas. A rivaroxabana, um anticoagulante oral direto, emergiu como uma opção terapêutica promissora para pacientes com essas condições, oferecendo benefícios significativos em termos de eficácia e segurança. Estudos recentes têm explorado o papel da rivaroxabana em várias situações clínicas, incluindo a prevenção de eventos isquêmicos e a redução do risco de sangramento em pacientes com DAP e FA (MATOBA T, et al. 2021) (HESS CN, et al. 2022).

Pacientes com DAP apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares e de membros adversos importantes. A terapia antitrombótica desempenha um papel crucial na redução desses riscos, e a rivaroxabana tem sido estudada como uma opção eficaz nesse contexto. Abordagens demonstraram que a combinação de rivaroxabana e aspirina reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares e de membros em pacientes com DAP, em comparação com a aspirina isoladamente (KAPLOVITCH E, et al. 2021).

Além disso, a rivaroxabana tem sido avaliada em pacientes com FA complicada por DAC, onde foi associada a um menor risco de eventos cardiovasculares e de sangramento em comparação com a terapia padrão de triple antithrombotic therapy. Estudos também mostraram que a monoterapia com rivaroxabana foi mais eficaz e segura do que a terapia combinada em pacientes com FA e DAC (Zhou S, et al. 2023).

A eficácia da rivaroxabana também foi investigada em pacientes com SCA, onde se observou que a rivaroxabana, em doses baixas, combinada com antiagregantes plaquetários, resultou em menor taxa de sangramento maior em comparação com a terapia padrão, sem comprometer a eficácia na prevenção de eventos isquêmicos. Estudos diversos têm contribuído para a compreensão do papel da rivaroxabana nesse contexto específico (KERNEIS M, et al. 2018).

A segurança e eficácia da rivaroxabana em baixas doses de curto prazo na fase aguda da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) permanecem desconhecidas. Estudos futuros são necessários para avaliar o potencial completo da rivaroxabana em diferentes cenários clínicos, especialmente em pacientes com condições cardiovasculares complexas (KERNEIS M, et al. 2018).

Em resumo, a rivaroxabana tem emergido como uma opção terapêutica promissora para pacientes com DAP, FA complicada por DAC e SCA. Seus benefícios em termos de eficácia e segurança a tornam uma escolha atraente para anticoagulação nesses pacientes. No entanto, são necessários mais estudos para definir seu papel exato e otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: Rivaroxaban; revascularization; treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não abordavam especificamente a eficácia e segurança em doença arterial periférica, fibrilação atrial e síndrome coronariana aguda.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 148 trabalhos analisados, 146 foram selecionados da base de dados PubMed, 2 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 146 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 29 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 29 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 18 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 17 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

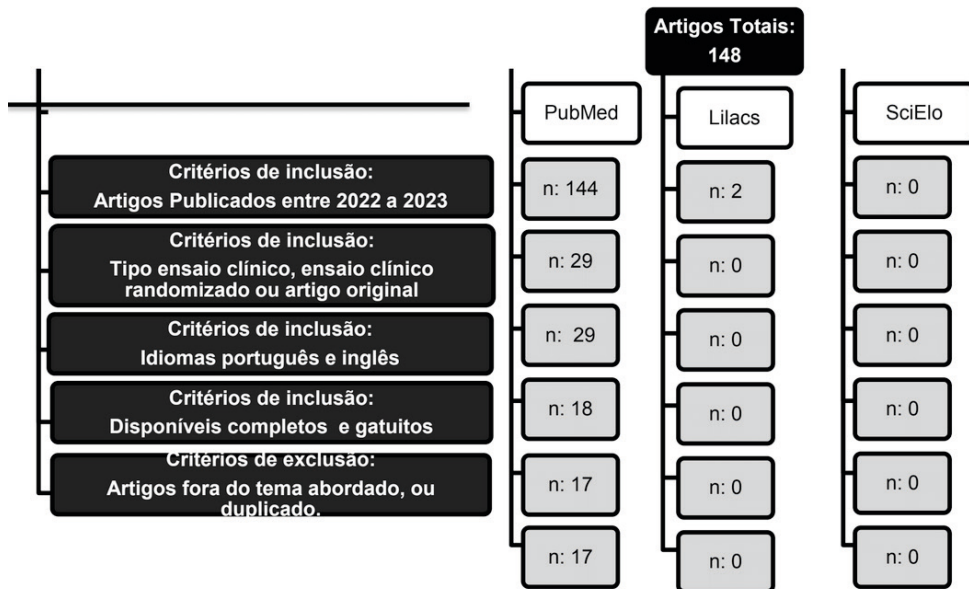


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

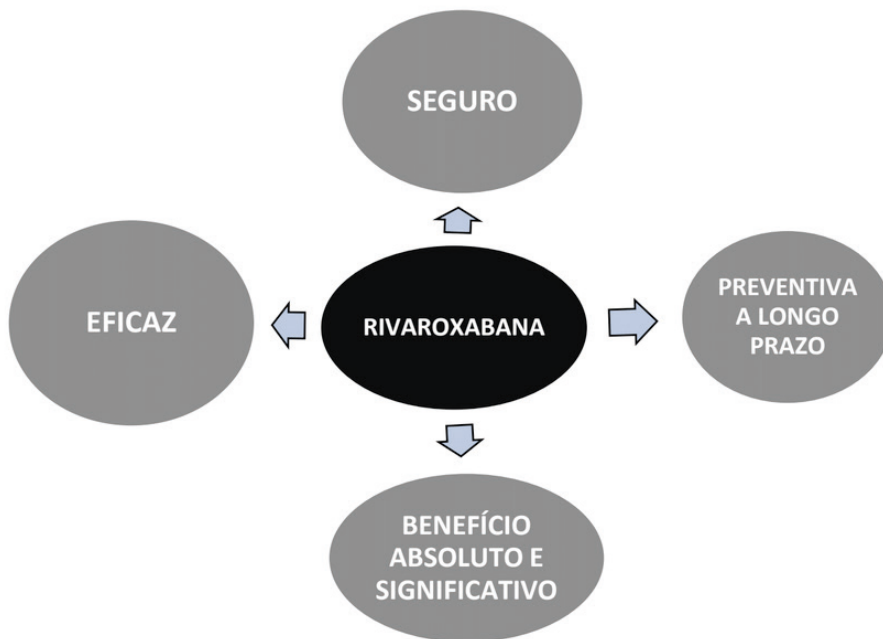


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os resultados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

Os estudos analisaram a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica, fibrilação atrial e síndrome coronariana aguda, e suas derivações, uma das análises, investigou a eficácia e os desfechos isquêmicos da rivaroxabana em comparação com a terapia combinada de rivaroxabana e antiplaquetário (APT) em pacientes com implante de stent coronariano. A análise de subgrupo mostrou que a rivaroxabana como monoterapia foi não inferior à terapia combinada em relação aos desfechos de eficácia, com benefício sugerido da monoterapia entre pacientes com intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Não houve aumento aparente no risco isquêmico com a monoterapia, embora tenha sido observado aumento numérico em eventos coronarianos, como infarto do miocárdio (IM), ICP e cirurgia de revascularização, no grupo de monoterapia. A monoterapia foi associada a uma redução nas mortes cardiovasculares, incluindo as devidas a AVC isquêmico e hemorrágico. A análise sugere que a rivaroxabana como monoterapia pode ser uma opção eficaz e segura em pacientes com FA e doença arterial coronariana (DAC) estável, embora a avaliação cuidadosa do risco isquêmico e de sangramento seja essencial para cada paciente. Estudos futuros são necessários para identificar pacientes com alto risco trombótico, bem como aqueles que podem potencialmente necessitar de terapia combinada com anticoagulante e APT único (MATOBA T, et al. 2021).

Outra abordagem revelou que a carga de eventos cardiovasculares e vasculares nos membros em pacientes com doença arterial periférica (DAP) submetidos a revascularização periférica é significativa, com alta incidência de eventos vasculares nos membros. A rivaroxabana demonstrou ser eficaz na redução desses eventos, com um benefício absoluto significativo em eventos vasculares totais, além de eventos cardiovasculares. Os benefícios foram consistentes para pacientes com mais de um evento, destacando a importância de estratégias preventivas a longo prazo. No entanto, é necessário considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana. Essas descobertas ressaltam a importância de uma abordagem preventiva abrangente na gestão da DAP em pacientes submetidos a revascularização periférica (HESS CN, et al. 2021).

Mais de 1.700 mulheres foram incluídas em um programa pioneiro, é uma das maiores experiências de mulheres submetidas a Revascularização dos Membros Inferiores (LER) para doença arterial periférica (DAP) sintomática. Comparativamente aos homens, as mulheres apresentavam mais fatores de risco ateroscleróticos, com exceção do menor tabagismo atual, e tinham DAP mais grave, sendo mais frequentemente tratadas com LER endovascular e aterectomia. No entanto, as mulheres representavam apenas um quarto da população estudada. Os efeitos do tratamento com rivaroxabano no que diz respeito à eficácia e segurança foram globalmente consistentes entre os sexos. As mulheres apresentavam mais comumente DAP mais avançada e eram mais propensas a serem tratadas com LER endovascular em comparação com os homens (HESS CN, et al. 2022).

Pacientes com terapia de subdosagem de rivaroxabana, mesmo com função renal preservada, com as seguintes características, mais velhos, mulheres e aqueles com menor taxa de filtração glomerular (ClCr), insuficiência cardíaca ou histórico de infarto do miocárdio foram mais propensos a receber uma subdose. A terapia com subdosagem foi associada a uma incidência significativamente menor de eventos hemorrágicos, mas não teve efeito significativo na incidência de eventos trombóticos. Os resultados sugerem que a subdosagem de rivaroxabana pode ser uma opção de tratamento para reduzir eventos hemorrágicos em pacientes com fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC) estável e função renal preservada, especialmente em casos de alto risco de sangramento. No entanto, mais estudos são necessários para validar esses achados e determinar a eficácia e segurança a longo prazo da terapia com subdosagem de rivaroxabana em diferentes populações de pacientes (ARASHI H, et al. 2022).

Corroborando com os resultados, a carga de eventos cardiovasculares e vasculares nos membros em pacientes com doença arterial periférica (DAP) submetidos a revascularização periférica é significativa, com alta incidência de eventos vasculares nos membros. A rivaroxabana demonstrou ser eficaz na redução desses eventos, com um benefício absoluto significativo em eventos vasculares totais, além de eventos cardiovasculares. Os benefícios foram consistentes para pacientes com mais de um evento, destacando a importância de estratégias preventivas a longo prazo. No entanto, é necessário considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana. Essas descobertas ressaltam a importância de uma abordagem preventiva abrangente na gestão da DAP em pacientes submetidos a revascularização periférica (BAUERSACHS RM, et al. 2021).

Uma investigação demonstrou o uso de dispositivos de liberação de fármacos com paclitaxel (DCDs) em pacientes submetidos a revascularização endovascular para doença arterial periférica (DAP). Contrariando preocupações anteriores sobre a associação entre DCDs e mortalidade, o estudo não encontrou tal ligação a longo prazo. Além disso, o uso de DCDs não aumentou o risco de eventos cardiovasculares graves ou amputações. Os resultados reforçam a segurança dos DCDs e mostram a eficácia da combinação de rivaroxabana e aspirina na redução de eventos cardiovasculares graves após a revascularização. O estudo destaca a importância da pesquisa para orientar a prática clínica (HESS CN, et al. 2021).

Entretanto, pacientes com fibrilação atrial (FA) e doença arterial coronariana (DC) foram comparados os efeitos da rivaroxabana e varfarina na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e eventos sistêmicos embólicos (SE). A prevalência de DC foi de 4,2% entre os pacientes com FA. Não houve diferença significativa na incidência de AVC ou SE entre os pacientes com e sem DC quando ajustado para fatores basais. A eficácia da rivaroxabana versus varfarina na prevenção de AVC ou SE foi semelhante em pacientes com FA e DC. Esses resultados apoiam a segurança e eficácia da rivaroxabana como uma opção de anticoagulação para pacientes com FA e DC (KOCHAR A, et al. 2018).



Além disso, uma análise foi crucial para estabelecer a eficácia da rivaroxabana em dose baixa combinada com aspirina em dose baixa na redução de eventos trombóticos em pacientes com DAP após LER. O ensaio CASPAR, por sua vez, não encontrou diferença na taxa de eventos entre os grupos de terapia antiplaquetária dupla (DAPT) e aspirina, sugerindo que a terapia com rivaroxabana pode ser mais eficaz do que a DAPT. Esses resultados têm implicações importantes para a prática clínica, destacando a importância de considerar a terapia antitrombótica adequada para cada paciente com base na evidência disponível (BONACA MP, et al. 2022).

De acordo com uma observação, um subgrupo de pacientes com insuficiência renal foram avaliados a eficácia e segurança da rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP) após revascularização dos membros inferiores, é crucial. Os resultados mostraram que a rivaroxabana reduziu significativamente os eventos cardiovasculares e nos membros em comparação com o placebo, independentemente da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Embora tenha havido uma tendência numérica para mais sangramento com a rivaroxabana em pacientes com TFGe <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, os benefícios superaram os riscos. Isso sugere que a rivaroxabana pode ser uma opção valiosa para melhorar os resultados dos membros em pacientes com DAP e insuficiência renal (HSIA J, et al. 2021).

Em adição, os resultados de pacientes submetidos a LER com enxertos protéticos ou venosos em longo prazo, destacando que os enxertos protéticos têm sido associados a taxas mais altas de eventos adversos nos membros em comparação com os enxertos venosos. A combinação de rivaroxabana em baixas doses com aspirina ou terapia antiplaquetária dupla reduziu uma ampla gama de complicações trombóticas, mesmo com um risco aumentado de sangramento, resultando em um benefício líquido favorável para pacientes com enxertos protéticos ou venosos. Esses resultados reforçam a recomendação do uso de enxertos venosos para bypass de membros inferiores, independentemente do tipo de enxerto usado (GOVSYEYEV N, et al. 2023).

Assim, a eficácia e segurança da rivaroxabana, em doses baixas combinadas com aspirina ou administrada isoladamente, em pacientes com DAP reduziu significativamente o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, além de eventos adversos graves nos membros. No entanto, o uso de rivaroxabana isoladamente não demonstrou redução significativa no desfecho composto em comparação com a aspirina isoladamente, embora tenha reduzido eventos adversos graves nos membros. Ambas as terapias aumentaram o risco de sangramento, principalmente gastrointestinal, em comparação com a aspirina isoladamente (ANAND SS, et al. 2018).

A análise dos riscos tromboembólicos venosos (TEV) e os benefícios do uso de rivaroxabana em pacientes com doença arterial periférica (DAP) após revascularização periférica são muito promissores, os resultados mostraram que a taxa de TEV após o procedimento foi de cerca de 0,6% ao ano, maior do que em populações com aterosclerose

estável. Fatores como idade, obesidade e gravidade da DAP foram associados ao risco de TEV. A rivaroxabana foi associada a uma redução no risco de TEV, além de benefícios arteriais, sugerindo que essa terapia pode ser benéfica para pacientes com DAP após revascularização, mas o risco de sangramento deve ser considerado (HESS CN, et al. 2022).

De acordo com ensaios clínicos, foi destacado que a monoterapia com rivaroxabana reduziu o risco de eventos totais, tanto trombóticos quanto hemorrágicos, em comparação com a combinação com terapia antiplaquetária. Eventos hemorrágicos foram mais comuns, mas a mortalidade após eventos trombóticos não foi significativamente diferente daquela após eventos hemorrágicos. Esses resultados indicam que a monoterapia com rivaroxabana pode ser vantajosa não apenas na prevenção do primeiro evento trombótico, mas também na redução geral de eventos trombóticos e hemorrágicos. Isso enfatiza a importância de considerar tanto a eficácia na prevenção de eventos trombóticos quanto os riscos de sangramento ao escolher a terapia antitrombótica (NAITO R, et al. 2022).

É ressaltada a importância da terapia antitrombótica em pacientes com doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores, especialmente os de alto risco, como aqueles com histórico de amputação, cirurgia de revascularização anterior ou sintomas graves. A terapia combinada de rivaroxabana e aspirina reduziu significativamente o risco de eventos isquêmicos e amputação em comparação com a aspirina sozinha. Também mostrou benefícios da combinação em pacientes com DAP sintomática pós-revascularização. Essas descobertas são cruciais para guiar a terapia em pacientes com DAP nos membros inferiores, especialmente os de maior risco (Kaplovitch E, et al. 2021).

Igualmente, foi avaliado a eficácia e segurança da adição de rivaroxabana em dose baixa à terapia antiplaquetária dupla na síndrome coronariana aguda (SCA). Os resultados indicaram que a rivaroxabana não foi inferior à enoxaparina em pacientes que não podiam receber reperfusão primária ou antes da terapia de revascularização seletiva. Isso sugere que a rivaroxabana pode ser uma opção eficaz e segura como anticoagulante em pacientes com SCA, especialmente quando a reperfusão primária não é possível. No entanto, ensaios clínicos maiores são necessários para confirmar esses resultados e determinar a melhor dose e duração da rivaroxabana nesse cenário clínico (ZHOU S, et al. 2023).

Com relação a comparação da eficácia e segurança da rivaroxabana com antagonista da vitamina K (VKA) em pacientes com fibrilação atrial (FA) submetidos à angioplastia coronariana percutânea (PCI). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos de sangramento ou eficácia, independentemente da complexidade da lesão coronariana, características do stent ou abordagem vascular. A terapia tripla com VKA por até 6 meses não foi respaldada pela análise. Esses resultados sugerem que a rivaroxabana pode ser uma opção segura e eficaz em pacientes com FA após PCI, especialmente quando reperfusão primária não é viável. Novos ensaios são necessários para confirmar esses achados (KERNEIS M, et al. 2018).

## CONCLUSÃO

A rivaroxabana tem sido uma opção terapêutica promissora para pacientes com doença arterial periférica (DAP), fibrilação atrial (FA) e síndrome coronariana aguda (SCA), oferecendo benefícios significativos em termos de eficácia e segurança. Estudos recentes destacam seu papel na prevenção de eventos isquêmicos e redução do risco de sangramento em pacientes com DAP e FA. A terapia combinada de rivaroxabana e aspirina mostrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares e de membros em pacientes com DAP, enquanto estudos em FA complicada por DAC sugerem benefícios da monoterapia com rivaroxabana. Em pacientes com SCA, a rivaroxabana em doses baixas, combinada com antiagregantes plaquetários, mostrou-se eficaz na prevenção de eventos isquêmicos, sem aumentar significativamente o risco de sangramento. No entanto, são necessários mais estudos para otimizar seu uso em diferentes contextos clínicos. Adicionalmente, estudos mostraram que a rivaroxabana em dose baixa combinada com aspirina reduziu significativamente eventos trombóticos em pacientes com DAP após revascularização, ressaltando seu potencial benefício nesse cenário clínico. Em pacientes com FA e DAC, a rivaroxabana demonstrou eficácia semelhante à varfarina na prevenção de AVC ou SE, destacando sua segurança e eficácia nesse subgrupo de pacientes. Para pacientes submetidos a LER, a combinação de rivaroxabana com aspirina ou terapia antiplaquetária dupla mostrou-se eficaz na redução de eventos cardiovasculares graves, ressaltando seu papel benéfico nesse cenário. No entanto, é importante considerar o risco de sangramento associado ao uso de rivaroxabana e avaliar cuidadosamente a relação risco-benefício em cada paciente. Em conclusão, a rivaroxabana representa uma opção terapêutica valiosa em diversas condições cardiovasculares, mas seu uso deve ser individualizado e baseado na avaliação global do paciente. Novos estudos são necessários para confirmar esses achados e definir seu papel exato em diferentes contextos clínicos. Em resumo, a rivaroxabana representa uma opção terapêutica importante para pacientes com essas condições cardiovasculares, mas sua aplicação clínica deve ser cuidadosamente considerada com base na avaliação individual de risco e benefício.

## REFERÊNCIAS

Matoba T, et al. **Rivaroxaban Monotherapy in Patients With Atrial Fibrillation After Coronary Stenting: Insights From the AFIRE Trial.** JACC Cardiovasc Interv. 2021 Nov 8;14(21):2330-2340.

Hess CN, et al. **Reduction in Acute Limb Ischemia With Rivaroxaban Versus Placebo in Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** Circulation. 2021 Dec 7;144(23):1831-1841.

Hess CN, et al. **Sex-Based Differences in Outcomes Following Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** J Am Heart Assoc. 2022 Jun 21;11(12):e024655.

Arashi H, et al. **Rivaroxaban Underdose for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease: The AFIRE Trial Findings.** Thromb Haemost. 2022 Sep;122(9):1584-1593.

- Bauersachs RM, et al. **Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial.** J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-326.
- Hess CN, et al. **Safety and Effectiveness of Paclitaxel Drug-Coated Devices in Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD.** J Am Coll Cardiol. 2021 Nov 2;78(18):1768-1778.
- Kochar A, et al. **Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with carotid artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: Insights from the ROCKET AF trial.** Clin Cardiol. 2018 Jan;41(1):39-45.
- Bonaca MP, et al. **Efficacy and safety of rivaroxabana versus placebo after lower extremity bypass surgery: A post hoc analysis of a “CASPAR like” outcome from VOYAGER PAD.** Clin Cardiol. 2022 Dec;45(12):1143-1146.
- Hsia J, et al. **Rivaroxaban in Patients With Recent Peripheral Artery Revascularization and Renal Impairment: The VOYAGER PAD Trial.** J Am Coll Cardiol. 2021 Aug 17;78(7):757-759.
- Govsyyev N, et al. **Rivaroxaban in patients with symptomatic peripheral artery disease after lower extremity bypass surgery with venous and prosthetic conduits.** J Vasc Surg. 2023 Apr;77(4):1107-1118.e2.
- Hiatt WR, et al. **Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety.** Circulation. 2020 Dec 8;142(23):2219-2230.
- Anand SS, et al. **Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):219-229.
- Hess CN, et al. **Rivaroxaban and Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization.** JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2215580.
- Naito R, et al. **Rivaroxaban Monotherapy vs Combination Therapy With Antiplatelets on Total Thrombotic and Bleeding Events in Atrial Fibrillation With Stable Coronary Artery Disease: A Post Hoc Secondary Analysis of the AFIRE Trial.** JAMA Cardiol. 2022 Aug 1;7(8):787-794.
- Kaplovitch E, et al. **Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial.** JAMA Cardiol. 2021 Jan 1;6(1):21-29.
- Zhou S, et al. **Effect of Rivaroxaban vs Enoxaparin on Major Cardiac Adverse Events and Bleeding Risk in the Acute Phase of Acute Coronary Syndrome: The H-REPLACE Randomized Equivalence and Noninferiority Trial.** JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e2255709.
- Kerneis M, et al. **Effect of Procedure and Coronary Lesion Characteristics on Clinical Outcomes Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial.** JACC Cardiovasc Interv. 2018 Apr 9;11(7):626-634.

# SERIA O ROCURÔNIO A MELHOR OPÇÃO NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO? UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Gabriel Amin Fiorelli**

Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil  
<https://orcid.org/0000-0001-5113-2861>

### **Henrique Amin Fiorelli**

Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil

### **Stênio Karlos Alvin Fiorelli**

Discente do curso de graduação em Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil

como o rocurônio. Com isso, o objetivo desse estudo é avaliar o uso do rocurônio como primeira escolha de BNM em procedimentos de intubação que utilizam a sequência rápida. Para esse estudo foi realizado uma revisão integrativa de literatura de artigos científicos publicados entre os anos de 2012 e 2022. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram para ser avaliados 13 artigos dos 377 encontrados inicialmente. Após a análise dos artigos e de suas amostras, foi encontrado que os pacientes utilizados para os estudos possuíam características em comum, como a idade, o ambiente em que a anestesia seria feita e sua condição pré-anestésica. Além disso, foi avaliado quais medicamentos e doses foram utilizadas em cada estudo e os resultados das comparações feitas entre esses medicamentos e o rocurônio. Dessa maneira, concluiu-se que dentre os BNMs não despolarizantes, o rocurônio acaba sendo a melhor opção. Por outro lado, quando comparado ao BNM despolarizante alcançou resultados semelhantes a esse.

**PALAVRAS-CHAVE:** Rocurônio; Intubação; Bloqueadores Neuromusculares.

**RESUMO:** Os bloqueadores neuromusculares (BNMs) são drogas que interrompem ou simulam a transmissão dos impulsos nervosos, causando paralisia dos músculos esqueléticos. Dessa maneira, esses medicamentos, juntamente com sedativos, são muito utilizados quando há necessidade de realizar um procedimento de intubação por sequência rápida, já que eles permitem que o paciente se torne inconsciente de forma rápida e eficiente. Atualmente, existem os BNMs despolarizantes, como a succinilcolina, que é a mais utilizada e os não despolarizantes,

## WOULD ROCURONIUM BE THE BEST OPTION IN THE RAPID INTUBATION SEQUENCE? A REVIEW OF THE LITERATURE

**ABSTRACT:** Neuromuscular blockers (NMBs) are drugs that interrupt or simulate the transmission of nerve impulses, causing paralysis of the skeletal muscles. Thus, these drugs, along with sedatives, are widely used when there is a need to perform a rapid sequence intubation procedure, as they allow the patient to become unconscious quickly and efficiently. Currently, there are depolarizing BNM, such as succinylcholine, which is the most widely used, and non-depolarizing ones, such as rocuronium. Thus, the objective of this study is to evaluate the use of rocuronium as the first choice BNM in intubation procedures that use the rapid sequence. For this study, an integrative literature review of scientific articles published between the years 2012 and 2022 was conducted. After applying the inclusion and exclusion criteria, 13 articles of the 377 initially found were left to be evaluated. After analyzing the articles and their samples, it was found that the patients used for the studies had common characteristics, such as age, the environment where anesthesia would be performed, and their pre-anesthetic condition. In addition, it was evaluated which drugs and doses were used in each study and the results of the comparisons made between those drugs and rocuronium. Thus, it was concluded that among the non-depolarizing BNM, rocuronium ends up being the best option. On the other hand, when compared to the depolarizing BNM, it achieved results similar to this one.

**KEYWORDS:** Rocuronium; Intubation; Neuromuscular Blocking Agents.

### INTRODUÇÃO

Os bloqueadores neuromusculares (BNMs) são drogas que interrompem ou simulam a transmissão dos impulsos nervosos na junção neuromuscular esquelética, causando paralisia dos músculos esqueléticos. Sendo assim, são muito utilizados para alcançar condições ideais de intubação e para evitar tosse, engasgos, esforço e vômitos como resultado da manipulação das vias aéreas.<sup>1,2</sup>

Normalmente, quando um clínico tem que lidar com um paciente agudamente instável, é de suma importância que ele proteja as vias aéreas desse paciente. Nesses casos, a maioria dos médicos de emergência usam a sequência rápida de intubação (SRI) para manejar ativamente as vias aéreas desse paciente.<sup>3,4</sup> Para a realização da SRI, é necessário o uso de um sedativo e um agente bloqueador neuromuscular (BNMs) para tornar o paciente inconsciente e flácido de forma rápida, com o objetivo de facilitar a intubação orotraqueal (IOT) de emergência, diminuindo as respostas fisiológicas indesejadas à realização da laringoscopia e da própria intubação.<sup>5,6</sup>

Os BNM são classificados pelo seu mecanismo de ação: despolarizantes e não despolarizantes. O único agente despolarizante de uso clínico comum é a succinilcolina (SCh). A SCh é um agente despolarizante clássico, análogo da acetilcolina (ACh) que estimula todos os receptores colinérgicos em todo sistema nervoso parassimpático e simpático.<sup>7</sup> Esse medicamento se liga diretamente aos receptores pós-sinápticos de ACh da

placa motora, causando estimulação contínua desses, isso leva a fasciculações transitórias seguidas de paralisia muscular.<sup>8</sup> Atualmente, a menos que seja contraindicado, é sugerido o uso da SCh em vez de BNMs não despolarizantes para a SRI, pois fornece excelentes condições de intubação em 30 a 60 segundos.<sup>1</sup> Para sequência rápida de intubação (SRI), a SCh é administrada como uma dose intravenosa de 1,5 mg/kg (IV), com paralisia no nível de intubação ocorrendo 45 a 60 segundos após a dosagem. Seu tempo de ação é de aproximadamente 6 a 10 minutos.<sup>9</sup>

Os agentes não despolarizantes inibem competitivamente os receptores pós-sinápticos de ACh da placa motora neuromuscular. Esta ação previne a despolarização e inibe toda a função muscular. Os BNMs não despolarizantes não causam despolarização da membrana, portanto, os efeitos colaterais observados com a succinilcolina não ocorrem. O tempo para o efeito clínico e a duração da ação são uniformemente mais longos que a SCh.<sup>10</sup>

Existem duas categorias de BNMs não despolarizantes: os agentes benzilisoquinolínios tais como o atracúrio e o mivacúrio e os agentes aminoesteróides tais como o rocurônio, o vecurônio e o pancurônio. Normalmente, os BNMs não despolarizantes são utilizados quando há alguma contraindicação à succinilcolina ou quando é necessário um bloqueio neuromuscular prolongado.<sup>11</sup> Atualmente, quando se tem indicação do uso de BNMs não despolarizantes, o rocurônio é o mais indicado e utilizado. Em contrapartida, os demais BNMs não despolarizantes são utilizados em situações específicas ou estão caindo em desuso. Além disso, mesmo que não esteja contraindicado um BNM despolarizante, o rocurônio tem sido um opção muito boa, já que evita um série de efeitos colaterais e possui um tempo de início e de ação semelhante aos BNMs despolarizantes, como a SCh.<sup>12</sup>

O rocurônio tem um tempo de início de ação mais curto e uma duração de ação mais curta em comparação com outros agentes de sua classe. O tempo até a paralisia no nível de intubação é de aproximadamente 45 a 60 segundos quando uma dose IV de 1 a 1,2 mg/kg (usando o peso corporal ideal) é administrada.<sup>13,14</sup> Sua duração é de aproximadamente 45 minutos, podendo ser reduzida já que atualmente existe a possibilidade de reversão dos efeitos dos agentes não despolarizantes, através do uso de neostigmina (todos os BNMs não despolarizantes) e de Sugamadex (BNMs não despolarizantes esteróides), criando assim condições muito semelhantes à da SCh. Além disso, ele e o BNM não despolarizante que permite o início de intubação mais rápido e as melhores condições de intubação, com menos efeitos colaterais.<sup>15,16,17</sup>

Dessa maneira, levando em consideração que não existem dúvidas acerca da eficácia do rocurônio e que a succinilcolina atualmente é utilizada como primeira escolha nos processos de intubação, esta revisão de literatura tem como objetivo principal avaliar o uso do rocurônio em comparação aos demais bloqueadores neuromusculares para utilização na sequência rápida de intubação como primeira escolha em casos de necessidade de manipulação e proteção das vias aéreas, já que hoje em dia, mesmo não sendo utilizado como primeira opção, ele possui algumas vantagens que podem fazer com que ele se torne a primeira escolha.

## METODOLOGIA

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Rocuronium” e “Rapid Sequence Induction” e “Intubation” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Nas plataformas BVS e PubMed, foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não, estudos observacionais e o recorte temporal de publicação de 2012 a 2022. Na plataforma DOAJ, foram utilizados apenas os descritores para a pesquisa e foram incluídos os ensaios clínicos e ensaios clínicos controlados que estavam de acordo com a temática proposta. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura, resumos, relato de caso e meta-análise, artigos escritos em outro idioma diferente do inglês e do português. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre o uso de rocurônio na indução da sequência rápida da intubação orotraqueal.

## RESULTADO

Inicialmente, após a utilização dos descritores nas bases de pesquisa foram encontrados 377 artigos. Na base de dados PubMed foram encontrados 175 artigos, na BVS foram encontrados 180 artigos e no DOAJ foram encontrados 22 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 6 artigos na plataforma PubMed, 3 artigos na BVS e 4 artigos no DOAJ. Dessa forma, após esses processos, restaram 13 artigos para serem analisados, conforme demonstrado na **Figura 1**.

Os 13 artigos selecionados foram analisados e foi desenvolvida uma tabela comparativa formada por autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados nesse estudo, faixa etária dos indivíduos estudados, critérios de inclusão e medicamentos que foram utilizados nas pessoas estudadas, conforme observado nos **Quadro 1 e Quadro 2**.



Os estudos utilizados apresentaram uma amostra variável, havendo estudos que com trinta e nove participantes e estudos com 1248 participantes. Já na faixa etária dessas pessoas estudadas não houve uma variação muito grande, 69,2% dos estudos tinham como idade **inicial** 18 anos e os 30,8% restantes uma idade **inicial** variável (25-27 anos), enquanto 84,6% apresentavam uma idade **final** entre 55-70 anos. Apenas 1 artigo não tinha critério de faixa etária estabelecido.

Além da faixa etária, a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (SAA), utilizada para classificar o estado físico de pacientes que irão passar por uma cirurgia/processo anestésico, foi utilizada juntamente com o ambiente em que a anestesia seria feita nos pacientes estudados. Dessa forma, 69,2% dos artigos utilizaram ambos (SAA e local), com seus pacientes classificados entre SAA I e III e que iriam para uma cirurgia eletiva sob anestesia geral. Três artigos não utilizaram a classificação SAA em seus pacientes, apenas um artigo analisou pacientes que necessitaram de IOT (intubação orotraqueal) de emergência e apenas um artigo analisou pacientes que necessitaram de IOT fora do ambiente hospitalar.

Dentre as medicações utilizadas, apenas um artigo utilizou exclusivamente o rocurônio em doses diferentes a fim de quantificar a dose ideal deste medicamento. Os demais, fizeram uma comparação entre o rocurônio e outras drogas utilizadas no bloqueio neuromuscular na indução da sequência rápida de intubação a fim de ver qual é a mais eficiente, 58,3% compararam o rocurônio com a succinilcolina, 16,7% utilizaram o rocurônio associado a outro medicamento para comparar com a succinilcolina. Os 25% restantes compararam o rocurônio com outras drogas, sendo elas o cisatracúrio, o vecurônio e o sulfato de magnésio.

A dose de rocurônio utilizada nos estudos variou de 0,2 até 1,2 mg/kg, já a dose de succinilcolina variou de 1 até 2 mg/kg. A dose de vecurônio utilizada foi de 0,1mg/kg, a de sulfato de magnésio foi de 50mg/kg, a de cisatracúrio foi de 0,12mg/kg.

Ao analisar os resultados das comparações entre os medicamentos realizadas pelos treze estudos selecionados, percebe-se que: dos nove artigos (69,2%) que comparavam o rocurônio (não despolarizante) com a SCh (despolarizante), sete deles encontraram resultados ótimos e semelhantes entre os dois medicamentos, inclusive aqueles que utilizavam o rocurônio associado a algum outro medicamento, como sulfato de magnésio e Suggamadex. Os outros 2 artigos que comparavam o rocurônio com a SCh, chegaram à conclusão de que o segundo é mais eficiente para o processo de intubação em indução de sequência rápida dentro e fora do ambiente hospitalar. Dos quatro artigos (30,8%) restantes, três deles comparavam o rocurônio com outros BNMs não despolarizantes (cisatracúrio e vecurônio) e ao sulfato de magnésio. Sendo assim, o cisatracúrio apresentou resultados semelhantes, apesar de possuir tempo de início mais longo e mais efeitos colaterais. Já o sulfato de magnésio e o vecurônio se mostraram inferiores ao rocurônio. Por fim, um artigo não comparou o rocurônio com nenhum outro medicamento, comparou apenas diferentes doses desse medicamento com a finalidade de encontrar a dose necessária para o processo de intubação, chegando a conclusão de que a dose mínima é 0,2mg/kg e a dose ideal é 0,8mg/kg. (9 + 4 = 13)

## DISCUSSÃO

O papel dos relaxantes musculares é atingir um nível adequado de relaxamento muscular e facilitar a intubação endotraqueal. Um relaxamento muscular ideal deve ter início rápido de atividade, curta duração, deve fornecer excelentes condições de intubação e deve estar livre de efeitos colaterais indesejados. Por mais de 40 anos, o cloreto de suxametonio (succinilcolina) foi o BNM padrão-ouro para intubação de sequência rápida devido ao seu início rápido (30-40 segundos), excelentes condições de intubação e sua curta duração de atividade (5-10 minutos).<sup>19</sup>

No entanto, como o mecanismo de ação da succinilcolina (SCh) é despolarizante, ou seja, promove a despolarização da membrana da placa motora, ela acaba tendo risco de gerar uma série de efeitos colaterais, como arritmias, hipercalemia, hipertermia maligna, aumento da pressão ocular e craniana. Sendo assim, esse medicamento acaba sendo contraindicado determinados tipos de pacientes, surgindo assim a necessidade de algum medicamento que a substitua quando necessário. Dessa maneira, entre os relaxantes musculares não despolarizantes, o rocurônio tornou-se uma ótima alternativa à succinilcolina.<sup>20</sup>

Dentre os BNMs a SCh é o único despolarizante e o único BNM capaz de fornecer boas condições de intubação em aproximadamente 60 a 90 segundos, sendo essa uma de suas principais vantagens, já que dentre os BNMs não despolarizantes nenhum consegue por si só gerar as mesmas condições nesse intervalo de tempo. Porém, já existem técnicas que permitem acelerar o início de ação das drogas não despolarizantes, sendo elas: a técnica de “priming”, que consiste em administrar uma pequena dose do BNM alguns minutos antes da administração da dose usada para intubação, a técnica convencional que consiste em administrar o BNM após a dose de sedativos e hipnóticos e a técnica de “modified timing principle” que consiste em administrar a droga antes da administração dos sedativos.<sup>28</sup>

Na grande maioria dos estudos, o rocurônio foi comparado a succinilcolina. Nos estudos que utilizaram a técnica do “modified timing principle” constatou-se que o sinal de ptose foi comumente considerado como início da fraqueza clínica e que utilizando essa técnica o intervalo de tempo desde a perda da consciência após os sedativos e hipnóticos até a intubação traqueal foi encurtado, atingindo assim um tempo de início semelhante ao da SCh e com menos efeitos colaterais.<sup>18,28</sup> Nos estudos que utilizaram a técnica convencional de aplicação do rocurônio, foi percebido que, mesmo a succinilcolina possuindo um tempo de início e de ação mais rápido, o rocurônio em dose usual de 0,6mg/kg conseguiu atingir desfechos semelhantes aos atingidos pela SCh.<sup>22</sup>

Em relação ao ambiente em que a intubação endotraqueal foi realizada, nos estudos que fizeram a comparação entre o rocurônio e SCh dentro do setor de emergência no hospital e os que compararam esses medicamentos em pacientes que foram submetidos a

anestesia geral para cirurgias eletivas foi percebido que ambos os medicamentos possuíam desfechos semelhantes, mesmo esses possuindo diferenças de farmacocinética e dinâmica entre si. No entanto, o estudo que avaliou o uso desses medicamentos fora do ambiente hospitalar, chegou à conclusão de que a SCh foi superior ao rocurônio, porque em situações que se demanda uma intubação fora do hospital, o ideal é que se consiga realizar isso na primeira tentativa e com o menor tempo possível a fim de evitar complicações. Dessa maneira, percebeu-se que a SCh permitia a realização desse procedimento de maneira mais rápida e com menos complicações quando era necessário mais de uma tentativa, tornando-se assim a melhor opção de BNM para esse ambiente.<sup>21,25</sup>

Nos estudos em que se utilizou o rocurônio associado a outro medicamento em comparação com a SCh, foi percebido que o grupo que utilizou o rocurônio mais pré-tratamento com sulfato de magnésio não obteve nenhuma diferença significativa em relação ao desfecho do procedimento, ao tempo de início e ação e aos efeitos colaterais quando comparado com o grupo que utilizou a SCh.<sup>23</sup> Quando foi utilizado o Suggamadex com o intuito de reverter efeito do rocurônio, foi percebido que essa associação permitiu uma redução no tempo de ação do rocurônio, porém quando se comparou essa associação com a SCh, também não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos.<sup>30</sup>

Além disso, foi percebido por um dos estudos que quando o Rocurônio é aplicado em doses diferentes (0,6 e 0,9mg/kg) os desfechos também são diferentes quando comparado a SCh, sendo eles: O Rocurônio a 0,9 mg/kg tem uma duração de ação mais longa do que numa dose de 0,6 mg/kg; O tempo de início é 39% mais prolongado com rocurônio a 0,9 mg/kg em comparação com SCh a 2 mg/kg; O tempo necessário para intubar é o mais curto com SCh; O tempo necessário para intubar com Rocurônio na dose de 0,6 mg/kg foi 41% prolongado e com rocurônio com uma dose de 0,9 mg/kg foi 20% prolongado em comparação com o da SCh; As condições de intubação mostraram-se inferiores com rocurônio a 0,6 mg/kg; A duração do bloqueio neuromuscular é mais curta com SCh; A duração da ação com rocurônio a 0,6 mg/kg é 3,75 vezes maior que a da SCh e com rocurônio na dose de 0,9 mg/kg é 7,5 vezes maior que a da SCh.<sup>26</sup>

Ao comparar o rocurônio com outros BNMs não despolarizantes, o estudo que utilizou o vecurônio demonstrou que esse medicamento quando comparado ao rocurônio não atingia desfechos semelhantes, já que o rocurônio permitia condições excelentes de intubação na maioria das vezes enquanto o vecurônio não atingia a excelência para esse procedimento.<sup>24</sup> Já o estudo que comparou o rocurônio ao cisatracúrio demonstrou que esse medicamento sendo utilizado numa pequena dose de 0,15mg/kg proporciona excelentes ou boas condições de intubação endotraqueal em 96% dos pacientes, taxa semelhante à alcançada pelo rocurônio. Além disso, percebeu-se que o cisatracúrio gerava um acúmulo de metabólitos menor que o rocurônio, sendo assim uma opção muito boa para pacientes com insuficiência hepática e renal que precisam de intubação.<sup>29</sup>

Um dos estudos, ao analisar diversas doses de rocurônio para realizar o processo de intubação endotraqueal em sequência rápida, avaliou que para que se atinja as condições ideais para esse procedimento é necessário no mínimo 0,2mg/kg, mas que a dose ideal para que o processo seja sem riscos seria de 0,8mg/kg.<sup>27</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto na revisão de literatura, foi percebido que ainda há muitos questionamentos acerca de qual é o melhor bloqueador neuromuscular para o processo de intubação em sequência rápida. Apesar disso, conclui-se que o rocurônio entre os BNMs não despolarizantes acaba sendo a melhor opção, já quando comparado a succinilcolina, que é o padrão-ouro atual, o rocurônio se mostrou como uma opção semelhante, podendo ser aceito como primeira escolha para esse procedimento juntamente com a SCh.

## REFERÊNCIAS

Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* . 2008 Apr 16;16(2):134-45.

Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee S, Mansour C, Wells GA, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia* . 2017 Jun;72(6):765-77.

Li J, Murphy-Lavoie H, Bugas C, Martinez J, Preston C. Complications of emergency intubation with and without paralysis. *Am J Emerg Med*. 1999 Mar;17(2):141-3.

Sagarin MJ, Chiang V, Sakles JC, Barton ED, Wolfe RE, Vissers RJ, et al. Rapid sequence intubation for pediatric emergency airway management. *Pediatr Emerg Care*. 2002 Dec;18(6):417-23.

Sakles JC, Laurin EG, Rantapaa AA, Panacek EA. Airway management in the emergency department: a one-year study of 610 tracheal intubations. *Ann Emerg Med*. 1998 Mar;31(3):325-32.

Tayal VS, Riggs RW, Marx JA, Tomaszewski CA, Schneider RE. Rapid-sequence intubation at an emergency medicine residency: success rate and adverse events during a two-year period. *Acad Emerg Med*. 1999 Jan;6(1):31-7

Gill M, Graeme K, Guenterberg K. Masseter spasm after succinylcholine administration. *J Emerg Med*. 2005 Aug;29(2):167-71.

Schreiber JU, Lysakowski C, Lysakowski T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* . 2005 Oct;103(4):877-84.

Naguib M, Samarkandi AH, El-Din ME, Abdullah K, Khaled M, Alharby SW. The dose of succinylcholine required for excellent endotracheal intubating conditions. *Anesth Analg* . 2006 Jan;102(1):151-5.

Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* . 1993 Dec;79(5):913-8.

Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* . 2008 Aug;109(2):188-97.

Smith CE, Kovach B, Polk JD, Hagen JF, Fallon Jr. WF. Prehospital tracheal intubating conditions during rapid sequence intubation: rocuronium versus vecuronium. *Air Med J*. 2002 Feb;21(1):26-32.

Boehm K, Welt C, Grimaldi J. Accuracy of Patient Height, Weight and Ideal Body Weight Estimates in the Emergency Department. *Spartan Med Res J*. 2017 Feb 02;1(2):59-67.

Perry JJ, Lee J, Wells G. Are intubation conditions using rocuronium equivalent to those using succinylcholine?. *Acad Emerg Med*. 2002 Aug;9(8):813-23.

Patanwala AE, Stahle SA, Sakles JC, Erstad BL. Comparison of succinylcholine and rocuronium for first-attempt intubation success in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011 Jan;18(1):10-4.

April MD, Arana A, Pallin DJ, Schauer SG, Fantegrossi A, Fernandez J, et al. Emergency Department Intubation Success With Succinylcholine Versus Rocuronium: A National Emergency Airway Registry Study. *Ann Emerg Med*. 2018 Dec;72(6):645-53.

Sørensen M.K., Bretlau C., Gätke M.R., Sørensen A.M., Rasmussen L.S. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2012 Apr ;108(4):682-9

Wang J, Han X, Kang J, Miao C, Liang C. Rapid sequence induction with a “modified timing principle” of rocuronium provides excellent intubating conditions: A randomised trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Aug ;41(4):101108.

Salman O Hamdy. Comparison between single-dose suxamethonium and rocuronium after pretreatment with dexmedetomidine in rapid sequence induction. *Jornal de Anestesiologia Ain-Shams*. 2022 Jan ;14(1):1-9.

Czarnetzki C, Albrecht E, Masouyé P, Baeriswyl M, Poncet A, Robin M, at al. Rapid Sequence Induction With a Standard Intubation Dose of Rocuronium After Magnesium Pretreatment Compared With Succinylcholine: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2021 Dec; 133(6):1540-49.

Li G, Cheng L, Wang J. Comparison of Rocuronium with Succinylcholine for Rapid Sequence Induction Intubation in the Emergency Department: A Retrospective Study at a Single Center in China. *Med Sci Monit*. 2021 Jan 14;27:e928462.

Wahid F, Hussain A, Rahman F, Rahman O. Comparison of Rocuronium and Succinylcholine for Rapid Sequence Induction in patients undergoing surgery under General Anaesthesia. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 2020 Jun 01;24(2):-.

Barbosa FT, de Oliveira Neto OB, Barbosa LT, de Andrade RR, Ribeiro EAN, Rodrigues CFS. Effectiveness of magnesium sulfate compared to rocuronium for rapid sequence tracheal intubation in adults: clinical randomized trial. *Braz J Anesthesiol*. 2020 Feb 19;70(1):42-7.

Čaušević S, Rizvanović N, Pojskić B. Comparison of intubation condition and the quality of muscle relaxation between rocuronium and vecuronium using “timing principle”. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 01;17(1):7-14.

Guihard B, Chollet-Xérmard C, Lakhnati P, Vivien B, Broche C, Savary D, et al. Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation. *Jama Network*. 2019 Dec 17;322(23):2303-12.

Chavan SG, Gangadharan S, Gopakumar AK. Comparison of rocuronium at two different doses and succinylcholine for endotracheal intubation in adult patients for elective surgeries. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2016 Jan;10(4):379-83.

Oh AY, Cho SJ, Seo KS, Ryu JH, Han SH, Hwang JW. Dose of rocuronium for rapid tracheal intubation following remifentanil 2 µg kg<sup>-1</sup> and propofol 2 mg kg<sup>-1</sup>. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Sep ;30(9):550-5.

Kwon MA, Song J, Kim JR. Tracheal intubation with rocuronium using a “modified timing principle”. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Mar ;64(3):218-22

Lee H, Jeong S, Choi C, Jeong H, Lee S, Jeong Seon. Anesthesiologist’s satisfaction using between cisatracurium and rocuronium for the intubation in the anesthesia induced by remifentanil and propofol. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Jan ;64(1):34-9.

Sørensen MK, Bretlau C, Gätke MR, Sørensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2012 Apr ;108(4):682-9

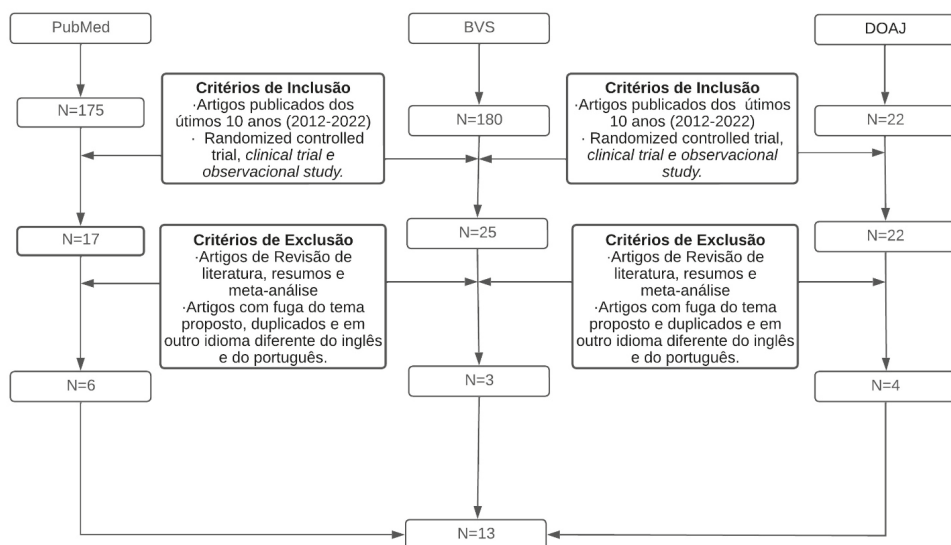


Figura 1: Fluxograma da caracterização da seleção de artigos

Fonte: Autores (2022)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade</b>	<b>Características dos pacientes</b>
Wang J., et al	2022	N= 124	25-65 anos	- ASA I e II, cirurgia eletiva sob anestesia geral.
Salman O Hamdy	2022	N= 240	18-60 anos	- ASA I e II, cirurgia eletiva sob anestesia geral e mais que 60 min de duração.
Czarnetzki C., et al	2021	N= 280	Maiores de 18 anos	- Maiores de 18 anos, sem outros critérios.
Li G., et al	2021	N= 267	Maiores de 18 anos	- Maiores de 18 anos que necessitaram de IOT de emergência.
Wahid F., et al	2020	N= 140	25-55 anos	- ASA I e II, Mallapati menor ou igual a 2 e cirurgia sob anestesia geral.
Barbosa F.T., et al	2020	N= 68	Maiores de 18 anos	- ASA I e II, apendicectomia sob anestesia geral.
Čaušević S., et al	2020	N= 60	18-60 anos	- ASA I e III, cirurgia eletiva sob anestesia geral.
Guihard B., et al	2019	N= 1248	S/ critério de idade	- Pacientes que necessitaram de IOT fora do ambiente hospitalar.
Sørensen M.K., et al	2016	N= 90	Pacientes com 40 anos ou menos	- ASA I e II, cirurgia eletiva sob anestesia geral.
Oh A.Y., et al	2013	N= 39	18-65 anos	- ASA I e II, cirurgia geral sob anestesia geral.
Kwon M., et al	2013	N= 40	18-70 anos	- ASA I e II, cirurgia eletiva sob anestesia geral.
Le H., et al	2013	N= 52	27-61 anos	- ASA I e II, cirurgia eletiva sob anestesia geral.
Sørensen M.K., et al	2012	N= 62	18-60 anos	- Adultos submetidos a cirurgia eletiva sob anestesia geral.

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme os autores, o ano de publicação, o número de indivíduos abordados para os estudos, a idade dos indivíduos, as características dos pacientes estudados.

Fonte: Autores (2022)

Legendas: ASA: Classificação da American Society of Anesthesiologists.

<b>Autor/Ano de publicação</b>	<b>Medicamentos e doses utilizadas</b>	<b>Resultados das comparações</b>
Wang J., et al / 2022	Rocurônio 0,6mg/kg X Succinilcolina 1,5mg/kg.	O rocurônio sendo administrados ANTES da indução anestésica ("modified timing principle") proporciona condições de intubação comparáveis às obtidas com a SCh APOS a indução anestésica.
Salman O Hamdy / 2021	Rocurônio 0,6mg/kg X Suxamtonio (succinilcolina) 1mg/kg	O rocurônio proporciona condições de intubação endotraqueal comparáveis à do suxametônio, apesar do primeiro ter menos efeitos colaterais.
Czarnetzki C., et al / 2021	Sulfato de magnésio 60mg/kg + rocurônio 0,6mg/kg X Succinilcolina 1mg/kg	O uso do rocurônio APÓS pré tratamento com sulfato de magnésio não fornece condições de intubação superiores à SCh, mas pode ser uma alternativa.
Li G., et al / 2021	Rocurônio 1,2mg/kg X Succinilcolina 1mg/kg	Os achados mostram que mesmo no ambiente de emergência o rocurônio foi equivalente à SCh na intubação por indução em sequência rápida, apesar de o primeiro ter efeito mais longo e do segundo possuir mais efeitos colaterais.
Wahid F., et al / 2020	Rocurônio 1mg/kg X Succinilcolina 1mg/kg	Foi comprovado que tanto a SCh quanto o rocurônio são estaticamente igualmente eficazes em termos de excelentes condições de intubação em indução de sequência rápida em paciente submetidos à anestesia geral.
Barbosa F.T., et al / 2020	Sulfato de magnésio 50mg/kg X Rocurônio 1mg/kg	O sulfato de magnésio isolado não proporcionou estado clínico adequado para intubação quando comparado ao rocurônio.
Čaušević S., et al / 2020	Rocurônio 0,6mg/kg X Vecurônio 0,1mg/kg	O uso de rocurônio ANTES da indução anestésica ("modified timing principle") se mostrou altamente superior ao vecurônio ANTES da indução anestésica.
Guihard B., et al / 2019	Rocurônio 1,2mg/kg X Succinilcolina 1mg/kg	No ambiente de emergência FORA do hospital os resultados com o uso do rocurônio se mostraram inferiores aos que usaram SCh.
Sørensen M.K., et al / 2016	Rocurônio 0,6 e 0,9mg/kg X Succinilcolina 2mg/kg	A succinilcolina demonstrou ser superior ao rocurônio na intubação em indução de sequência rápida.
Oh A.Y., et al / 2013	Apenas rocurônio na intenção de quantificar a dose ideal (a partir de 0,2mg/kg)	Esse artigo realizou um estudo para analisar a dose ideal de rocurônio para que se consiga realizar uma intubação em indução de sequência rápida. Sendo a dose necessária a partir de 0,2mg/kg e a dose ideal 0,8mg/kg.
Kwon M., et al / 2013	Rocurônio 0,6mg/kg X Succinilcolina 1,5mg/kg	O uso do rocurônio ANTES da indução anestésica ("modified timing principle") se mostrou semelhante à SCh.
Le H., et al / 2013	Rocurônio 0,9mg/kg X Cisatracúrio 0,12mg/kg	Apesar de um início de ação mais lento o cisatracúrio pode oferecer condições de intubação comparáveis às adquiridas pelo rocurônio.
Sørensen M.K., et al / 2016	Rocurônio 1mg/kg + Suggamadex 16mg/kg X Succinilcolina 1mg/kg	Pacientes que utilizaram rocurônio seguido de reversão com Suggamadex obtiveram um reestabelecimento precoce da ventilação espontânea comparados aos pacientes que utilizaram SCh.

Quadro 2: Caracterização dos artigos conforme os autores, o ano de publicação, os medicamentos e doses utilizadas e o resultado da comparação entre os medicamentos.

Fonte: Autores (2022)

Legendas: SCh: Succinilcolina



# SÍNDROME DE SHEEHAN E DISFUNÇÕES ENDÓCRINAS

*Data de submissão: 08/05/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

**Nathalia Sofia Mayer Ceron**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0006-2861-2801>

**Annalisa Naome Eda Nezu**

Universidade de Cuiabá (UNIC)

**Isabela Olivo Pires**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0007-2199-3995>

**Julia Borges Barbero**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0001-9921-2286>

**Larissa Paula Pinho Simão**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0009-3287-2253>

**Luiz Eduardo Piovezan Kasprzak  
Nascimento**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<http://lattes.cnpq.br/4729920521730476>

**Tathiana D’Heronville Pires**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0006-4289-0939>

**Valentine Ferlin**

Universidade de Cuiabá (UNIC)  
<https://orcid.org/0009-0007-9477-7492>

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** A síndrome de Sheehan assume uma condição destacada pelo hipopituitarismo secundário devido a necrose hipofisária, como consequência da hipotensão grave causada por hemorragia pós parto. Além disso, ainda é uma síndrome pouco diagnosticada por muitos médicos, que ocasiona a destruição de uma glândula de suma importância para o metabolismo endócrino que regula a síntese e a liberação de uma gama de hormônios como o LH, FSH, ADH, OCITOCINA, PROLACTINA, ACTH, GH E O TSH. **METODOLOGIA:** Foram consultadas as bases de dados LILACS, SciELO, PubMed utilizando termos como “Síndrome de Sheehan”, “Gravidez”, “Hemorragia pós-parto”, “Necrose Pituitária” e “Hipopituitarismo”. Incluíram-se artigos de 2008 a 2023, em português, inglês e espanhol, que abordassem estratégias no contexto de Síndrome de Sheehan. **RESULTADOS:** Nesse contexto, apresenta sintomatologia correspondente com a hormônio diminuído. Na avaliação clínica, pode-se analisar que o déficit de ACTH colabora para fadiga extrema, fraqueza e palidez. Quanto ao TSH tem impacta na intolerância ao frio, obstipação, bradicardia e ganho ponderal. Já relacionado ao FSH e LH interferem na amenorreia, infertilidade e

atrofia mamária. Déficit de HC causa diminuição de massa muscular, aumento de gordura visceral e aterosclerose prematura. Por último, a diminuição de prolactina provoca hipolactia ou agaláctia. Portanto, ao compreender a relevância desses hormônios diante do organismo, a ausência deles colabora para declínio do metabolismo e conseqüentemente da qualidade de vida das mulheres que sofrem com esse distúrbio endócrino. **CONCLUSÃO:** A Síndrome de Sheehan é uma condição médica complexa que apresenta uma ampla variedade de sintomas, os quais podem ter um impacto significativo na saúde das mulheres. Além disso, essa síndrome está associada a diversas queixas resultantes de deficiências hormonais múltiplas e à dificuldade de estabelecer uma conexão entre o início dos sintomas e o momento do parto, tornando o diagnóstico desafiador. No entanto, o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida e reduzir os riscos à saúde, além de minimizar os aspectos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gravidez, Hemorragia pós-parto, Hipopituitarismo, Síndrome de Sheehan, Necrose Pituitária.

## SHEEHAN SYNDROME AND ENDOCRINE DISORDERS

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Sheehan's syndrome is a condition characterized by secondary hypopituitarism due to pituitary necrosis, as a consequence of severe hypotension caused by postpartum hemorrhage. Furthermore, it is still a syndrome little diagnosed by many doctors, which causes the destruction of a gland of utmost importance for endocrine metabolism that regulates the synthesis and release of a range of hormones such as LH, FSH, ADH, OXYTOCIN, PROLACTIN, ACTH, GH AND TSH. **METHODOLOGY:** The LILACS, SciELO, PubMed databases were consulted using terms such as "Sheehan Syndrome", "Pregnancy", "Postpartum Hemorrhage", "Pituitary Necrosis" and "Hypopituitarism". Articles from 2008 to 2023 were included, in Portuguese, English and Spanish, that addressed strategies in the context of Sheehan Syndrome. **RESULTS:** In this context, it presents symptoms corresponding to decreased hormone levels. In clinical evaluation, it can be seen that ACTH deficit contributes to extreme fatigue, weakness and paleness. As for TSH, it impacts cold intolerance, constipation, bradycardia and weight gain. Related to FSH and LH, they interfere with amenorrhea, infertility and breast atrophy. HC deficiency causes a decrease in muscle mass, an increase in visceral fat and premature atherosclerosis. Finally, the decrease in prolactin causes hypolactia or agalactia. Therefore, when understanding the relevance of these hormones in the body, their absence contributes to a decline in metabolism and consequently the quality of life of women who suffer from this endocrine disorder.

**CONCLUSION:** Sheehan Syndrome is a complex medical condition that presents a wide variety of symptoms, which can have a significant impact on women's health. Furthermore, this syndrome is associated with several complaints resulting from multiple hormonal deficiencies and the difficulty in establishing a connection between the onset of symptoms and the time of birth, making diagnosis challenging. However, appropriate treatment can improve quality of life and reduce health risks, in addition to minimizing clinical aspects.

**KEYWORDS:** Pregnancy, Postpartum hemorrhage, Hypopituitarism, Sheehan's Syndrome, Pituitary Necrosis.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sheehan (SS) é uma condição pós-parto que afeta a hipófise devido a hemorragia maciça, é um evento secundário à necrose da hipófise devido a hipotensão ou choque, resultando na destruição dessa glândula crucial para o metabolismo endócrino. A hipófise regula a síntese e liberação de hormônios como LH, FSH, ADH, ocitocina, prolactina, ACTH, GH e TSH. Como a regeneração da hipófise não é possível, a SS resulta em disfunção secretora permanente. (VIEIRA *et al*, 2014)

O quadro da SS é variado e inespecífico, o que pode levar a um diagnóstico tardio. Mulheres afetadas correm o risco de não receber tratamento adequado, aumentando a mortalidade. Portanto, é crucial que os médicos estejam atentos aos sinais de deficiência pituitária após o parto, especialmente em casos de hemorragia ou parto complicado. (VIEIRA *et al*, 2014)

Embora alguns sintomas de insuficiência hipofisária possam surgir logo após o parto, eles tendem a ser subestimados. Na maioria dos casos, a lesão ocorre na hipófise anterior, levando a um envolvimento das células somatotróficas e galatotróficas favorecendo a uma das formas mais comuns de apresentação: deficiência na lactação. Podemos ter também déficit nos hormônios FSH e LH levando a uma amenorreia. (FÉRIA, 2018)

Contudo, ao passar dos anos, é comum que ela desenvolva deficiência de hormônio do crescimento (GH), gonadotrofinas (LH e FSH), corticotrofina (ACTH) e hormônio estimulante da tireoide (TSH). (VIEIRA *et al*, 2014)

O diagnóstico da SS pode ser difícil, especialmente em países em desenvolvimento e em áreas com cuidados periparto deficientes. A prevenção da SS é muitas vezes considerada mais importante do que o tratamento, e a incidência da doença tem diminuído em países e regiões mais desenvolvidas devido à melhoria dos cuidados obstétricos. (FÉRIA, 2018)

## METODOLOGIA

Esta revisão de literatura engloba artigos que abordam a Síndrome de Sheehan e suas disfunções endócrinas. Para isso, foram consultados os bancos de dados PubMed, ScienceDirect, Biblioteca Digital Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Manuais do Ministério da Saúde, resultando em 20 artigos utilizados para este artigo de revisão. Os estudos incluídos foram artigos científicos publicados entre 2008 e 2023, que foram redigidos em português, espanhol e inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e estudos observacionais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os critérios de exclusão foram aplicados com o objetivo de reunir estudos que forneçam informações coesas, atualizadas e de credibilidade, contribuindo assim para o estudo proposto. Foram desconsideradas publicações com texto completo inacessível, artigos anteriores à data estipulada e aqueles sem abordagem qualitativa e metodologias não evidentes.

Os descritores utilizados foram “Gravidez”, “hemorragia pós parto”, “hipopituitarismo”, “necrose pituitária” e “Síndrome de Sheehan”.

## RESULTADOS

No horizonte da ginecologia e obstetrícia, surge a Síndrome de Sheehan, um cenário que demanda atenção e estudo aprofundado. A principal preocupação reside nas ramificações da isquemia sobre a hipófise, desencadeando não apenas uma deficiência na produção de seus próprios hormônios, mas também um quadro clínico agudo e crônico de considerável magnitude. (FÉRIA, 2018)

ASS continua sendo uma causa significativa de hipopituitarismo. Não se pode descartar essa condição em mulheres com antecedentes de hemorragia pós-parto, especialmente se tiverem dificuldades na amamentação e amenorreia. (DOS ANJOS *et al*, 2024)

Suas bases fisiopatológicas estão intimamente relacionadas com a sintomatologia e prognóstico da doença. Neste sentido, sabe-se que ocorre uma hipertrofia da glândula ao longo da gestação, que levará a um infarto glandular, provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo que pode ser decorrente também de trombose, compressão dos vasos adjacentes e vasoespasmo. (FÉRIA, 2018)

Além do mais, fatores imunológicos estão presentes, mesmo não sabendo seu real impacto, observou-se um aumento da presença de anticorpos antipituitária (PitAb) no soro dos pacientes se comparados com hipopituitarismo advindos de outras etiologias. (FÉRIA, 2018)

Quanto a classificação temporal dividi-se em aguda, que estarão relacionadas a insuficiência adrenal aguda, contribuindo para oscilação do ciclos menstruais assim como involução de amma. EM sua forma crônica, os déficits serão hipofisários, apresentando queixas inespecíficas como astenia e fadiga. (DOS ANJOS *et al*, 2024)

Dentro deste contexto, cada sintoma apresentado encontra correspondência direta com a diminuição de hormônios específicos. Durante a avaliação clínica, é possível observar que a deficiência de ACTH contribui significativamente para a fadiga extrema, fraqueza e palidez, enquanto o déficit de TSH se manifesta através da intolerância ao frio, obstipação, bradicardia e ganho ponderal. (FÉRIA, 2018)

Por outro lado, a falta de FSH e LH acarreta amenorreia, infertilidade e atrofia mamária, enquanto a ausência de HC resulta na redução da massa muscular, aumento da gordura visceral e uma propensão à aterosclerose prematura. Por fim, a diminuição da prolactina desencadeia hipogalactia ou agalactia. (FÉRIA, 2018)

Sendo estes distúrbios de lactação que podem, posteriormente, trazer consequências ao binômio mãe-filho, como congestão mamária da puérpera e maior susceptibilidade a alergias e infecções de vias aéreas da prole. (FÉRIA, 2018)

Dessa forma, ao compreendermos a importância desses hormônios para o organismo, torna-se evidente que a ausência deles contribui significativamente para o declínio do metabolismo e, conseqüentemente, da qualidade de vida das mulheres afetadas por esse distúrbio endócrino. (SOARES *et al*, 2008)

Além da obtenção de uma anamnese detalhada ser crucial para o diagnóstico, e de suma importância da comunidade médica sobre essa doença para permitir intervenções terapêuticas precoces. Estudos mais aprofundados são necessários não apenas em termos epidemiológicos, mas também na compreensão da patogênese da doença, o que pode abrir novas perspectivas para o tratamento. (FÉRIA, 2018)

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Sheehan é uma condição médica complexa que apresenta uma ampla variedade de sintomas, que surge após o parto, causada por uma hemorragia significativa que leva à destruição da glândula pituitária, os quais podem ter um impacto significativo na saúde das mulheres, por isso acaba sendo caracterizado como um cenário preocupante da área de ginecologia e obstetrícia. Isso resulta em problemas hormonais que podem afetar várias funções do corpo relacionadas a síntese e a liberação de uma gama de hormônios como o LH, FSH, ADH, OCITOCINA, PROLACTINA, ACTH, GH e o TSH. Haja vista, que essa glândula ela não é passível de regeneração, logo, trata-se de uma disfunção secretora permanente.

O enfoque recai sobre as consequências da isquemia diante da hipófise, que além de interferir na deficiência de produção dos seus próprios hormônios, resultada na formação de quadro clínico agudo e crônico. Nesse contexto, apresenta sintomatologia correspondente com a hormônio diminuído. Na avaliação clínica, pode-se analisar que o déficit de ACTH colabora para fadiga extrema, fraqueza e palidez. Quanto ao TSH tem impacta na intolerância ao frio, obstipação, bradicardia e ganho ponderal. Já relacionado ao FSH e LH interferem na amenorreia, infertilidade e atrofia mamária. Por último, a diminuição de prolactina provoca hipogalactia ou agaláctia, que resulta em congestão mamária e maior predisposição a infecções e alergias da prole.

Portanto, entendendo a importância desses hormônios para o corpo, a falta deles pode levar a uma diminuição do metabolismo e, conseqüentemente, afetar a qualidade de vida das mulheres que enfrentam esse distúrbio hormonal. O diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a prevenção são fundamentais para lidar com essa condição. A partir desta revisão de literatura nota-se que a síndrome está associada a diversas queixas resultantes de deficiências hormonais múltiplas e à dificuldade de estabelecer uma conexão

entre o início dos sintomas e o momento do parto, tornando o diagnóstico desafiador. No entanto, o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida e reduzir os riscos à saúde, além de minimizar os aspectos clínicos, a prevenção da síndrome é frequentemente vista como prioritária em relação ao tratamento, e a ocorrência da doença tem diminuído em áreas e países mais desenvolvidos devido aos avanços nos cuidados obstétricos.

## REFERÊNCIAS

DOS ANJOS LEITE, Leticia et al. AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES SECUNDÁRIAS AO DESCOLAMENTO DE PLACENTA: UM ENFOQUE NA SÍNDROME DE SHEEHAN. Revista Contemporânea, v. 4, n. 4, p. e3823-e3823, 2024.

FÉRIA, Beatriz Dias Cordeiro. Síndrome de Sheehan: uma revisão. PQDT-Global, 2018.

SOARES, Débora Vieira; CONCEIÇÃO, Flávia Lúcia; VAISMAN, Mário. Aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Sheehan. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, p. 872-878, 2008.

VIEIRA, Alexandre Eduardo Franzin; ROCHA, Mariana Marques Dealis. Síndrome de Sheehan. Relato de caso e revisão da literatura. RBM rev. bras. med, 2014.

# VACINAÇÃO CONTRA DENGUE EM UMA UNIVERSIDADE DO SUL DO BRASIL

*Data de submissão: 05/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Gabriela Valente Rabelo Watanabe**

Graduanda do Curso de Medicina da  
Universidade Estadual de Londrina (UEL)  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/7676569844412203>

### **Danielle Ruiz Miyazawa Ferreira**

Médica do Núcleo de Vigilância  
Epidemiológica do Hospital Universitário  
HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/9800932281096920>

### **Lucas Gabriel Capelari**

Estagiário do Núcleo de Vigilância  
Epidemiológica do HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/5226494121058360>

### **Ivana Teixeira Motta**

Estagiário do Núcleo de Vigilância  
Epidemiológica do HU/UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/8950577608874965>

### **Jaqueline Dario Capobiango**

Docente do Departamento de Pediatria e  
Cirurgia Pediátrica da UEL  
Londrina - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

**RESUMO:** A dengue, uma arbovirose transmitida pelo *Aedes aegypti* e causada pelo vírus da dengue (DENV) é responsável por milhões de infecções anualmente no mundo, o que justifica a necessidade urgente de medidas de prevenção mais eficazes. O presente estudo tem por objetivo evidenciar a segurança de uma vacina contra os quatro sorotipos da dengue - a vacina Dengvaxia®, analisar a aplicabilidade do teste rápido na detecção de soropositivos para a dengue e apresentar aspectos epidemiológicos relacionados à adesão à vacina durante a campanha de vacinação contra a dengue no Estado do Paraná, no Brasil. Este é um estudo de coorte prospectiva, cuja amostra populacional foram funcionários e estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina (HU), com idade entre 18 e 27 anos que receberam a vacina Dengvaxia® durante a Campanha de Vacinação contra a Dengue entre os anos de 2016 e 2018, promovida pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA). Foram coletadas amostras de sangue de 296 pessoas, previamente à primeira dose da vacina, as quais foram submetidas ao teste rápido para pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-Dengue (Bioline™ Dengue DUO -

Abbott®). Após 30 dias de cada dose da Dengvaxia®, foi realizada ligação telefônica para todos os participantes em busca de possíveis eventos adversos associados à vacinação. Outras informações sobre a coorte, tais como dengue prévia à vacinação e as datas das doses em que foi aplicada a Dengvaxia® durante a campanha, foram obtidas nos seguintes bancos de dados: Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), Medview (HU), SaúdeWeb (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL, em 2016. Foram incluídos 1815 adultos no estudo, os quais receberam a primeira dose da vacina. A maioria foi do sexo feminino (58,3%), da cor branca (66,2%), com renda familiar entre 4 e 6 salários-mínimos (31%), sem comorbidade (91,7%) e negava ter tido dengue previamente (91,4%); 1010 (55,6%) participantes receberam a 2ª dose e 498 (27,4%) receberam a 3ª dose da vacina. Nenhum dos participantes apresentou qualquer reação grave às doses da vacina. Quanto às 296 amostras em que foi aplicado o teste rápido para pesquisa de anticorpos contra a dengue, 1,5% apresentaram resultado positivo. Não houve boa concordância do resultado do teste com a história de dengue prévia, pois 6,5% dos pacientes que apresentaram o teste negativo relataram ter tido dengue anteriormente. Em vista do exposto, conclui-se que a vacina Dengvaxia® se mostrou segura a curto-prazo, sendo mais uma opção na prevenção da dengue, e que o teste rápido não se mostrou adequado para a avaliação da imunidade prévia à dengue.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dengue; Sorologia; Testes Sorológicos; Vacinas contra Dengue.

## DENGUE VACCINATION AT A UNIVERSITY IN SOUTHERN BRAZIL

**ABSTRACT:** Dengue, an arbovirus transmitted by *Aedes aegypti* and caused by the dengue virus (DENV), is annually responsible for millions of infections worldwide, justifying the urgent need for more effective prevention measures. This study aims to demonstrate the safety of a vaccine against the four serotypes of dengue - the Dengvaxia® vaccine, analyze the applicability of the rapid test in detecting dengue seropositives, and present epidemiological aspects related to vaccine adherence during the dengue vaccination campaign in the State of Paraná, Brazil. This is a prospective cohort study, with the study population being employees and students of the State University of Londrina (UEL) and the University Hospital of Londrina (HU), aged between 18 and 27 years, who received the Dengvaxia® vaccine during the Dengue Vaccination Campaign between 2016 and 2018, promoted by the State Department of Health of Paraná (SESA). Blood samples were collected from 296 individuals prior to the first dose of the vaccine, which were subjected to rapid testing for IgG and IgM anti-Dengue antibodies (Bioline™ Dengue DUO - Abbott®). After 30 days of each Dengvaxia® dose, a telephone call was made to all participants to inquire about possible adverse events associated with vaccination. Other information about the cohort, such as previous dengue before vaccination and the dates of Dengvaxia® doses administered during the campaign, was obtained from the following databases: *Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná* (GAL), Medview (HU), SaúdeWeb (Municipality of Londrina) and an application program called “*Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná*” Version 0.0.13. The research was approved by the Research Ethics Committee Involving Human Subjects of UEL in 2016. A total of 1815 adults were included in the study, who received the first dose of the vaccine. The



majority were female (58.3%), white (66.2%), with a family income between 4 and 6 minimum wages (31%), without comorbidities (91.7%), and denied having had dengue previously (91.4%); 1010 (55.6%) participants received the 2nd dose, and 498 (27.4%) received the 3rd dose of the vaccine. None of the participants experienced any severe reactions to the vaccine doses. Regarding the 296 samples tested for dengue antibodies, 1.5% tested positive. There was poor agreement between the test result and the history of previous dengue, as 6.5% of patients with a negative test reported having had dengue before. As stated, it is concluded that the Dengvaxia® vaccine has shown short-term safety, being another option in dengue prevention, and that the rapid test is not suitable for assessing previous dengue immunity.

**KEYWORDS:** Dengue; Serology; Serologic Tests; Dengue Vaccine

## INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose causada pelo vírus da dengue (DENV), que é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* (GUZMAN, 2016). Todos os anos, atinge 390 milhões de pessoas no mundo, dessas, 500 mil doentes evoluem com necessidade internação e, em casos mais graves, 20 mil vão a óbito (WHO, 2018). O que justifica a classificação da dengue, pela OMS, em 2019, como uma das 10 ameaças à saúde global (WILDER-SMITH, 2020). Até 2050, prevê-se que o *Aedes Aegypti* poderá ameaçar a saúde de metade da população mundial (por volta de 49,13%) com a transmissão de uma ou mais arboviroses (KRAEMER, 2019).

Existem quatro sorotipos do vírus da dengue – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 – criando-se imunidade vitalícia específica a cada sorotipo e imunidade cruzada parcial e temporária para os demais. Em infecções posteriores por outro sorotipo (que não aquele da primo-infecção) pode ocorrer a dengue grave (PAHO, 2021). Isso porque, segundo o fenômeno *Antibody Dependent Enhancement* (ADE), a infecção do DENV é amplificada pela ligação entre o vírus e os anticorpos, o que facilita sua entrada nas células apresentadoras de antígenos, gerando uma “tempestade de citocinas” (CDC, 2020).

Diante desse cenário, tornou-se necessário o desenvolvimento de vacinas que protegessem o indivíduo contra os quatro sorotipos, protegendo-o contra a doença grave (GUBLER, 2019). Até o início de 2023, Dengvaxia® (CYD-TDV), foi a única vacina licenciada no mundo e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil em 2015 (SANOFI, 2019). É uma vacina de vírus vivo atenuado, tetravalente, fabricada a partir da vacina contra a febre amarela YFV-17D (CAPEDING et al., 2014; HADINEGORO et al., 2015; TULLY, GRIFFITHS, 2021). Em 2017, contudo, a Dengvaxia® passou a ser indicada somente para pessoas de 9 a 45 anos que tenham tido dengue prévia, por aumentar o risco de doença grave nas pessoas soronegativas para a dengue (KIMBERLIN, ED, 2021; GUBLER, 2019).

Pela alta prevalência da dengue em várias regiões do Brasil, há a necessidade de realização de estudos que analisem a segurança dessa vacina disponível, além de métodos que identifiquem soropositivos para sua adequada aplicação. Assim, o presente estudo objetiva demonstrar a segurança da Dengvaxia® a curto prazo, discutir a aplicabilidade do teste rápido para identificação de soropositivos para a dengue e apresentar aspectos relacionados à adesão à vacina durante campanha de vacinação no Estado do Paraná, no Brasil.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo epidemiológico de coorte prospectiva, cuja amostra populacional foram funcionários e estudantes da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e do Hospital Universitário de Londrina (HU), com idade entre 18 e 27 anos, aos quais foi administrada a vacina Dengvaxia®, durante a Campanha de Vacinação contra a Dengue entre os anos de 2016 e 2018, promovida pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA).

Considerando a prevalência de dengue de 50% e uma população de 200 mil indivíduos da faixa etária do estudo, obteve-se uma amostra de 700 pessoas, com intervalo de confiança de 99% (IC 99%) e margem de erro de 5%, conforme *Software Epi Info 5.5.6*.

Conforme proposto pela SESA, foram adotados os critérios de exclusão para a vacinação: indivíduos que receberam imunoglobulina humana, sangue ou hemoderivados nos últimos 90 dias; aqueles que receberam qualquer vacina nos últimos 30 dias; as que apresentaram febre ( $\geq 37,8$  °C) no dia da administração da vacina; gestantes; lactantes; pessoas com deficiência imunológica (congenita ou adquirida); indivíduos com reação alérgica grave a qualquer elemento da vacina.

Foi, então, utilizada uma amostra de conveniência, com a inclusão dos pacientes que aceitaram receber a vacina da Dengue, durante a referida campanha de vacinação, e que não preenchiam os critérios de exclusão da SESA, resultando em 1815 pessoas. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Coletou-se amostra de sangue de 296 participantes para a pesquisa de anticorpos IgG anti-Dengue. O soro foi armazenado a uma temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$  e realizado o teste rápido para dengue Bioline™ Dengue DUO - Abbott®.

Antes da administração da Dengvaxia®, foi aplicado um questionário para se obter dados epidemiológicos (características demográficas, socioeconômicas e clínicas) da população em estudo, os quais foram inseridos no *software Epi Info 3.5.4*. e descritos por meio de frequências. Analisou-se também a presença ou não de dengue prévia e número de doses da vacina para a dengue.

Após 30 dias de cada dose da Dengvaxia®, todos os participantes foram contatados e, a eles foi aplicado um questionário para identificar possíveis reações adversas e se houve necessidade de hospitalização no período.

Outras informações sobre a coorte em questão, tais como dengue prévia à vacinação e as datas das doses em que foi aplicada a Dengvaxia® durante a campanha, foram obtidas nos seguintes bancos de dados: Gerenciador de Ambiente Laboratorial do Paraná (GAL), *Medview* (HU), *SaúdeWeb* (Prefeitura Municipal de Londrina) e Aplicativo de Controle de Vacinação da Dengue do Governo do Paraná Versão 0.0.13.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL (número do parecer: 1.730.740) em 16 de setembro de 2016, cujo Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) é o número 59231516.6.0000.5231.

## RESULTADOS

Dos 1815 participantes do estudo, a maioria foi do sexo feminino (58,3%, n= 1059). Dentro da faixa etária incluída (de 18 a 27 anos) nesta coorte, 39,1% (n=709) tinham entre 18 e 20 anos, 38,3% (n=696) entre 21 e 23 anos e 22,6% (n=410), 24 a 27 anos.

Quanto à variável cor/raça, grande parte, 66,2% (n=1201) se declarou como branca, 15,8% (n= 287) como parda, 6,3% (n=115) como amarela, 5,9% (n=107) como preta, 0,2% (n=3) como amarela e 5,5% (n=101) teve sua cor como ignorada.

No quesito escolaridade, grande parcela (77,1%, n=1400) tinha ensino superior incompleto, 10,8% (n=197), ensino superior completo, 5,6% (n=102), ensino médio completo, 0,2% (n=2), ensino fundamental completo e 6,3% (n=114) teve sua escolaridade desconhecida.

Em relação ao parâmetro renda familiar, a maioria alegou renda entre 4 e 6 salários mínimos (31%, n=563), seguida por 29,5% (n=535) com renda de 1 a 3 salários mínimos, e, em terceiro lugar, 14,4% (n=261) com renda de 7 a 9 salários mínimos, 9,9% (n=179) tinham renda maior que 10 salários-mínimos, 2,9% (n=53), menor que 1 salário-mínimo e 12,3% (n=224) teve a renda como desconhecida.

Quanto à presença de comorbidades (doença cardiovascular, doença neurológica, doença hematológica ou pneumopatia), a maioria (91,7%, n=1665) negou portar qualquer doença de base, 2% (n=37) declarou ter alguma comorbidade e 6,2% (n=113) desconhecia seu quadro.

Dos 1815 que receberam a 1ª dose da vacina, 55,6% (n=1010) receberam a 2ª dose e 27,4% (n=498) receberam a 3ª dose da vacina de dengue.

Nenhum participante apresentou reação adversa grave à vacina, pois não ocorreu internação ou óbito até 30 dias depois de cada dose da vacina aplicada.

No que diz respeito à dengue previamente à vacinação, a maior parcela (91,4%, n=1659) negava ter tido dengue anteriormente, ao passo que 8,3% (n=151) apresentou a doença antes da vacinação, enquanto 0,3% (n=5) desconhecia tal informação.

Em relação à pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-Dengue nas 296 amostras coletadas, somente 5 foram reagentes, o que equivale a uma frequência de dengue prévia de 1,5% dentre as amostras. Entre os 5 pacientes com teste positivo, 2 (40%) relataram ter tido dengue prévia. Entre os 291 pacientes com teste negativo, 19 (6,5%) relataram ter tido dengue prévia.

## DISCUSSÃO

Para a prevenção da dengue, além de medidas para evitar a proliferação do vetor da doença, há necessidade de uma vacina que seja eficaz contra os 4 sorotipos de dengue e que proporcione imunidade simultânea para eles (GUY et al., 2016; SCREATON et al., 2015). A vacina da dengue ideal deveria ser administrada em uma ou duas doses e exibir uma eficácia protetora e duradoura, sem reações adversas graves (SCREATON et al., 2015).

Ensaios clínicos foram realizados e demonstraram a segurança e eficácia da vacina contra Dengue (KHOBRAGADE et al, 2021; DUBEY et al, 2016; DAYAN et al, 2013; SIN LEO Y., 2012). A primeira vacina contra a dengue, do laboratório Sanofi Pasteur, foi licenciada no final do ano de 2015. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro no mesmo ano, para o fabricante (SANOFI, 2019). A CYD-TDV (Dengvaxia®), de aplicação subcutânea, é uma solução de quatro substâncias monovalentes, concentradas e compostas por vírus purificados, administrada em 3 doses com intervalos de 6 meses (0, 6 e 12 meses) (BRASIL, 2017; SANOFI, 2019). Está indicada para pessoas de 9 a 45 anos e está licenciada em vários países na Ásia, América Latina, EUA e Europa (WHO, 2016; FDA, 2019).

Em 2017, foi anunciado pela fabricante que somente pessoas que tivessem tido infecção anterior pelo vírus da dengue poderiam ser vacinadas, pois foi detectado maior gravidade e hospitalizações para pessoas soronegativas para dengue que receberam a vacina (SRIDHAR, 2018). Norshidah, Vignesh e Lai (2021) concluíram que a CYD-TDV aumentaria a chance de ter dengue grave quando contraída a infecção até 3 anos após a vacinação. Em vista disso, em 2018, a OMS emitiu uma nova recomendação de administração da vacina apenas em doentes com exposição prévia à dengue, com base em testes sorológicos. No entanto, a limitação de seu uso apenas para indivíduos soropositivos para dengue demonstra a necessidade de uma vacina universal que previna infecção em indivíduos soronegativos para dengue (WHO, 2018). A partir do momento que a Dengvaxia® teve seu uso limitado a indivíduos de 9 a 45 anos que tinham tido sorologia positiva para dengue documentada previamente, ocorreram muitas desistências entre os participantes da pesquisa, justificando a baixa adesão das segunda e terceira doses.

A vacina Dengvaxia® é produzida utilizando a tecnologia de DNA recombinante, cujas sequências que codificam a pré-membrana e o envelope do vírus da vacina da febre amarela são substituídas por sequências homólogas aos sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 E DENV-4 (CAPEDING et al., 2014; WHO, 2016, HUANG et al., 2021; TULLY; GRIFFITHS, 2021). As proteínas, que normalmente estão presentes dentro da cepa 17D da estrutura polipeptídica da febre amarela, são estruturais e conhecidas como Thailand PUO-359 / TVP-1140 (tipo 1), Tailândia PUO-218 (tipo 2), Tailândia PaH881 / 88 (tipo 3) e Indonésia 1228 (TVP-980) (tipo 4) (GUIRAKHOO et al., 2001).

Após a administração da Dengvaxia® ocorre produção de anticorpos neutralizantes, promovendo resposta contra os 4 sorotipos do vírus da dengue. Ela fornece imunidade protetora a longo prazo (NIVARTHI et al., 2021) sobretudo contra DENV-3 e 4, mas em menor extensão contra DENV-1 e 2 (WILDER-SMITH, 2020). Logo, a pesquisa de anticorpos neutralizantes para dengue configura-se o melhor teste para detecção de anticorpos, porém não é disponível comercialmente.

Os métodos diagnósticos Elisa (imunoenzimático), de quimioluminescência e imunocromatografia (teste rápido) detectam anticorpos da classe IgG e IgM contra os 4 sorotipos da dengue e possuem sensibilidade e especificidade semelhantes (GUZMAN, 2015). O teste mais amplamente utilizado em vigilância laboratorial da doença é a detecção de IgM anti-vírus da dengue por ELISA de captura, que revela uma infecção ativa ou recente (BRASIL, 2013). O teste rápido para dengue (Bioline™ Dengue DUO - Abbott®) é capaz de detectar o antígeno NS1 do vírus da dengue e os anticorpos IgG/IgM contra o vírus, tem vantagens de ser realizado no local do atendimento e de mostrar o resultado em um curto tempo (GUZMAN, 2015). Já testes de inibição da hemaglutinação, o ELISA IgG e os ensaios de neutralização são úteis para detecção de exposição anterior (CORDEIRO, 2012). O ensaio de neutralização de redução de placa (PRNT) é o mais específico e, por isso, o padrão-ouro para a detecção de respostas imunológicas sorológicas à exposição ao DENV, o que justifica seu amplo uso em pesquisas soropidemiológicas e vacinais. Contudo, os diferentes laboratórios produziram variações particulares a esse método, o que dificulta a comparação de resultados dos estudos. (RAINWATER-LOVETT, 2012).

No presente estudo, não foi possível avaliar a prevalência de dengue prévia à vacinação na população. Apesar de existirem inquéritos sorológicos realizados com kits comerciais para detecção de IgG anti-Dengue no Brasil, a sensibilidade do exame está associada ao tempo decorrido da infecção (GUZMAN, 2015) e à metodologia utilizada. Além disso, por não haver estudos de prevalência da dengue no Paraná, dispomos de dados de incidência da doença nos boletins epidemiológicos. Aplicamos, na população estudada, a pesquisa de anticorpos por meio de teste rápido, por ser um teste com sensibilidade e especificidade adequadas para a infecção aguda (GUZMAN, 2015), porém não se apresentou útil para avaliar a imunidade para a doença, não devendo ser utilizado, na prática clínica, para diagnóstico de infecção prévia para o vírus da dengue.

Vale apontar que a baixa sensibilidade do teste rápido para detectar anticorpos contra a dengue foi um fator impeditivo para a avaliação da prevalência da doença na população estudada. Esse estudo possui como limitações o fato de muitos participantes não terem completado o esquema vacinal de 3 doses, além de não ter incluído crianças e adultos maiores de 27 anos.

## CONCLUSÃO

Esse estudo se mostrou relevante na medida em que demonstrou que a Dengvaxia® foi uma vacina segura, sem reação adversa grave na população de adultos jovens.

O teste rápido para pesquisa de IgG anti-Dengue fora da fase aguda da doença, mostrou-se pouco sensível, o que inviabiliza a sua utilização em clínicas de vacinação para a tomada de decisão de vacinar as pessoas contra a dengue.

Diante disso, há a necessidade de testes comerciais mais sensíveis e específicos, que possam auxiliar o rastreamento de soropositivos para dengue, que seriam elegíveis para a aplicação da Dengvaxia®, visando a ampliação da cobertura vacinal.

Portanto, são imprescindíveis mais estudos referentes às vacinas contra a dengue e em diferentes populações, para que se obtenha dados de segurança a longo prazo e de efetividade da vacina em larga escala. Além disso, ressaltamos a necessidade de novas vacinas que sejam administradas com menor número de doses, com intervalos curtos entre as doses e que, se possível, dispensem a necessidade de exame sorológico confirmando a doença prévia, para que se obtenha maior adesão ao esquema vacinal.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. **Ministério da Saúde do Brasil**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão**. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80 p.: il.

CAPEDING, Maria Rosario et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 384, n. 9951, p. 1358-1365, 2014.

CDC. Dengue - **CDC** (2020). Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023

CORDEIRO, Marli Tenório. Laboratory diagnosis for dengue. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, p. 10-12, 2012.

DAYAN, Gustavo H. et al. Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and adolescents ages 9–16 years in Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 89, n. 6, p. 1058, 2013.

DUBEY, Anand Prakash et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: a randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 512-518, 2016.

FDA (USA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). First FDA-approved vaccine for the prevention of dengue disease in endemic regions. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>. Acesso em 02/04/2024.

GUBLER, Duane J.; HALSTEAD, Scott B. Is Dengvaxia a useful vaccine for dengue endemic areas? **British Medical Journal**, v. 367, 2019.

GUIRAKHOO, F. et al. Construction, safety, and immunogenicity in nonhuman primates of a chimeric yellow fever-dengue virus tetravalent vaccine. **Journal of virology**, v. 75, n. 16, p. 7290–7304, 15 ago. 2001.

GUY, Bruno et al. Vaccination Against Dengue: Challenges and Current Developments. **Annual review of medicine**, v. 67, p. 387–404, 14 jan. 2016.

GUZMAN, Maria G. et al. Dengue infection. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-25, 2016.

GUZMAN, Maria G.; HARRIS, Eva. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.

HADINEGORO, Sri Rezeki et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 13, p. 1195-1206, 2015.

HUANG, C. H., et al. Dengue vaccine: an update. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. (2021). doi:10.1080/14787210.2021.1949983

KIMBERLIN D.W., BANETT E., LYNFIELD R. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. **American Academy of Pediatrics**, 2021.

KHOBRADE, Ashish Wasudeo; KADAM, Dilip D. Efficacy of tetravalent dengue vaccine: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Community Medicine: Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, v. 46, n. 2, p. 191, 2021.

KRAEMER, Moritz UG et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854-863, 2019.

NIVARTHI, U. K. et al. A tetravalent live attenuated dengue virus vaccine stimulates balanced immunity to multiple serotypes in humans. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2021.

NORSHIDAH, H.; VIGNESH, R.; LAI, N. S. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading? **Molecules 2021, Vol. 26, Page 6768**, v. 26, n. 22, p. 6768, 9 nov. 2021.

PAHO. Dengue - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. (2021). Available at: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>.

RAINWATER-LOVETT, Kaitlin et al. Variation in dengue virus plaque reduction neutralization testing: systematic review and pooled analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2012.

SANOFI. Dengvaxia®: **Um guia de referência rápido para auxiliar Profissionais de Saúde**. (2019).

SRIDHAR, S. ET AL. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. **The New England Journal of Medicine**. v. 370, n. 4, p. 327-340, 2018.

SCREATON, G. et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 12, p. 745–759, 1 dez. 2015.

SIN LEO, Yee et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years: Phase II randomized controlled trial in Singapore. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 8, n. 9, p. 1259-1271, 2012.

TULLY, Danielle; GRIFFITHS, Carrie L. Dengvaxia: The world's first vaccine for prevention of secondary dengue. **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 9, p. 25151355211015839, 2021.

WHO (World Health Organization). Dengue vaccines: WHO position September 2018. **The Weekly Epidemiology Record**. v. 93, p. 457-476, 2018.

WHO. Background paper on Dengue vaccines. Prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and WHO secretariat. **World Health Organization** (2016). Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1\\_Background\\_Paper\\_Dengue\\_Vaccines\\_2016\\_03\\_17.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf).

WILDER-SMITH, Annelies. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. **Current Opinion in Virology**, v. 43, p. 71-78, 2020.

# VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA: CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS AT UNIVERSITY HOSPITAL OF LONDRINA

---

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Rayane Alves dos Santos**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID: 0000-0002-9959-1095

### **Roseane Galdioli Nava**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID:0000-0001-7415-2136

### **Renato Rubia Garcia Junior**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID: 0009-0003-8363-6484

### **Gerusa Luciana Gomes Magalhães**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID:0000-0002-7245-738X

### **Marsileni Pelisson**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID: 0000-0001-7331-6645

### **Marcia Regina Eches Perugini**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID: 0000-0003-1812-1778

### **Eliana Carolina Vespero**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis. Health Sciences Center, Londrina State University, Londrina, PR, Brazil  
ORCID: 0000-0003-3345-153X

## **STUDY CARRIED OUT IN**

Department of Pathology, Clinical and Toxicological Analysis - University Hospital of the State University of Londrina - Londrina, PR - Brazil



## AUTHOR CONTRIBUTIONS

1-Rayane Alves dos Santos

-auxilio das realizações da culturas de secreção traqueal

- Coleta de dados

-Confecção do paper

2-Roseane Galdioli Nava

- auxilio das realizações da culturas de secreção traqueal

- Coleta de dados

Confecção do paper

3- Renato Rubia Garcia Junior

- Análise dos resultados

- Correção do inglês do trabalho

4-Gerusa Luciana Gomes Magalhães

- auxilio das realizações da culturas de secreção traqueal

Tabelação dos resultados

5-Marsileni Pelisson

-Análise dos resultados

6-Marcia Regina Eches Perugini

-Revisão do paper

7-Eliana Carolina Vespero

-Revisão do paper

-Orientação do trabalho

## VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA: CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL ASPECTS OF PATIENTS AT UNIVERSITY HOSPITAL OF LONDRINA

**ABSTRACT: Objective:** To determine the incidence and bacteriology of microorganisms isolated from endotracheal aspirates (EA) of patients with VAP. **Methods:** Patients admitted to the ICU from June 1, 2017 to May 31, 2019 were considered. Of the 1017 patients in whom EA cultures were performed, 555 were diagnosed with some type of pneumonia. From the ones considered, 235 developed VAP and 170 developed non-ventilator associated pneumonia. Finally, only 153 VAP positive patients met all diagnostic inclusion criteria. **Results:** The most frequent microorganisms identified were *Acinetobacter baumannii* (67), *Pseudomonas aeruginosa* (25), *Staphylococcus aureus* (35) and *Klebsiella pneumoniae* (34). Most clinical isolates were extensively resistant to antibiotics (XDR). The mean age of the patients was

42 ± 69 years old (p-value=0.004), 160 (68.1%) were male, 203 (86.4%) had late-onset VAP and 164 (69.9%) died. VAP proved to be a major problem in ICU patients at the University Hospital of Londrina. **Conclusion:** Knowledge of epidemiological and microbiological data from patients with VAP assists in proposing measures for the identification, prevention and control of healthcare-related infections.

**Keywords:** Ventilator-Associated Pneumonia; Bacteriology; Intensive Care Unit.

## QUADRO DE CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

### INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a type of pneumonia that develops in patients with mechanical ventilation (MV). VAP is the most common nosocomial infection among patients admitted in hospitals particularly for Intensive Care Unit (ICU) [1–3].

Despite recent advances in diagnosis, preventative measures and the approval of new antibiotics therapies, VAP remains a major concern and burden to the healthcare system, resulting in increased hospital length of stay, treatment costs, and mortality rates [2–4].

Several factors may be involved in VAP pathogenesis, such as aging, male gender, the excessive use of antibiotics, underlying diseases, low level of consciousness, prolonged MV, the need for reintubation after extubation, patient's position, infections in other organs, tracheostomy, bronchoscopy, aspiration of oropharyngeal secretions, loss of natural protective mechanisms of the airways, and direct pathogen inoculation during intubation [3,4]. The diagnosis of VAP is usually based on clinical, radiographic, and microbiological findings. Several pathogens may be involved in VAP although *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* are the most common. These microorganisms are generally multi-drug-resistant (MDR) and highly virulent, making their early detection extremely important [3,5].

VAP is a common complication for patients with acute respiratory failure requiring MV. These patients usually develop the infection 48 hours or longer after the intubation[4]. Early-onset VAP is usually less severe, being established during the first 4 days of MV and being more likely to be caused by antibiotic-sensitive bacteria. On the other hand, late-onset VAP occurs within five days or more after the initiation of MV; it is usually caused by MDR pathogens and is associated with difficulties among the choice of the most appropriate therapy strategies [2].

Regarding the increased detection of MDR pathogens in critical care units and since the newer antibiotics in the past decade have not brought down the mortality associated with VAP, this study aimed to determine the incidence, bacteriology, the sensitivity profile of microbial isolates from endotracheal aspirates (EA), and the resistance profile including MDR isolates, as well as risk factors, and outcome of patients with or without VAP in a tertiary care university hospital.

## METHODS

### STUDY DESIGN AND DATA SOURCE

This was a retrospective cross-sectional study of VAP, conducted over two years (June 1, 2017– May 31, 2019) in ICUs of a tertiary care university hospital.

Based on a report of endotracheal culture results from June 1, 2017, to May 31, 2019, generated by the Labhos program, an active search was performed to get the records of patients submitted to EA cultures and who had any sort of pneumonia, whether or not associated with mechanical ventilation. From medical records, data were collected according to diagnosis date, isolation of microorganisms and EA culture date, invasive procedures performed in each patient, hospitalization unit, age, patients risk factors, use of antibiotics, input diagnosis, and outcome. This study was approved by the Ethics and Research Committee of the State University of Londrina (CAAE: 43013315.8.0000.5231).

### CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AND EXCLUSION CRITERIA

The diagnosis of VAP was based on clinical and microbiological guidelines, following the criteria below:

1. MV for more than 48 h;
2. Detection of new, persistent or progressive infiltrate shadow in the chest X-ray;
3. And the presence of fever (temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ ); or white cell count  $>12000/\text{mL}$  or  $<4000/\text{mL}$ ; or altered level of consciousness in patients older than 70 years;
4. And/or the emergence of purulent discharge or changes in its characteristics or increased respiratory discharge; a declining ratio of partial pressure to the inspired fraction of oxygen ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $<240$ ) or increased need for oxygen supply; no snoring or stenosis; the onset or worsening of cough, dyspnea or tachypnea;
5. Diagnosis confirmation by performance of a quantitative culture of the EA and observing  $\geq 10^6$  CFU/mL [2,6].

All patients with clinical and radiological signs suggestive of pneumonia at admission, and who did not meet the criteria for diagnosis of VAP mentioned above, were excluded from the study, as well as patients younger than 15 years old.

### DEFINITIONS FOR ACQUIRED RESISTANCE

Isolates that showed resistance to at least one agent in three or more antimicrobial classes were classified as multi-drug resistant (MDR). Extensively drug-resistance (XDR) was defined as susceptibility to only one or two antimicrobial classes, and pan drug-resistance (PDR) as resistance to all agents in all antimicrobial classes [7].

## STATISTICAL ANALYSIS

Categorical variables were expressed as absolute number (n) and percentage (%) while continuous variables were expressed as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (interquartile range), for normal and non-normal distributions, respectively. To assess data normality, the Kolmogorov–Smirnov test was performed and the logarithmic (Ln) transformation of continuous data was adopted when the variables did not present a normal distribution. Categorical variables were compared by the Chi-square test. Quantitative continuous variables were compared using Student's t-test and Mann–Whitney U test, for parametric and non-parametric results, respectively. P-values  $<0.05$  were considered as statistically significant. Analyses were carried out using SPSS software (version 22.0).

## RESULTS

Of the 1017 patients in whom at least one EA culture was performed, during the two years analyzed (June 1, 2017– May 31, 2019), only 555 were diagnosed with some type of pneumonia, of which 405 were ICU patients over 16 years old. Of the 405 patients, 235 patients developed VAP and 170 developed non-ventilator associated pneumonia (non-VAP), but only 153 attended all the diagnostic criteria applied in this study [Figure 1, Table 1]. A total of 58.0% (n=235) of ICU patients had VAP, of which 33.6% (n=136) were in ICU I, 17.3% (n=70) in ICU II, and 7.1% (n=29) in burn intensive unit care (BICU).

The clinical outcome of patients with VAP was similar to those of with non-VAP. However, the number of patients with VAP was slightly higher. The average age among the 235 patients was 57 years ( $42 \pm 69$  years; p-value=0.004). Of 235 patients with VAP, 160 (68.1%) were males and 75 (31.9%) were females (p-value=0.339; RR: 1.091; 95% confidence interval [CI]: 0.808–1.856; odds ratio: 1.225). In total, 32 (13.6%) patients had early-onset VAP and 203 (86.4%) had late-onset, (p-value=0.360; odds ratio: 0.751; 95% CI: 0.406–1.389; RR: 1.189). There were a total of 66 (28.1%) survivors and 164 (69.9%) non-survivors (p-value=0.528; odds ratio: 1.209; 95% CI: 0.786–1.860; RR: 1.085). As admissions diagnosis, 11 (4.7%) patients had abdominal cavity disease (p-value=0.093), 45 (19.1%) vascular and cardiac disease (p-value=0.748), 62 (26.4%) fractures and trauma (p-value=0.015), 24 (10.2%) burns (p-value=0.499), 14 (6%) neurological disease (p-value=0.583), 12 (5.1%) respiratory/pulmonary disease (p-value=0.139), 8 (3.4%) tumor/cancer (p-value=0.708), 15 (6.4%) infections (p-value=0.321), and 44 (18.7%) were diagnosed with other comorbidities (p-value=0.862) [Table 1].

Variables	Ventilator-Associated Pneumonia		p-value
	No (n: 170)	Yes (n: 235)	
<b>Age (years), median (range)<sup>a</sup></b>	64 (46 – 75)	57 (42 – 69)	0.004
<b>Sex, n (%)</b>			
Males	108 (63.5)	160 (68.1)	0.339
Females	62 (36.5)	75 (31.9)	
<b>Diagnostic on hospital admission, n (%)</b>			
Abdominal cavity disease	17 (10)	13 (5.6)	0.093
Vascular and cardiac	34 (20)	44 (18.7)	0.748
Fractures and trauma	27 (15.9)	61 (26.0)	0.015
Burns 21	(12.4)	24 (10.2)	0.499
Neurological	8 (4.7)	14 (6.0)	0.583
Respiratory/pulmonar	15 (8.8)	12 (5.1)	0.139
Tumor/Cancer	7 (4.1)	8 (3.4)	0.708
Infections	7 (4.1)	15 (6.4)	0.321
Others	33 (19.4)	44 (18.7)	0.862
<b>Clinical profile, n (%)</b>			
Early-onset	18 (10.6)	32 (13.6)	0.360
Late-onset	152 (89.4)	203 (86.4)	
<b>Clinical outcome, n (%)</b>			
Survivors	57 (33.5)	71 (30.2)	0.479
Non-survivors	113 (66.5)	164 (69.9)	
<b>Risk fator, n (%)</b>			
IUC	39 (22.9)	33 (14)	0.021
CVC	22 (12.9)	23 (9.8)	0.319
IBC	44 (25.9)	67 (28.5)	0.558
DLC	55 (32.4)	57 (24.3)	0.072
OTI	41 (24.1)	64 (27.2)	0.480
ETI	107 (62.9)	153 (65.1)	0.654
TQT	12 (7.1)	28 (11.9)	0.106
Others Catheters	15 (8.8)	19 (8.1)	0.791
<b>Antibiotic therapy during infection, n (%)</b>			
Penicillins	100 (58.8)	136 (57.9)	0.848
1st, 2nd, 3rd generation cephalosporins	4 (2.4)	19 (8.1)	0.014
4rd generation cephalosporins	11 (6.5)	12 (5.1)	0.558
Carbapenems	92 (54.1)	146 (62.1)	0.106
Quinolones	13 (7.6)	33 (14.0)	0.045
Glycopeptides	102 (60.0)	139 (59.1)	0.863
Aminoglycosides	20 (11.8)	25 (10.6)	0.722
Macrolides/Lincosamides	6 (3.5)	15 (6.4)	0.201
Sulfamethoxazole-trimethoprim	0 (0.0)	5 (2.1)	0.056
Polymyxin	83 (48.8)	125 (53.4)	0.362
Other antibiotics	52 (30.6)	46 (19.6)	0.011
Antifungal agentes	1 (1.2)	4 (1.7)	0.666

Table 1: Analysis of demographic and clinical characteristics of patients with ventilator-associated pneumonia.

Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and categorical variables were expressed as absolute number (n) and percentage (%).<sup>a</sup>Logarithmic transformation (Ln).

IUC: indwelling urinary catheter; CVC: central venous catheter; IBC: indwelling bladder catheters; DLC: double-lumen catheter; OTI: orotracheal intubation; ETI: endotracheal intubation; TQT: tracheotomy.

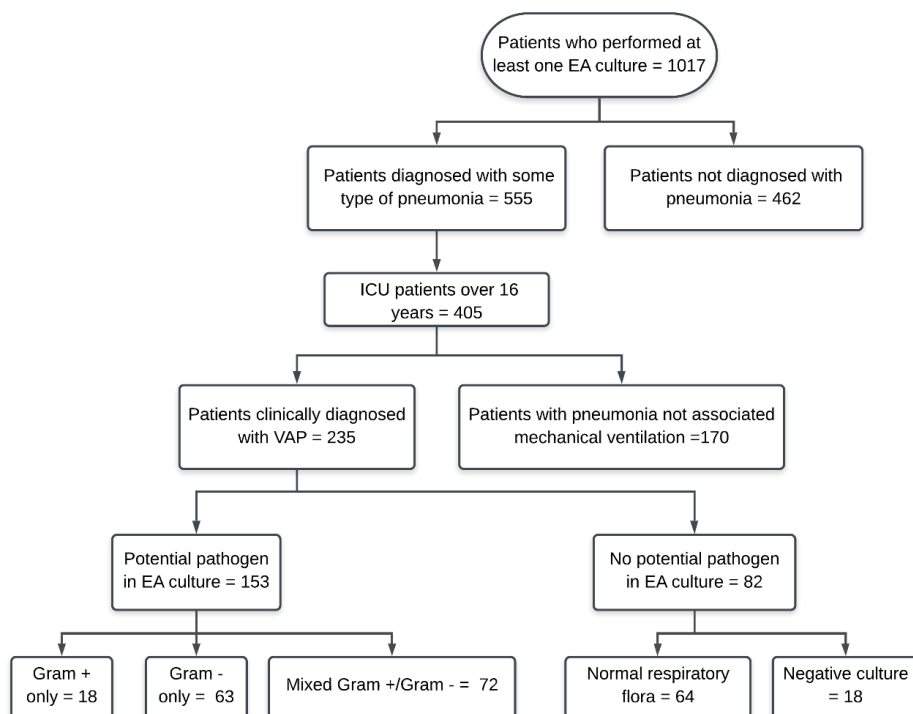


Figure 1: Bacteriological characteristics of EA samples obtained in the study period.

Of total, 33 (14%) patients used indwelling urinary catheter (IUC) (p-value=0.021), 23 (9.8%) central venous catheter (CVC) (p-value=0.319), 67 (28.5%) indwelling bladder catheter (IBC) (p-value=0.558), 57 (24.3%) double-lumen catheter (DLC) (p-value=0.072), 64 (27.2%) orotracheal intubation (OTI) (p-value=0.480), 153 (65.1%) endotracheal intubation (ETI)

(p-value=0.654), 28 (11.9%) tracheotomy (TQT) (p-value=0.106) and 19 (8.1%) other catheters (p-value=0.791) [Table 1].

All patients were treated with multiple antibiotics of different classes (penicillins, carbapenems, piperacillin-tazobactam, colistin, cephalosporins, glycopeptides, aminoglycosides, macrolides, sulfamethoxazole-trimethoprim, polymyxin, quinolones and/or others) used simultaneously. Furthermore, 136 (57.9%) patients were treated with penicillins

(p-value=0.848), 19 (8.1%) first/second/third generation cephalosporins (p-value=0.014), 12 (5.1%) 4<sup>th</sup> generation cephalosporins (p-value=0.558), 146 (62.1%) carbapenems (p-value = 0.106), 33 (14.0%) quinolones (p-value=0.045), 139 (59.1%) glycopeptides (p-value=0.863), 25 (10.6%) aminoglycosides (p-value=0.722), 15 (6.4%) macrolides/ lincosamides (p-value=0.201), 5 (2.1%) sulfamethoxazole-trimethoprim (p-value=0.056), 125 (53.4%) polymyxin (p-value=0.362), 46 (19.6%) other antibiotics (p-value=0.011) and 4 (1.7%) antifungal agents (p-value=0.666) [Table 1].

The mortality was similar to what has been reported in previous studies and it may be due to severe infections or morbid state of the patients (Huang, et al., 2018). In addition, we found risk factors which were related to the VAP mortality 164 (69.8%), including elevated numbers of leukocytes (p-value= 0.024), neutrophils (p-value= 0.040), and other inflammatory cells and sepsis 120 (4.3%), p-value=0.012 [table 2].

Variables	Non-survivors	Survivors	p-value
Gender, male n (%)	178 (64,3)	85 (70,2)	0.488
PAV, n (%)	164 (69.8)	71 (30,2)	0,479
C-reactive protein (mg/l)	142,0 (78,4 - 219,0)	159,4 (80,5 - 232,4)	0.578
Leukocytes (/mm <sup>3</sup> )	12770 (9240 – 17760)	11585 (9055 – 14681)	0.024
Band (/mm <sup>3</sup> )	554 (118 – 1660)	553 (142 – 984)	0.310
Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	9200 (6298 – 13050)	1940 (5980 – 11009)	0.040
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1263 (807 – 1762)	1192 (878 – 1799)	0.890
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	588 (385 – 888)	608 (430 – 832)	0.894
Eosinophils (/mm <sup>3</sup> )	120 (0 – 448)	171 (0 – 343)	0.784
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	243 (154 – 321)	228 (170 – 319)	0.855
Lactate (mmol/L)	1,80 (1,40 – 2,50)	1,70 (1,30 – 2,30)	0.103
Sepsis (yes/no)	120 (43,3)/ 144 (52,0)	45 (37,2)/ 71,4 (58,7)	0,012

Table 2: Univariate comparison between non-survivors and survivors.

Continuous variables presented as medians & interquartile ranges (25th - 75th percentile) (Mann-Whitney test used for analysis). Categorical variables presented as absolute numbers (n) and percentages (Chi-square test used for analysis).

With the results obtained from EA cultures, patients with VAP were grouped according to whom presented only Gram-positive, only Gram-negative, and mixed Gram-positive/negative, displaying no bacterial growth or only normal respiratory flora (NRF). Of 153 patients, 98 (64.4%) with VAP had only one pathogen, being the most common *Acinetobacter baumannii* with 41 (27.0%) isolates, *Pseudomonas aeruginosa* with 12 (7.9%), *Staphylococcus aureus* with 18 (11.8%) and *Klebsiella pneumoniae* with 11 (7.2%). Of the 64 patients who did not meet the VAP microbiological criteria, 43 (67.2%) were colonized by the main VAP causing organisms, and the number of infections by these organisms was higher than colonization [Table 3, Figure 1].

Organism	n= 153 (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	41 (27.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (4.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (3.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Escherichia coli</i>	1 (0.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter asburiae</i>	1 (0.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	4 (2.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Serratia marcescens</i>	2 (1.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (0.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (7.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (2.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia marcescens</i>	2 (1.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (11.8)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	3 (2.0)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (2.6)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.7)
<i>Escherichia coli</i>	2 (1.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (7.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Escherichia coli</i>	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Streptococcus anginosus</i>	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (3.3)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (3.3)
<i>Serratia marcescens</i> + <i>Citrobacter freundii</i>	1 (0.7)
<i>Serratia marcescens</i> + <i>Citrobacter koseri</i>	1 (0.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1.3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (1.3)

Table 3: Specific microorganisms in patients with ventilator-associated pneumonia.



Colistin, polymyxin, tigecycline, and amikacin showed great sensitivity to most Gram-negative isolates. For *S. aureus*, the most sensitive antibiotics were lincomycin, rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole and tigecycline. Most patients had XDR isolates, 64 (95.5%) *A. baumannii* isolates were XDR, the other 3 (4.5%) were sensitive to all antimicrobials tested. Only 4 (12.0%) patients had PDR *K. pneumoniae* isolates. *P. aeruginosa* (n=11; 44.0%) and *S. aureus* (n=13; 37.1%) presented various strains sensitive to all antibiotics [Table 3, Table 4].

Organism (gram-negative)	AK	CN	CAZ	CRO	FEP	IMP	MEM	PTZ	CIP	TG	SXT	POL	COL
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<i>P. aeruginosa</i> (25)	22 (88)	19 (76)	21 (84)	-	19 (76)	16 (64)	16 (64)	23 (92)	18 (72)	-	-	25 (100)	25 (100)
<i>A. baumannii</i> (67)	21 (31)	23 (34)	4 (6) (8)	4 (6) (8)	4 (6) (8)	4 (6) (8)	4 (6) (8)	-	5 (8) (12)	65 (97)	5 (8)	65 (97)	65 (97)
<i>K. pneumoniae</i> (3 4)	30 (88)	17 (50)	12 (35)	10 (29)	13 (38)	20 (59)	21 (62)	13 (38)	12 (35)	24 (71)	12 (35)	29 (85)	26 (76)
Organism (gram-positive)	BZP	OXA	DA	E	LIN	R	CIP	TG	SXT				
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)				
<i>S. aureus</i> (35)	2 (6)	24 (67)	15 (43)	13 (37)	35 (100)	35 (100)	22 (63)	34 (97)	34 (97)				

Table 4: Drug sensitivity profile in bacteria causing ventilator-associated pneumonia

AK: Amikacin; CN: gentamicin; AMP: ampicillin; ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidime; CRO: ceftriaxone; FEP: cefepime; IMP: imipenem; MEM: meropenem; PTZ: piperacillin/tazobactam; CIP: ciprofloxacin; LEV: levofloxacin; TG: tigecycline; SXT: Trimethoprim/sulfamethoxazole; POL: polymyxin; COL: colistin; BZP: benzylpenicillin; OXA: oxacillin; DA: clindamycin; E: erythromycin; LIN: lincomycin; R: Rifampicin;

## DISCUSSION

The microbial causes of VAP are diverse. Each of the microorganisms known to cause VAP shares an ability to exploit some defect in the patient's lung defenses, resulting from the pulmonary and systemic effects of critical illness and medical therapy, the alteration of the normal host-microbial flora by illness and antibiotic therapy, and the interference with normal airway protection and clearance mechanisms due to altered consciousness and airway devices [5]. In this retrospective cross-sectional study, we investigated the organisms in patients with VAP admitted to the ICU. The incidence of VAP in our study was 23.1%. This result was similar to other studies, in which the incidence was an average 25%, depending on the diagnostic criteria used [2,8]. About 35.6% of the patients had polymicrobial VAP and 64.4% showed mono-species cultures. The main isolates found were *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *S. aureus*. These microorganisms were isolated regardless of VAP etiology (monomicrobial or polymicrobial). These results were similar to those found by other authors.

*A. baumannii* was the most commonly detected isolate in EA cultures of VAP patients, alone and/or associated with others microorganisms: 41 cultures had only *A. baumannii* (27.0%), 7 with *A. baumannii* + *K. pneumoniae* (4.6%), 5 with *A. baumannii* + *P. aeruginosa* (3.3%), 3 with *A. baumannii* + *S. aureus* (2.0%), 4 with *A. baumannii* + *E. cloacae* (2.6%), and 7 had *A. baumannii* associated with another pathogen (4.6%). Similar results were found in several studies related to the incidence of *A. baumannii* in intensive care unit (ICU) patients, especially in patients who had VAP [9–11].

No statistically significant difference was observed between the VAP and non-VAP groups regarding gender, clinical profile and deaths ( $p>0.05$ ). For entry diagnosis, only patients diagnosed with fractures/trauma showed significant differences between VAP and non-VAP ( $p<0.05$ ). Among the risk factors, only the IUC was significant ( $p<0.05$ ), in which the relative value of patients with this invasive procedure was higher in non-VAP patients (22.9%). Moreover, a significant difference in the use of first/second/third generation carbapenems and other antibiotics ( $p<0.05$ ) was observed. As age also showed a statistically significant result ( $p<0.05$ ), it can be considered a risk factor for VAP. Although no significant statistical results were given, it was possible to observe the prevalence of late-onset VAP ( $n=203$ , 84.4%), and also the prevalence of death ( $n=164$ , 69.9%) in patients with VAP. Several studies have shown late-onset VAP as a risk factor for increased mortality [2,8,12–14]. However, in this study, this fact was not analyzed.

We observed differences in the prevalence of VAP in female ( $n=75$ , 31.9%) and male ( $n=160$ , 68.1%) patients. Several studies discuss the male gender as an independent risk factor for VAP [2,8,15]. According to Wu et al., 2019, it is believed that these differences in VAP risk are related to divergences in sex hormones and the distribution of infectious pathogens, as well as effects of gender-related genetic polymorphisms on immune responses, and differences in complications in men and women.

VAP accounts for at least a quarter of infections that occur in critically ill patients, accounting for about half of antimicrobial prescriptions in mechanically ventilated patients [2]. A total of 95.5% ( $n=64$ ) of *A. baumannii* were classified as XDR, the other 4.5% ( $n=3$ ) were sensitive to all antimicrobials evaluated. WERARAK, KIRATISIN and THAMLIKITKUL in 2010, reported in their study that *A. baumannii* was the most common isolated pathogen in VAP patients and 92.3% of them were MDR or PDR. In our study, we obtained only PDR *K. pneumoniae* ( $n=4$ , 11.8%). BOZORGMEHR, BAHRANI, and FATEMI in 2017, reported that 33.3% of VAP cases were caused by PDR strains and 17.5% by XDR strains, with a prevalence of *A. baumannii* and *K. pneumoniae* isolates. We also detected a prevalence of XDR isolates of *K. pneumoniae* ( $n=21$ , 61.8%). *P. aeruginosa* presented the same proportion of XDR and sensitive strains ( $n=11$ , 44.0%). *S. aureus* presented similar proportions of sensitivity ( $n=13$ , 37.1%) with MDR and XDR (both with  $n=11$ , 31.4%). Our results emphasize the correct use of antibiotics in the treatment of VAP. Previous and empirical treatments can lead to the emergence of resistance (MDR, XDR or PDR). For this reason, it is important to

be alert to the risk factors for VAP, and to the criteria for the implementation of preventive drugs. It is also important to know prevention and treatment protocols in order to reduce VAP mortality [2,8,14].

In conclusion, VAP is a major problem in hospitalized patients at the University Hospital of Londrina. Age and trauma were significant risk factors in this study. The most common patterns were from XDR organisms, especially *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, and *S. aureus*. The knowledge of epidemiological and microbiological data from patients with VAP assist in the identification, prevention, and control of healthcare-related infections by multiresistant microorganisms.

## REFERENCES

1. Moghaddam OM, Lahiji MN, Talebi-Taher M, Mahmoodiyeh B. Effect of inhaled colistin on the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant acinetobacter. Tanaffos [Internet] 2019;18:66–73. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002279025>
2. Patil H V., Patil VC. Incidence, bacteriology, and clinical outcome of ventilator-associated pneumonia at tertiary care hospital. J. Nat. Sci. Biol. Med. 2017;8:46–55.
3. Kabak E, Hudcova J, Magyarics Z, Stulik L, Goggin M, Szijártó V, et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. BMC Infect. Dis. 2019;19:1–13.
4. Rafiei H, Rahimi S, Shafaei M, Ommatmohammadi M. Emergency nurses' knowledge about ventilator-associated pneumonia. Int. Emerg. Nurs. [Internet] 2019;100783. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2019.06.006>
5. Park DR. The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. Respir. Care 2005;50:742–65.
6. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde [Internet]. 2017. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Critérios+Diagnósticos+de+Infecção+Relacionada+à+Assistência+à+Saúde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin. Microbiol. Infect. [Internet] 2012;18:268–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
8. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. Indian J. Crit. Care Med. 2011;15:96–101.
9. Werarak P, Waiwarawut J, Tharavichitkul P, Pothirat C, Rungruanghiranya S, Geater SL, et al. Acinetobacter baumannii nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand. J. Med. Assoc. Thai. 2012;95 Suppl 2:23–33.

10. Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38:311–25.
11. Erdem H, Cag Y, Gencer S, Uysal S, Karakurt Z, Harman R, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter*: results of prospective and multicenter ID-IRI study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019;
12. Blot S, Kouleenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-Associated pneumonia in middle-Aged, Old, and very old critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2014;42:601–9.
13. Bowton DL, Duncan Hite R, Shayn Martin R, Sherertz R. The impact of hospital-wide use of a tapered-cuff endotracheal tube on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care* 2013;58:1582–7.
14. Bozorgmehr R, Bahrani V, Fatemi A. Ventilator-Associated Pneumonia and Its Responsible Germs; an Epidemiological Study. *Emerg. (Tehran, Iran)* [Internet] 2017;5:e26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286833> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5325895>
15. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1–7.
16. Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: Etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *J. Med. Assoc. Thail.* 2010;93:126–38.

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO:** Possui graduação em Ciências Médicas e Biológicas com especialização na modalidade Médica em Análises Clínicas/Microbiologia pela Universidade do Estado de Mato Grosso e Universidade Candido Mendes RJ, respectivamente (em andamento). É especialista em Genética Médica e Biologia Molecular. 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 (UFG). Tem Pós-Doutorado em Genética Molecular com habilitação em Genética Médica e Aconselhamento Genético. O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde da UEG (2015), com concentração em Genômica, Proteômica e Bioinformática 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. Possui ampla experiência nas áreas de Genética médica, humana e molecular, atuando principalmente com os seguintes temas: Genética Médica, Aconselhamento Genético, interpretação de painéis genéticos, Engenharia Genética e interação Patógeno-Hospedeiro.

O Dr. Neto é 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, além de atuar como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atualmente participa de dois conselhos editoriais e como revisor de cinco revistas científicas com abrangência internacional. Na linha da educação e formação de recursos humanos, em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão, atuando como Professor Doutor de Habilidades Profissionais: Bioestatística Médica e Metodologia de Pesquisa e Tutoria: Abrangência das Ações de Saúde (SUS e Epidemiologia), Mecanismos de Agressão e Defesa (Patologia, Imunologia, Microbiologia e Parasitologia), Funções Biológicas (Fisiologia Humana), Metabolismo (Bioquímica Médica), Concepção e Formação do Ser Humano (Embriologia Clínica), Introdução ao Estudo da Medicina na Faculdade de Medicina Alfredo Nasser, UniAnhanguera, Associação de Educação e Cultura de Goiânia – Faculdade Padrão, Universidade Estadual de Goiás e Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Como docente junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás desenvolve pesquisas aprovadas junto ao CNPq. Palestrante nacional e internacional o doutor conta com diversos projetos de pesquisa, 174 livros

organizados, 37 produções técnicas, uma patente nacional, 15 premiações e 51 capítulos de livros. Na Pós-graduação Lato Sensu implementou e foi coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos, e atualmente coordena a especialização em Genética Médica, diagnóstico clínico e prescrição assim como a especialização em Medicina Personalizada aplicada no Instituto de Ensino em Saúde e Educação. Na área clínica o doutor tem atuado no campo da Medicina de precisão e aconselhamento genético, desenvolvendo estudos relativos à área com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**A**

Adesão 21, 22, 23, 28, 30, 52, 55, 56, 58, 66, 70, 95, 153, 155, 158, 160

Adolescente 63

Algia 119

Alojamento conjunto 1

Alzheimer 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40

Amamentação 1, 2, 3, 4, 5, 7, 150

Artralgia 65, 66, 74, 75

Artrite 65, 66, 69, 74, 75

ATP 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124

**B**

Bacteriology 163, 164, 173

Bloqueadores neuromusculares 135, 136, 137

**C**

Casos clínicos 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50

Cetamina 76, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89

Complicações 3, 4, 22, 28, 30, 92, 93, 94, 95, 98, 106, 107, 109, 131, 141, 152

Criança 3, 5, 63, 160

**D**

Demência 7, 9, 17, 33, 35, 36, 39

Dengue 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161

Depressão 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89

Desistência ao tratamento 76

Diagnóstico 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 42, 47, 48, 56, 57, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 74, 75, 85, 95, 113, 115, 116, 117, 121, 148, 149, 151, 152, 159, 160

Diagnóstico precoce 22, 29, 56, 57, 63, 64, 95, 113, 116, 151

Disbiose 6, 7, 8, 12, 14, 15, 16, 19

Doença celíaca 63, 64, 66, 68, 69, 71, 72, 73

Doença rara 74, 75

Doenças transmissíveis 22

**G**

Gestante 29, 51, 54

Glaucoma 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 124

Gravidez 29, 52, 53, 55, 58, 147, 148, 150

**H**

Hemorragia pós-parto 3, 147, 148, 150

Hipopituitarismo 147, 148, 150

**I**

Intensive care unit 164, 172

Intubação 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 146

Investigación 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50

**L**

Leite materno 1, 4, 53

**M**

Maternidades 1, 2

Medicina 6, 30, 32, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 63, 66, 74, 92, 97, 110, 118, 135, 153, 160, 175, 176

Microbiota intestinal 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

Mortalidade neonatal 1, 5, 51, 52, 53, 56, 58, 59

**N**

Necrose pituitária 147, 148, 150

**P**

Parada cardiorrespiratória 106, 107, 108, 110

Pediatras 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71

Pediatria 63, 65, 66, 67, 71, 72, 98, 153

Perfil epidemiológico 24, 25, 26, 112, 116, 117

Persistência do canal arterial 97, 98, 99, 100, 102, 103

Prevenção 18, 19, 21, 23, 28, 29, 30, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 83, 121, 125, 126, 130, 132, 133, 149, 151, 152, 153, 154, 157

Purinas 119, 120

**R**

Raquianestesia 106, 107, 108, 109, 110



Revascularização 125, 129, 130, 131, 132, 133

Rivaroxabana 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134

Rocurônio 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 146

## S

Sífilis 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31

Sífilis congênita 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31

Síndrome de Sheehan 147, 148, 149, 150, 151, 152

Sorologia 65, 67, 154, 158

Streptococcus b 51, 52, 54

## T

Testes sorológicos 66, 154, 158

Tratamento 6, 10, 12, 13, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 62, 70, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 109, 113, 119, 120, 122, 125, 129, 130, 141, 146, 148, 149, 151, 152

Tratamento adjuvante 119

## V

Vacinas contra dengue 154

Ventilator-associated pneumonia 162, 163, 164, 165, 167, 170, 171, 173, 174

Vínculo materno-fetal 1

JORNADA MÉDICA:

# ciência e tecnologia

em busca da  
qualidade de vida

---

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 @atenaeditora

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](http://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

JORNADA MÉDICA:  
**ciência e**  
**tecnologia**  
em busca da  
qualidade de vida

---

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 @atenaeditora

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](http://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)