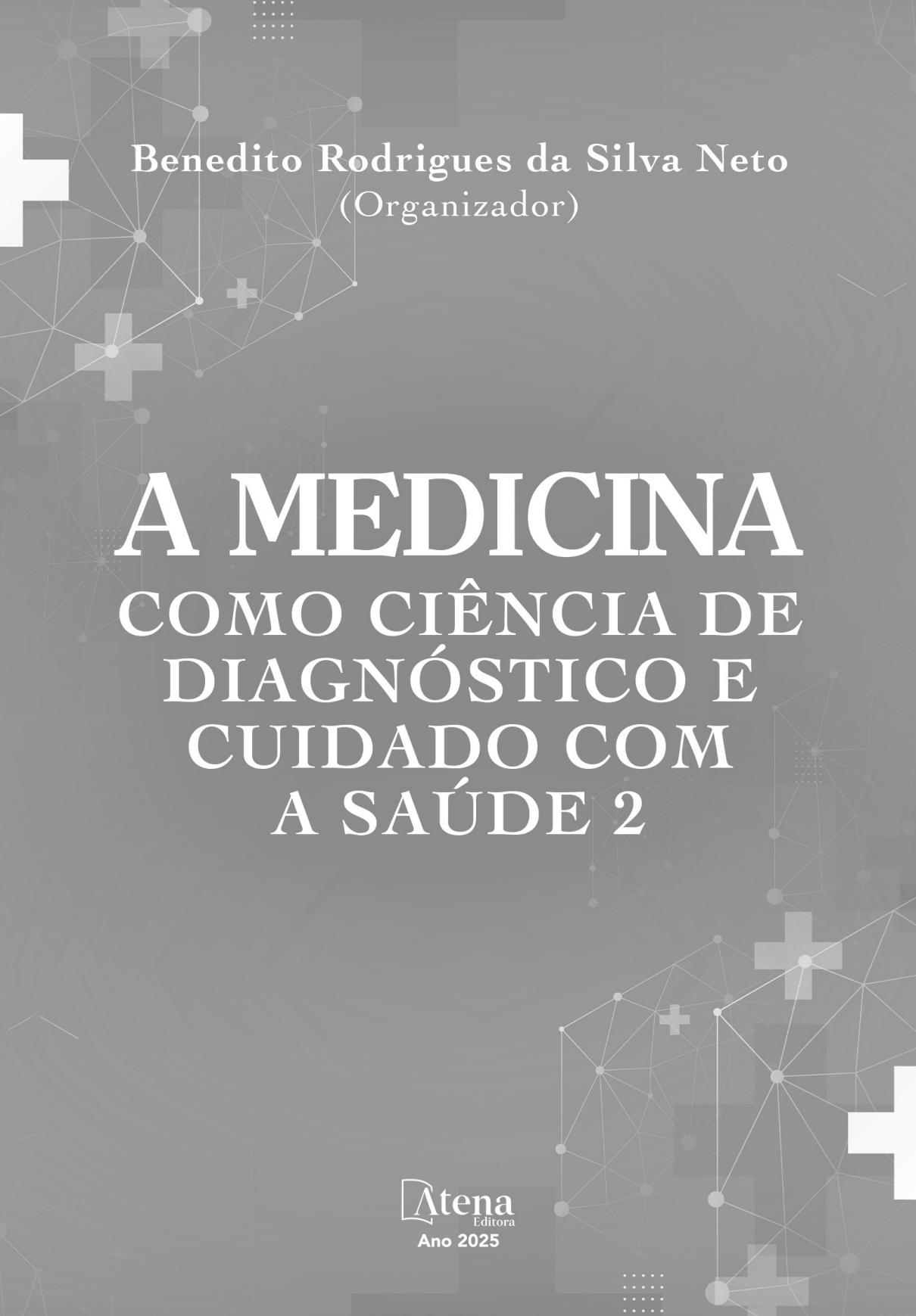


Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 2

 **Atena**
Editora
Ano 2025



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 2

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2025 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2025 O autor

Copyright da edição © 2025 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelo autor.

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

Os manuscritos nacionais foram previamente submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial desta editora, enquanto os manuscritos internacionais foram avaliados por pares externos. Ambos foram aprovados para 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

Prof^a Dr^a Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

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

Prof. Dr. Cirênia de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Prof^a Dr^a. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

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

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

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

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

Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

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

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

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

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

Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

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

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

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

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

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

Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

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

Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá

Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

A medicina como ciência de diagnóstico e cuidado com a saúde 2

Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Revisão: Os autores

Diagramação: Thamires Camili Gayde

Correção: Yaiddy Paola Martinez

Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 A medicina como ciência de diagnóstico e cuidado com a saúde 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-3335-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.354252304>

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

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, 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 da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza 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 da obra publicada, 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. A editora pode disponibilizar a obra em seu site ou aplicativo, e o autor também pode fazê-lo por seus próprios meios. Este direito se aplica apenas nos casos em que a obra não estiver sendo comercializada por meio de livrarias, distribuidores ou plataformas parceiras. Quando a obra for comercializada, o repasse dos direitos autorais ao autor será de 30% do valor da capa de cada exemplar vendido; 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. Em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), a editora não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como quaisquer outros dados dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A ciência é definida como todo conhecimento que é sistemático, se baseia em um método organizado e que pode ser alcançado por meio de pesquisas. Nesse contexto a produção científica da área médica voltada ao campo do diagnóstico tem sido capaz de abrir novas fronteiras do conhecimento. A evolução tecnológica também abriu várias vertentes dentro da saúde, dentre elas a biotecnologia voltada para o diagnóstico, evoluindo equipamentos, kits, metodologias, além de todo avanço dentro do aspecto das inovações moleculares.

A ciência do diagnóstico e cuidado, estão presentes nas universidades, nas bancadas de laboratórios, nos protocolos hospitalares e nas nossas rotinas. A grande importância dos investimentos em pesquisa e ciência básica tem como um dos fundamentos a produção científica baseada no esforço comum de docentes e pesquisadores da área da saúde, que tem sido capaz de abrir novas fronteiras do conhecimento, gerando valor e também qualidade de vida.

Nossa nova proposta literária, aqui apresentada, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, a observação eficaz da medicina diagnóstica que propiciem o avanço na busca por saúde e consequentemente cuidado da saúde da população.

Tenham todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

CAPÍTULO 1 1

IMPACTO CLÍNICO E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *Enterococcus* spp. SENSÍVEIS À VANCOMICINA EM UM HOSPITAL DE LONDRINA/PR

Felipe Daniel Diniz dos Santos
Stefani Lino Cardim
Deisy Mara Lima de Oliveira
Júlia Franco Mariano
Alanis Cassamassimo Cardoso
Anna Paula Silva Olak
Matheus Hideki Fernandes Arakawa
Edvaldo Rodrigues de Oliveira Júnior
Felipe Crepaldi Duarte
Tiago Danelli
Sueli Fumie Yamada-Ogatta
Márcia Regina Eches Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523041>

CAPÍTULO 2 12

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE *Serratia marcescens* NAS UNIDADES NEONATAIS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Leonardo Dutra Rubim
Luís Felipe Perugini
Mayra Izabelle Canuto Schmidt
Glinys Ventura de Souza
Alanis Cassamassimo Cardoso
Maria Fernanda Astun Dionísio
Maria Júlia Moreira Onça
Mariana Eches Urbaneja Gasparotti
Joyce Sayuri Yamada Leoncio
Luciene Yukari Morita
Rafaela Satomi Yuyama Rodrigues
Eliana Carolina Vespero
Márcia Regina Eches Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523042>

CAPÍTULO 3 20

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS E O USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA - REVISÃO

Erica Freire de Vasconcelos Pereira
Cristiane Munaretto Ferreira
Dario César Brum Arguello
Vanessa Marcon de Oliveira
Vanessa Terezinha Gubert

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523043>

CAPÍTULO 4	36
PESQUISA CLÍNICA SOBRE USO LOCAL DE INSULINA EM FERIDAS DE PACIENTES DIABÉTICOS: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DE INTERCÂMBIO	
Leonardo Suhre Cadore	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523044	
CAPÍTULO 5	39
A ASSOCIAÇÃO ENTRE A TRICOTILOMANIA E OS DISTÚRBIOS PSQUIATRÍCOS EM ADULTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA	
Letícia Mara Bellato	
Marcos Antônio Mendonça	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523045	
CAPÍTULO 6	49
DIABETIC RETINOPATHY AND ASSOCIATED FACTORS IN ELDERLY CARE IN A SPECIALIZED CENTER IN NORTHEAST BRAZIL	
Carina Bandeira Bezerra	
Maria Vieira de Lima Saintrain	
Beatriz Vieira Cavalcante	
Letícia Macedo Lucena	
Tulio Veras Veloso	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523046	
CAPÍTULO 7	62
CIRURGIA METABÓLICA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2	
Carolina Sena Vieira	
João Pedro Tomich	
Kevin Aksacki	
Vinicius Alves Sampaio	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523047	
CAPÍTULO 8	75
DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: UMA ABORDAGEM MULTIDISSIPLINAR E CIENTÍFICA	
Letícia de Andrade Marques	
Hélcio Serpa Figueiredo Júnior	
Gabriel Silva Esteves	
Cindy Chagas dos Santos	
Flávio Vianna Deister Machado	
Laura De Rose	
Rafael Brandão Pinheiro	
Virgílio Dantas Secchin	
Luana Gomes Dias Pimentel	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523048	

CAPÍTULO 9 85**AVALIAÇÃO NA ALOCAÇÃO EM REJEITO RADIOATIVO NA ÁREA DE MEDICINA NUCLEAR**

Leandro Maciel Alves do Nascimento

Idrissa Deme

Luciana Ferreira Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3542523049>**CAPÍTULO 10 104****SOROPREVALENCIA DA DOENÇA DE CHAGAS E O NÍVEL DE CONHECIMENTO SOBRE A DOENÇA ENTRE TRABALHADORES RURAIS DE SERRANÓPOLIS, GOIÁS**

Letícia Ferreira Torrente

Josemar Ferreira Guedes Neto

Vanessa Oliveira Lopes de Moura

Vanessa Bridi

Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira

Liliane da Rocha Siriano

Ludimila Paula Vaz Cardoso

Hanstter Hallison Alves Rezende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230410>**CAPÍTULO 11 114****AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS DE *Echinodorus macrophyllus* NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE EXPERIMENTAL**

Yasmim Mesquita Breunig

Vanessa Bridi

Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira

Mônica Rodrigues Ferreira Machado

Débora Pereira Gomes do Prado

Ludimila Paula Vaz Cardoso

Nadya da Silva Castro Ragagnin

Hanstter Hallison Alves Rezende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230411>**CAPÍTULO 12 127****A IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLOS DE REABILITAÇÃO CARDÍACA, DAS COMPLICAÇÕES AO CUSTO-BENEFÍCIO**

Isabelle Coelho da Silva

Anna Paula Nascimento Sousa

Larissa Cristini Barbosa Pinheiro

Rafaela Pinto Borges

Aila Ferreira Gurjão

Lohana Lislei Conceição Mendes

Juliana Fonseca Ferreira

Patricia Vitoria de Souza Maciel

Iasmin Fonseca Lisboa

Taysse Nicole da Silva Cohen

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230412>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 13.....	138
IMPACTO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL E NO METABOLISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Lucas Rezende de Sousa	
Pedro Henrique da Silva Martins Cardoso	
Tales Furtado de Almeida Santos	
Alisson Bonoto Calil	
Victor Datrino Barbosa	
Vinicius Sousa Dias	
Fabio Jorge Neubaner Kistenmacker	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230413	
CAPÍTULO 14.....	151
ANÁLISE DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE <i>Staphylococcus aureus</i> DE ORIGEM HOSPITALAR, DO PERÍODO DE 2010 A 2023	
Julia Franco Mariano	
Alanis Cassamassimo Cardoso	
Luana Vilella de Freitas	
Aline Aparecida Bartiniski	
Deisy Mara Lima de Oliveira Aurora	
Maria Fernanda Astun Dionísio	
Alexandre Casonatto	
Jaqueline Dario Capobiango	
Felipe Crepaldi Duarte	
Gerusa Luciana Gomes Magalhães	
Eliana Carolina Vespero	
Márcia Regina Eches Perugini	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230414	
CAPÍTULO 15.....	159
CÂNCER DE BOCA: CIRURGIA MULTIDISCIPLINAR PARA REMOÇÃO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE INVASOR COMPROMETENDO REBORDO ALVEOLAR, OSSO DA MANDÍBULA E NERVO INTRAMANDIBULAR – RELATO DE CASO	
Júlia Malatesta Pereira	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.35425230415	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	161
ÍNDICE REMISSIVO	163

CAPÍTULO 1

IMPACTO CLÍNICO E PERfil EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *Enterococcus* spp. SENSÍVEIS À VANCOMICINA EM UM HOSPITAL DE LONDRINA/PR

Data de submissão: 01/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Felipe Daniel Diniz dos Santos

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

Anna Paula Silva Olak

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3490047519761169>

Stefani Lino Cardim

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/6650418160269686>

Matheus Hideki Fernandes Arakawa

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/4020124018543259>

Deisy Mara Lima de Oliveira

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3240041258472208>

Edvaldo Rodrigues de Oliveira Júnior

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3987522576002635>

Júlia Franco Mariano

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/9794509208238222>

Felipe Crepaldi Duarte

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

Alanis Cassamassimo Cardoso

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/2190929220658463>

Tiago Danelli

Universidade Estadual de Londrina,

Departamento de Patologia, Análises

Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná

<http://lattes.cnpq.br/4587719358362310>

Sueli Fumie Yamada-Ogatta

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Microbiologia, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1783272660304122>

Márcia Regina Eches Perugini

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0396629445823469>

RESUMO: *Enterococcus* spp. são cocos gram-positivo em cadeia, anaeróbios facultativos e residentes comensais da microbiota intestinal, entretanto possuem a capacidade de causar infecções, principalmente em pacientes imunodeprimidos. As espécies de *Enterococcus* mais comuns, em seres humanos, são *Enterococcus faecalis* (Efc) e o *Enterococcus faecium* (Efm). Na década de 1980 começaram a surgir os primeiros relatos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), e com seu aumento, *Enterococcus* sensíveis a vancomicina (VSE) perderam sua relevância. Entretanto, há estudos recentes que evidenciam desfechos dos VSE tão impactantes quanto os dos VRE, evidenciando sua importância. O presente trabalho busca elucidar o impacto clínico causado por Efc e Efm sensíveis a vancomicina (VSEfc e VSEfm) nos pacientes em um hospital terciário do sul do Brasil. Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo realizado no Hospital Universitário da cidade de Londrina/PR. A amostra abrange todos os pacientes admitidos de agosto de 2022 a agosto de 2023 que apresentaram hemocultura ou urocultura positiva para VSEfc ou VSfm. A população de estudo contou com 52 pacientes, com 53,85% dos pacientes sendo do sexo masculino. A mediana de idade foi de 66,5 anos e as comorbidades mais prevalentes foram as relacionadas aos sistemas cardiovascular (61,54%) e renal (34,62%). Quanto ao tempo de internação, 25% dos pacientes ficaram internados de um a 14 dias enquanto 75% ficaram internados 15 dias ou mais. A maioria das espécies identificadas era de Efc (51,92%) e as infecções por urina foram mais relacionadas ao Efm (76,19% das uroculturas) e as sanguíneas com Efc (70,97% das hemoculturas). Houve uso prévio de ventilação mecânica (VM) em 63,46% dos pacientes e de hemodiálise em 55,77%. Verificou-se que 81,82% dos pacientes que necessitaram de VM adquiriram o *Enterococcus* por IRAS e 18,18% eram infecções comunitárias. Entre os pacientes que permaneceram internados por 15 dias ou mais, 61,54% infectados por Efc. Verificou-se que 61,54% da amostra foi a óbito. Foi considerado sucesso terapêutico quanto ao tratamento do *Enterococcus* em 67,31% dos pacientes, que apresentaram cultura negativa subsequente para em amostra do mesmo sítio de infecção. Entre os pacientes com desfecho de óbito sem sucesso terapêutico, 75% eram do sexo masculino e 62,5% possuíam 70 anos ou mais. O presente estudo evidenciou que VSEfc foi mais relacionado a infecções sanguíneas e a um maior tempo de internação e VSEfm foi mais relacionado a infecções urinárias. Os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Quanto ao óbito como desfecho na população geral, este foi mais relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

PALAVRAS-CHAVE: *Enterococcus*; Infecção hospitalar; Indicadores de morbimortalidade

CLINICAL IMPACT AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF INFECTIONS CAUSED BY Enterococcus spp. SENSITIVE TO VANCOMICIN IN HOSPITAL IN LONDRINA/PR

ABSTRACT: *Enterococcus* spp. They are gram-positive chain cocci, facultative anaerobes and commensal residents of the intestinal microbiota, however they have the ability to cause infections, especially in immunocompromised patients. The most common *Enterococcus* species in humans are *Enterococcus faecalis* (Efc) and *Enterococcus faecium* (Efm). In the 1980s, the first reports of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) began to appear, and with their increase, vancomycin-sensitive *Enterococcus* (VSE) lost their relevance. However, there are recent studies that show VSE outcomes that are as impactful as those of VRE, highlighting their importance. The present work seeks to elucidate the clinical impact caused by vancomycin-sensitive Efc and Efm (VSEfc and VSEfm) on patients in a tertiary hospital in southern Brazil. This is a retrospective longitudinal study carried out at the University Hospital in the city of Londrina/PR. The sample covers all patients admitted from August 2022 to August 2023 who presented a positive blood culture or urine culture for VSEfc or VSfm. The study population included 52 patients, with 53.85% of patients being male. The median age was 66.5 years and the most prevalent comorbidities were those related to the cardiovascular (61.54%) and renal (34.62%) systems. Regarding length of stay, 25% of patients were hospitalized for one to 14 days while 75% were hospitalized for 15 days or more. The majority of species identified were Efc (51.92%) and urine infections were more related to Efm (76.19% of urine cultures) and blood infections to Efc (70.97% of blood cultures). There was previous use of mechanical ventilation (MV) in 63.46% of patients and hemodialysis in 55.77%. It was found that 81.82% of patients who required MV acquired *Enterococcus* due to HAIs and 18.18% were community infections. Among patients who remained hospitalized for 15 days or more, 61.54% were infected by Efc. It was found that 61.54% of the sample died. Therapeutic success in the treatment of *Enterococcus* was considered in 67.31% of patients, who presented a subsequent negative culture for a sample from the same site of infection. Among patients with death without therapeutic success, 75% were male and 62.5% were 70 years old or older. Conclusion: The present study showed that VSEfc was more related to blood infections and longer hospital stays and VSEfm was more related to urinary infections. Deaths without therapeutic success were associated with males and patients aged 70 or over. Regarding death as an outcome in the general population, this was more related to male patients, aged 60 years or older and to previous use of CVC, HD and/or MV.

KEYWORDS: *Enterococcus*; hospital infection; morbidity and mortality indicators.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são infecções adquiridas pelos pacientes, decorrentes da sua estadia ou de procedimentos realizados no hospital, não sendo presentes no momento da admissão no serviço de saúde. Cerca de 3 a 15% dos pacientes hospitalizados no Brasil desenvolvem IRAS (Rhoden, 2021) e a sua ocorrência acarreta danos ao paciente, maior necessidade de uso de medicamentos, aumento dos custos da internação e piores prognósticos. Os desfechos são ainda piores quando o microrganismo envolvido é uma bactéria multirresistente (BMR), responsáveis por cerca de 700.000 mortes durante o ano, número que pode subir para 10 milhões em 2050 se não houver intervenção para mitigar esse crescimento (Loyola-Cruz, 2023).

O *Enterococcus* spp. é um coco gram-positivo em cadeia, anaeróbio-facultativo residente comensal da microbiota intestinal (García-Solache, 2019). Possuem uma capacidade intrínseca de resistência bacteriana a cefalosporinas e aminoglicosídeos (Cantón, 2013), além de serem capazes de adquirir novos genes de resistência, favorecendo seu estabelecimento em ambientes hospitalares (Rubinstein, 2013). Assim sendo, é uma das principais causas de IRAS, acarretando principalmente infecções em trato urinário, bacteremia, endocardite, infecção de sítio cirúrgico, abdômen, pele e partes moles e infecções associadas a dispositivos invasivos. Os mais comuns nos humanos são *E. faecalis*, mais virulento, e *E. faecium*, que possui maior capacidade de resistência aos antibióticos (García-Solache, 2019).

Na década de 1980 começaram a surgir os *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), sendo que hoje essas cepas representam cerca de 80-90% dos *E. faecium* e 5-10% dos *E. faecalis* (Cantón, 2013). São fatores de risco para a colonização por VRE o uso de antibióticos durante a admissão, procedimentos cirúrgicos e pacientes dialíticos, imunossuprimidos e com malignidade hematológica (Reys, 2016; Sakka, 2007). A prevalência de VRE entre os *Enterococcus* spp. varia de 10-35%, sendo que estudos mostraram que as cepas resistentes podiam aumentar em cerca de duas vezes os índices de morbimortalidade (Cantón, 2013) (Reys, 2016), podendo elevar aumentar em cerca de 2,5 a mortalidade (Diaz-Granados, 2005).

Devido à grande disseminação pelos VRE pelo mundo, bem como de diversos outros microrganismos com multi-resistência a drogas, muitas pesquisas foram desenvolvidas para entender suas características e impactos clínicos. Foi então considerado prioritário o estudo desses patógenos a fim de se elucidar as melhores maneiras para o seu combate, diminuindo a disseminação e morbimortalidade causada por eles. Com isso tem se desenvolvido diversas políticas para o controle de infecções e atenuação dos impactos clínicos das bactérias multirresistentes (Rice, 2008).

Dante desse cenário, os microrganismos sensíveis como os *Enterococcus* sensíveis a vancomicina (VSE) acabaram sendo de certa forma esquecidos e menos estudados, com poucas pesquisas sendo elaboradas sobre esse tema (Hansen, 2023). Entretanto, há estudos que evidenciam que os VSE possuem impactos semelhantes aos VRE, sendo igualmente capazes de acarretar bacteremia, infecções do trato urinário e sepse. Em uma pesquisa realizada na Dinamarca por Bager et al. foi encontrado que não houve diferença na mortalidade entre os VSE e VRE (Bager, 2024). Assim sendo, os impactos causados pelos VRE podem ser vistos como apenas uma fração de problema maior, sendo necessário o estudo de microrganismos que ainda não apresentam um perfil de resistência significativo, mas que também apresentam altos índices de morbimortalidade (Hansen, 2023).

Considerando que a prevalência e índices de morbimortalidade variam conforme a epidemiologia local e as características hospitalares e que ainda não se possui clareza quanto ao atual impacto dos VSE, é de extrema importância compreender a atual realidade desse microrganismo em um hospital do sul do Brasil vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Com isso, será possível melhorar o atendimento ao paciente e reforçar os programas de manejo antimicrobiano, permitindo o uso racional de antibióticos e o controle eficaz da infecção.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento

Estudo retrospectivo, transversal e observacional.

Local do estudo

Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL). Este é um hospital escola, terciário, e um centro de referência para cuidados de saúde no norte do Paraná e região. Vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), conta com 400 leitos, que servem exclusivamente ao atendimento público.

Amostra

Amostragem de conveniência de todos os pacientes admitidos no HU/UEL de forma consecutiva no período de agosto de 2022 a agosto de 2023.

Critérios de seleção

- Inclusão: Todos os pacientes com hemocultura ou urocultura positiva para *E. faecium* ou *E. faecalis* sensíveis.
- Exclusão: Pacientes com dados incompletos no prontuário.

Coleta de dados

Os dados coletados dos pacientes serão: idade, sexo, data de internação no hospital, data de alta do hospital, presença de comorbidades e desfecho hospitalar.

Dados diários durante internação: uso de antimicrobianos, uso de cateter venoso central, ventilação mecânica, sonda vesical de demora e necessidade de hemodiálise;

Dados microbiológicos: amostras biológicas (culturas) clínicas de rotina; culturas de vigilância.

A fonte utilizada para a coleta de dados será o prontuário do paciente. Os pacientes serão acompanhados até o desfecho final, considerado estado vital na saída do hospital.

Análise estatística

Variáveis contínuas serão expressas como média e desvio padrão (para o caso de distribuição gaussiana) e como mediana e interquartis (se distribuição não gaussiana). As variáveis categóricas expressas como proporção. O teste t de Student, ou equivalente não paramétrico (Mann-Whitney) quando com distribuição não gaussiana, será usado para a comparação das variáveis contínuas. As variáveis categóricas serão comparadas usando o teste de Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher conforme indicado. O nível de significância utilizado de 5% e as análises realizadas utilizando-se o programa MedCalc para Windows.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 28316819.0.0000.5231.

RESULTADOS

A população de estudo contou com 52 pacientes que apresentaram cultura de sangue ou urina positivas para VSEfc ou VSEfm, de agosto de 2022 a agosto de 2023. Verificou-se que 53,85% dos pacientes eram do sexo masculino e 46,15% do sexo feminino. A mediana de idade foi de 66,5 anos, sendo de 63 para os homens e 68 para as mulheres. Pacientes idosos formaram a maioria da amostra estudada, com 67,31% apresentando 60 anos ou mais e 40,38% com 70 anos ou mais.

As comorbidades mais prevalentes foram as relacionadas aos sistemas cardiovascular (61,54%), renal (34,62%) e neurológico (28,85%). Quanto ao tempo de internação, a maioria dos pacientes apresentaram internação prolongada, sendo que 25% dos pacientes ficaram internados de um a 14 dias enquanto 75% ficaram internados 15 dias ou mais. O intervalo que internação com a maior parcela da população do estudo foi a de 31 a 60 dias (28,85%). Quanto os procedimentos invasivos pré-infecção, foi necessário o uso de sonda vesical de demora (SVD) em 92,31% dos pacientes, cateter venoso central (CVC) em 82,69%, ventilação mecânica (VM) em 63,46% e hemodiálise (HD) em 55,77%.

A maioria das infecções foram da corrente sanguínea (59,62%), com 40,38% sendo infecções urinárias. A maior parte das espécies identificadas era de Efc (51,92%) seguida por Efm (48,08%). As infecções por urina foram mais relacionadas ao Efm (76,19% das uroculturas) e as sanguíneas com Efc (70,97% das hemoculturas). Dos pacientes avaliados, em 71,15% a origem do *Enterococcus* foi através de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e em 28,85% a origem foi comunitária. Quanto ao desfecho dos pacientes, verificou-se que 61,54% foram a óbito enquanto 38,46% receberam alta hospitalar. Foi considerado sucesso terapêutico quanto ao tratamento do *Enterococcus* em 67,31% dos pacientes, que apresentaram cultura negativa subsequente em amostra do mesmo sítio de infecção, com 32,69% vindo a óbito sem sucesso terapêutico.

As análises estatísticas com $p<0,5$ evidenciaram que as infecções sanguíneas foram mais relacionadas ao Efc (RR 2,98), com esta espécie sendo também relacionada a internação de 15 dias ou mais (RR 1,48). Além do mais, a necessidade de VM foi mais relacionada as infecções por IRAS do que por patógenos comunitários (RR 1,82). O sexo masculino apresentou maior propensão tanto para o óbito relacionado a população geral (RR 1,88) quanto para o óbito sem sucesso terapêutico (RR 2,57). A idade avançada também apresentou maior risco para fatalidade, com significância estatística a partir de 60 ano ou mais para óbito relacionado a população geral (RR 2,10) e a partir de 70 anos ou mais para óbito sem sucesso terapêutico (RR 2,46). Os procedimentos invasivos prévios a infecção relacionada ao desfecho desfavorável foram o CVC (RR 6,48), a HD (RR 2,83) e a VM (RR 3,1).

CARACTERÍSTICAS	VSE (N = 52)
Idade (mediana)	66,5
Masculino	63
Feminino	68
Sexo (%)	
Masculino	53,85
Feminino	46,15
Tempo de internação (%)	
1 a 14 dias	25
15 a 30 dias	21,15
31 a 60 dias	28,85
>60 dias	25
Origem de infecção (%)	
IRAS	71,15
Comunitária	28,85
Sítio de infecção	
Urina	40,38
Sangue	59,62

Espécie (%)	
E. faecium	48,08
E. faecalis	51,92
Comorbidades (%)	
Cardiovascular	61,54
Diabetes	25
Pulmonar	23,08
Renal	34,62
Neurológica	28,85
TGI	26,92
Uso de ATB pré-infecção (%)	84,62
Procedimentos invasivos (%)	
VM	63,46
CVC	82,69
SVD	92,31
Hemodiálise	55,77
Desfecho (%)	
Óbitos sem sucesso terapêutico	30,76

Tabela 1 – Perfil epidemiológico dos pacientes infectados por VSE no Hospital Universitário de Londrina/PR de agosto de 2022 a agosto de 2023.

Legenda: VSE = *Enterococcus* sensível à vancomicina; IRAS = infecção relacionada à assistência à saúde; TGI = trato gastrointestinal; ATB = antibiótico; VM = ventilação mecânica; CVC = cateter venoso central; SVD = sonda vesical de demora.

Fonte: o próprio autor.

DESFECHO	VARIÁVEL (PERCENTUAL)			RR
Óbito	>=60 anos (74,29%)	<60 anos (35,29%)		2,10
	Sexo masculino (78,57%)	Sexo Feminino (41,67%)		1,88
	Uso de CVC (72,09%)	Não uso de CVC (11,11%)		6,48
	Uso de VM (81,82%)	Não usou VM (26,32%)		3,10
	Hemodiálise (HD) (86,21%)	Não realizou HD (30,43%)		2,83
Óbito sem sucesso terapêutico	Sexo masculino (42,86%)	Sexo feminino (16,47%)		2,57
	>= 70 anos (47,62%)	<70 anos (19,35%)		2,46
Internação >15 dias	E. faecalis (88,89%)	E. faecium (60,00%)		1,48
Infecção da corrente sanguínea	E. faecalis (81,48%)	E. faecium (36,00%)		2,98
Necessidade de VM	IRAS (72,97%)	Infecção comunitária (40,00%)		1,82

Tabela 2 – Impactos estatisticamente significativos causados por VSE em pacientes do Hospital Universitário de Londrina/PR de agosto de 2022 à agosto de 2023.

Legenda: VSE = *Enterococcus* sensível à vancomicina; RR = risco relativo; IRAS = infecção relacionada à assistência à saúde; VM = ventilação mecânica; CVC = cateter venoso central.

Fonte: o próprio autor.

DISCUSSÃO

Este trabalho evidenciou que VSEfc foi mais relacionado a hemoculturas e a um maior tempo de internação e VSEfm foi mais relacionado às uroculturas. As IRAS estiveram mais relacionadas à necessidade de VM e os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Além do mais, o óbito como desfecho na população geral esteve relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

O achado de isolados de *E. faecium* estarem mais relacionados a infecções de corrente sanguínea vai ao encontro do que já é consolidado na literatura sobre essa espécie (García-Solache e Rice, 2019), visto sua maior associação com bacteremias e sua maior virulência, o que também pode explicar sua relação com o maior tempo de internação evidenciado nesse estudo. Além do mais, a maior capacidade de adquirir genes de resistência que o *E. faecium* apresenta pode favorecer seu estabelecimento no meio hospitalar como em pacientes com SVD, propiciando o desenvolvimento de infecções do trato urinário.

Em um estudo realizado por Cheah *et al.* (2013) em 2 hospitais terciários da Austrália observou-se predomínio ainda mais acentuado (61%) de VSEfc sobre os VSEfm. Também foi observado uma alta prevalência de pacientes que utilizaram ATB pré-infecção (69%), sendo esse número ainda maior nos pacientes com infectados por VRE. Quanto ao tempo de internação, este foi menor quando comparado ao presente estudo, com mediana de 25 dias. Além do mais, a necessidade de procedimentos invasivos também foi menor no estudo realizado na Austrália, com o uso de CVC por 51% dos pacientes e de VM por apenas 15%. Já em um estudo realizado na Dinamarca por Hansen *et al.* (2023), o uso de CVC foi semelhante ao deste estudo, estando presente em 73% dos pacientes.

A taxa de letalidade nos pacientes sem sucesso terapêutico foi semelhante à mortalidade em até 30 dias de internação em um estudo realizado na Dinamarca por Bager *et al.* (2024), onde 37% dos pacientes infectados por VSE vieram a óbito. Além do mais, Bager *et al.* (2024) e Cheah *et al.* (2013) observaram que não houve aumento significativo da mortalidade nos pacientes infectados por VRE quando comparados aos VSE. Ao contrário desse achado, duas revisões sistemáticas (Prematunge *et al.*, 2015; DiazGranados *et al.* 2005) encontraram risco aumentado para óbito por VRE, com OR de 1,8 e 2,52, respectivamente.

Em um estudo brasileiro realizado pela Silva *et al.* (2014), que comparou os impactos causados por VSE e VRE de 1998 a 2008 em um hospital escola de um município de São Paulo o período de internação dos pacientes com VRE foi compatível com o apresentado no presente estudo, com uma média de 36 dias. O risco de morte também foi maior para os pacientes com idade mais avançada. Além do mais, a proporção de pacientes que necessitaram de hemodiálise previamente a positividade para VRE foi muito semelhante ao deste estudo (50%). Já a mortalidade da população com VRE foi ligeiramente maior (75% vs 61,54%).

O presente estudo se mostra importante ao corroborar que os VSE podem apresentar impactos semelhantes aos causados por VRE, sendo constatado também que a idade avançada aumentou o risco de óbito por VSE. Além do mais, ficou claro que a necessidade de procedimentos invasivos pré-infecção é maior nos pacientes que apresentam pior desfecho clínico. Um achado deste estudo não encontrado em demais foi a relação da infecção por VSE com o sexo masculino. Apesar de sua relevância, é importante reconhecer que este estudo também apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas ao pequeno número de pacientes contemplados pela amostra. Assim sendo, pesquisas futuras podem melhor elucidar esses achados e aprimorar ainda mais nosso entendimento sobre os impactos atuais dos VSE.

CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi percebido que o VSEfc foi mais relacionado a infecções sanguíneas e a um maior tempo de internação e que o VSEfm foi mais relacionado a infecções urinárias. As IRAS estiveram mais relacionadas à necessidade de VM e os óbitos sem sucesso terapêutico foram associados ao sexo masculino e aos pacientes com 70 anos ou mais. Quanto ao óbito como desfecho na população geral, este foi mais relacionado aos pacientes do sexo masculino, idade de 60 anos ou mais e ao uso prévio de CVC, HD e/ou VM.

REFERÊNCIAS

- BAGER, P. et al. Comparison of morbidity and mortality after bloodstream infection with vancomycin-resistant versus -susceptible *Enterococcus faecium*: A nationwide cohort study in Denmark, 2010-2019. **Emerging Microbes & Infections**, v. 13, n. 1, 23 jan. 2024.
- CANTÓN, R.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Infecciones causadas por bacterias gram positivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*). **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 8, p. 543–551, out. 2013.
- CHEAH, A. A. Y. et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. E181–E189, abr. 2013.
- DA SILVA et al. Identification of temporal clusters and risk factors of bacteremia by nosocomial vancomycin-resistant enterococci. **American Journal of Infection Control**, v. 42, n. 4, p. 389–392, 1 abr. 2014.
- GARCÍA-SOLACHE, M.; RICE, L. B. The *Enterococcus*: a Model of Adaptability to Its Environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, 20 mar. 2019.
- HANSEN, S. et al. Vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* bacteraemia – hospital transmission and mortality in a Danish University Hospital. **Journal of Medical Microbiology**, v. 72, n. 7, 12 jul. 2023.
- LOYOLA-CRUZ, Miguel Ángel et al. ESKAPE and Beyond: The Burden of Coinfections in the COVID-19 Pandemic. **Pathogens**, v. 12, n. 5, p. 743, 22 maio 2023.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **World Health Organization. Health Care without Avoidable Infections. The Critical Role of Infection Prevention and Control.** 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246235/WHO-HIS-SDS-016.10-eng.pdf>.

PREMATUNGE, C. et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 1, p. 26–35, 5 out. 2015.

REYES, Katherine; BARDOSSY, Ana Cecilia; ZERVOS, Marcus. Vancomycin-Resistant Enterococci. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 953-965, dez. 2016.

RHODEN, Juliana et al. Prevalence of Nosocomial Infection Microorganisms and the Presence of Antimicrobial Multi-Resistance. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 11, n. 2, 3 ago. 2021.

RICE, LOUIS B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 8, p. 1079–1081, 15 abr. 2008.

RUBINSTEIN, Ethan; KEYNAN, Yoav. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. **Critical Care Clinics**, v. 29, n. 4, p. 841-852, out. 2013.

SAKKA, V. et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant *enterococci*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, n. 1, p. 14–21, jan. 2008.

CAPÍTULO 2

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE *Serratia marcescens* NAS UNIDADES NEONATAIS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Data de submissão: 02/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Leonardo Dutra Rubim

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6186509378529348>

Luís Felipe Perugini

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6343781897842990>

Mayra Izabelle Canuto Schmidt

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8796126601705772>

Glinys Ventura de Souza

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7162227138919488>

Alanis Cassamassimo Cardoso

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2190929220658463>

Maria Fernanda Astun Dionísio

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8243453564787518>

Maria Júlia Moreira Onça

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5851621775230952>

Mariana Eches Urbaneja Gasparotti

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5349872257203678>

Joyce Sayuri Yamada Leoncio

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2445879368661450>

Luciene Yukari Morita

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<https://lattes.cnpq.br/6570214311415828>

Rafaela Satomi Yuyama Rodrigues

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0807385982025346>

Eliana Carolina Vespero

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas, Londrina-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4592425303792522>

RESUMO: Bacilos gram-negativos são importantes causadores de infecções hospitalares, em especial, nas unidades intensivas neonatais (UTN/UCN). Vários estudos tem mostrado correlação entre infecção e colonização. *Serratia marcescens*, uma bactéria comumente relacionada a surtos nestas unidades e multirresistentes, constituem uma ameaça a esta população. O presente estudo teve por objetivo caracterizar o perfil molecular de bactérias do gênero *Serratia* na UTN do Hospital Universitário de Londrina (HUL). As amostras foram reativadas a partir de estoque e cultivadas em Caldo de Soja e Trypticaseina (TSB). Após a incubação overnight, os caldos foram subcultivados em Agar MacConkey. As colônias que se desenvolveram foram identificadas por metodologia manual padronizada por Jorgensen e colaboradores (2015) e os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizados pelo método de disco difusão, de acordo com o CLSI (2017). Foram encontradas 37 amostras positivas para *S. marcescens* multirresistentes. Destas, 4 se mostraram positivas para o gene TEM, 3 para CTX-M1, 1 para os genes CTX-M2 e CTX-M9 e 0 amostras positivas para os genes SHV e CTX-M25. O gene CTX-M8 se mostrou prevalente na população analisada, foram 22 amostras positivas. Colonização gastrointestinal, poderia desempenhar um importante papel na manutenção de surtos. Levando-se em consideração a dificuldade do tratamento e a vulnerabilidade de neonatos, a prevenção e o monitoramento contínuo dessas unidades são importantes recursos para o controle da morbimortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: *Serratia*, resistência a antimicrobianos, neonatal.

ANTIMICROBIAL-RESISTANCE OF *Serratia marcescens* IN NEONATAL UNITS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LONDRINA

ABSTRACT: Gram-negative bacilli are important causes of hospital infections, especially in neonatal intensive units (UTN/UCN). Several studies have shown a correlation between infection and colonization. *Serratia marcescens*, a bacterium commonly linked to outbreaks in these units and is multi-resistant, constitutes a threat to this population. The present study aimed to characterize the molecular profile of bacteria of the *Serratia* genus at the UTN of the Hospital Universitário de Londrina (HUL). Samples were reactivated from stock and cultured in Trypticasein Soy Broth (TSB). After overnight incubation, the broths were subcultured on MacConkey Agar. The colonies that developed were identified using manual methodology standardized by Jorgensen and collaborators (2015) and antimicrobial susceptibility tests were carried out using the disk diffusion method, in accordance with CLSI (2017). 37 samples were found positive for multidrug-resistant *S. marcescens*. Of these, 4 were positive for the TEM gene, 3 for CTX-M1, 1 for the CTX-M2 and CTX-M9 genes and 0 samples were positive for the SHV and CTX-M25 genes. The CTX-M8 gene proved to be prevalent in the population analyzed, with 22 positive samples. Gastrointestinal colonization could play an important role in maintaining outbreaks. Taking into account the difficulty of treatment and the vulnerability of newborns, prevention and continuous monitoring of these units are important resources for controlling morbidity and mortality.

KEYWORDS: *Serratia*, antimicrobial resistance, neonatal.

INTRODUÇÃO

Serratia marcescens, um bacilo gram-negativo, pertencente à família Enterobacteriaceae, que foi considerado um organismo aquático saprófito não patogênico até o final do século XX, é um agente etiológico de infecções no trato urinário (MAKI; GOLDMAN; RHAME, 1973; OKUDA et al., 1984), corrente sanguínea - incluindo endocardite (KÖRNER et al., 1994), entre outros tipos de infecções. Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) esse patógeno apresenta alto risco para os recém nascidos (RN), uma vez que o desenvolvimento imunológico dos humanos somente estará completo na infância tardia (JONES, HOLT. 2000.).

Portanto, entender aspectos epidemiológicos das Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS), assim como conhecer as características dos patógenos presentes nessas infecções, pode ajudar no tratamento e prevenção por meio de políticas públicas direcionadas à prevenção de IRAS em pacientes pediátricos. (WEINER et al., 2016).

Apesar dos estudos, o conhecimento sobre a capacidade patogênica da bactéria é limitado (SAMONIS et al., 2017). Contudo, sabe-se que a espécie se destaca por possuir elevado nível de resistência a antimicrobianos (TAVARES, 2015) e pela capacidade de persistir por longos períodos em ambientes hospitalares. Surtos por *S. marcescens* são difíceis de controlar, se disseminam rapidamente e podem acarretar consequências devastadoras em recém-nascidos, internados em UTN (URZEDO et al., 2014).

Dentre as opções farmacológicas para tratamento de infecções por *S. marcescens*, os antibióticos β -lactâmicos são fármacos que possuem ação bactericida que atuam interrompendo a formação da parede celular bacteriana. Proteínas de ligação à penicilinas (PBP, do inglês Penicillin Binging Protein) são responsáveis pela última fase do processo de formação da parede celular: a formação da ligação cruzada entre dois aminoácidos lineares alternados (N-acetilglucosamina e ácido N-acetilmurâmico). Esta ligação é responsável por formar o peptideoglicano, componente que proporciona estabilidade mecânica à parede celular bacteriana. Sua inibição pela classe dos β -lactâmicos, em decorrência da ligação covalente entre o anel β -lactâmico do fármaco e a PBP, ativam mecanismos que resultam na formação de esferoblastos e na bacteriólise rápida, causando a morte da bactéria. (BRUNTON, 2019; ZAPUN, CONTRERAS-MARTEL, VERNET, 2008)

Mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos são descritos como resultado da produção de enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) que têm a capacidade de hidrolisar cefalosporinas de alta geração e causam resistência a muitos antimicrobianos, incluindo as cefalosporinas de terceira geração, como cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima. A aquisição e transferência de genes de resistência a antibióticos dentro ou por diferentes espécies de bactérias Gram-negativas através de plasmídeos e transposons móveis são relatadas como a principal causa da produção de β -lactamases. (BRUNTON, 2019).

As primeiras enzimas β -lactamases descritas, TEM e SHV, que eram ativas contra β -lactâmicos de primeira geração, foram sucedidas pelas β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) como CTX-M, responsáveis pela resistência a grande número dos β -lactâmicos disponíveis para tratamento. (BARBATO, 2012)

No triênio dos anos de 2016 a 2018, surtos de *S. marcescens* foram identificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Universitário de Londrina (HU/UEL) no setor de UTI neonatal. Visto este aumento significante nos números de casos identificados como *S. marcescens*, o presente estudo buscou avaliar a incidência desse patógeno na unidade de UTIN, bem como a caracterização dos genes de resistência presentes nos isolados nos anos de 2016 e 2017.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal descritivo na UTN/UCI do Hospital Universitário de Londrina, um hospital terciário da Rede Sentinel e que atualmente dispõe de 333 leitos, sendo 17 destinados para recém-nascidos (RN).

Foram avaliados os resultados de culturas de *swabs* retais, realizadas no setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HU, no período de 2019. As amostras foram reativadas a partir de estoque em microtubos contendo caldo de soja e tripticaseína (TSB – *Tryptic Soya Broth*) e cultivadas. Após incubação durante 24 horas, a 35-37 °C, os caldos foram subcultivados em Agar MacConkey (MC). As colônias que se desenvolveram foram identificadas por metodologia manual padronizada por Jorgensen e colaboradores (2015). Os testes de sensibilidade a antimicrobianos foram realizados pelo método de disco-difusão, de acordo com o CLSI (*Clinical Laboratory Standards International* - 2017). A presença de ESBL foi evidenciada pelo método de disco aproximação com amoxicilina-clavulonato.

Para as amostras que tiveram crescimento, foi realizada extração do material genético por técnica de fervura e choque térmico, seguido de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para pesquisa dos genes de resistência SHV, TEM, CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 e CTX-M25. Após, a revelação da PCR foi feita por eletroforese em gel de agarose com brometo de etídio. O diagnóstico molecular foi feito com base no paper de Woodford, Fagan e Ellington (2005).

Para tanto, utilizou-se o banco de dados do Sistema de Informação AGTA Healthcare, módulo LABHOS®, do Laboratório de Análises Clínicas (LAC-HUL).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o número CAAE 154115413.4.0000.5231.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

S. marcescens é um importante bacilo gram-negativo amplamente relacionado à colonização e infecção de pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo, principalmente as neonatais. Estes pacientes não possuem suas barreiras de defesas completamente formadas, muitas vezes estão sujeitos a procedimentos invasivos, hospitalização prolongada e fazendo uso de antimicrobianos, configurando grande vulnerabilidade e alto risco. Aliado a estes fatos, essas bactérias podem apresentar mecanismos de resistência a diversos antimicrobianos, o que torna o manejo terapêutico um desafio.

No período de junho a agosto de 2019 foram reativadas e identificadas 37 amostras de *S. marcescens*. Para essas amostras foi realizado PCR para pesquisa dos genes SHV, TEM, CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 e CTX-M25.

Os genes SHV e CTX-M25 foram os menos prevalentes, nenhuma das amostras apresentou positiva. Enquanto os genes CTX-M9, CTX-M2, ambos 2,7%, CTX-M1 8,1% e TEM 12,9%. Já CTX-M8 mostrou-se o mais prevalente (59,45%).

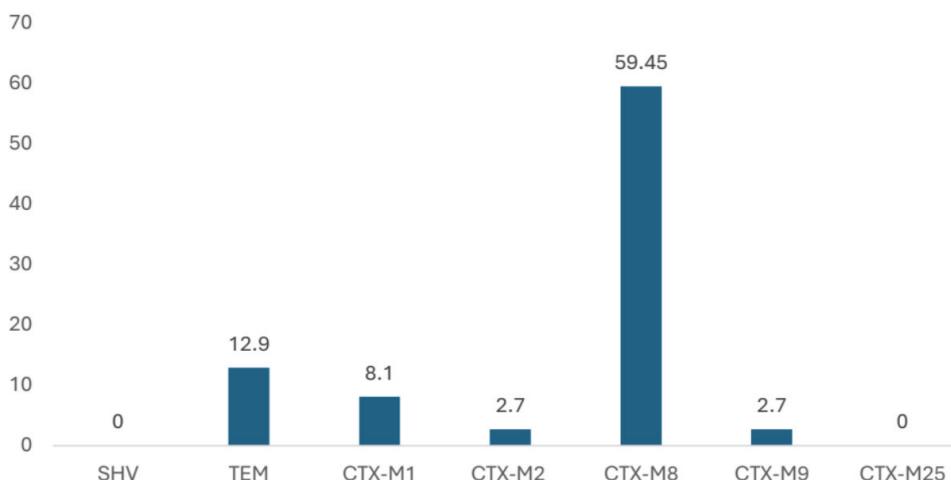


Gráfico 1: Frequência dos genes produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) de 37 isolados de *Serratia marcescens* obtidos de pacientes pediátricos no HU durante o ano 2019

Desde que foram descobertas no fim da década de 1980, as enzimas do tipo CTX-M têm se disseminado rapidamente por todos os continentes. A literatura indica que o tipo CTX-M é mais prevalente que TEM e SHV em território brasileiro, sendo que entre elas as mais frequentes são CTX-M2, CTX-M8 e CTX-M9 (SILVA; LINCOLPAN, 2012).

De maneira semelhante a outros autores, foi observado a prematuridade e baixo peso dos recém-nascidos como fator de risco para morbimortalidade por *S. marcescens*.

Nos últimos anos, *S. marcescens* tem sido frequentemente associada a surtos, principalmente em unidades neonatais. São caracterizados por sua rápida disseminação do microrganismo entre pacientes causando complicações severas e de duração variável. Em diversos estudos a fonte ambiental da bactéria nem sempre é definida, podendo estar em equipamentos hospitalares, nos próprios trabalhadores da saúde ou no ambiente. É possível que o próprio paciente aja como reservatório de infecção e a contaminação cruzada pode propagá-lo (MORILLO et al., 2016).

Não só restrito a infantos, adultos também podem agir como reservatórios. Em crianças o trato gastrointestinal é o principal sítio colonizado, já em adultos é o trato respiratório.

Uma série de contramedidas podem ser tomadas para diminuir a propagação do patógeno. Segundo Dessì e colaboradores (2009), nos meses seguintes a um surto por *S. marcescens* foram colocadas em prática uma série de normas de higiene e condutas: revisão de procedimentos de saúde que constituem risco de infecção, treinamento de funcionários para correta higienização das mãos, uso de gel antisséptico a base de álcool, melhorias na limpeza e desinfecção locais e de equipamentos, uso de instrumento médico único por paciente, identificação dos bebês colonizados e infectados, monitoração dos afetados por meio de culturas de triagem periódicas, limitação de acesso à área e transferência dos recém nascidos, com subsequente redução nas infecções graves relacionadas ao surto.

A primeira forma de tratamento nesses casos é a antibioticoterapia. A maioria das cepas de *S. marcescens* são resistentes a vários tipos de antimicrobianos, devido à presença de um tipo de plasmídeo (fator R), que carrega genes que conferem a resistência. *Serratia spp.* é intrinsecamente resistente tanto à ampicilina, quanto à amoxacilina + ácido clavulânico. Quanto a prevalência de resistência às cefalosporinas de terceira geração é de 60%. Entretanto, a sensibilidade às fluorquinolonas, aminoglicosídeos e fosfomicina é boa em geral. A amicacina é bastante usada frente a esta patógena, porém já há relatos de aumento na resistência contra gentamicina e tobramicina. A netilmicina se tornou popular na prática clínica, além de ter boa ação, é menos ototóxica que outros aminoglicosídeos (DESSÌ et al., 2009).

Para Voelz et al. (2010) já que a resistência se deve, em boa parte, à uma cefalosporinase, considera-se prudente evitar seu uso na unidade. Resistência às cefalosporinas de terceira e quarta gerações podem ser causadas pela produção de ESBLs ou pela extensa expressão de AmpC. Os carbapenêmicos são estáveis frente a essas enzimas e podem ser considerados primeira escolha para o tratamento empírico, em pacientes com sepse colonizados por *Serratia marcescens* multirresistentes.

Segundo Perotti et al. (2007), uma alternativa para controlar surto por *S. marcescens* é o uso de probióticos. Eles atuam aumentando a barreira mucosa impedindo a translocação bacteriana e seus produtos, fazendo regulação positiva da resposta imune, alterando o padrão de colonização no trato gastrointestinal, diminuindo potenciais bactérias patogênicas e aumentando a microflora desejável, assim, reduzindo a incidência de infecções em prematuros.

CONCLUSÃO

O gene CTX-M8 foi o mais prevalente entre as amostras positivas, seguido por TEM, CTX-M1, CTX-M2 e CTX-M9). SHV e CTX-M25 todos foram negativos. São necessários mais estudos para verificar a clonalidade das cepas.

REFERÊNCIAS

BONNET, R.. Growing Group of Extended-Spectrum -Lactamases: the CTX-M Enzymes. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.1-14, 23 dez. 2003. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.48.1.1-14.2004>.

CASOLARI, C. et al. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. **Journal Of Hospital Infection**, Modena, Italy, v. 61, n. 4, p.312-320, dez. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2005.03.005>.

CASOLARI et al., ***Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: two long-term multiclone outbreaks in a 10-year observational study.** NEW MICROBIOLOGICA, n. 36, p. 373-383, 2013

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement.** CLSI document M100-S27, 2017.

DESSÌ, A. et al. *Serratia marcescens*Infections and Outbreaks in Neonatal Intensive Care Units. **Journal Of Chemotherapy**, Cagliari, Italy, v. 21, n. 5, p.493-499, out. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2009.21.5.493>.

IVÁDY, B. et al. **Recurrent outbreaks of *Serratia marcescens* among neonates and infants at a pediatric department: an outbreak analysis.** Journal of Infection, v. 42, n. 5, p. 891-898, out., 2014.

JORGENSEN, J.H.; PFALLER, M.A. **Manual of Clinical Microbiology.** Eleventh Edition 2 Volume Set Hardcover, 2015.

LAGO, A.; FUENTEFRIA, S.; FUENTEFRIA, D. ***Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL.** Passo Fundo, RS. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2010.

MENEZES, E. A. et al. **Freqüência de *Serratia* spp. em Infecções Urinárias de pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia em Fortaleza.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 37, n. 1, p. 70-71, fev., 2004.

MONTAGNANI, Carlotta et al. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: crucial role of implementing hand hygiene among external consultants. **Bmc Infectious Diseases**, Florence, Italy, v. 15, n. 1, p.1-5, 13 jan. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-014-0734-6>.

MOREIRA, V.C; FREIRE, D. ***Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos.** In: Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Latu-Sensu da P UC de Goiás, 6., 2011.

MORILLO et al., **A six-month *Serratia marcescens* outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit.** Enferm Infecc Microbiol Clin. v. 34, n.10, p. 645–651, 2016.

MUMCUOGLU, Ipek et al. **Serratia marcescens bacteremia cases: A pseudo-outbreak experience.** *American Journal Of Infection Control*, Ankara, Turkey, v. 44, n. 7, p.852-853, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.01.029>.

NETO, G; MORAES, F; NETO, V; FIGUEIRÉDO, P. **Detecção de Enterobacteriaceae em superfícies de uma unidade mista de saúde no município de São Luís, Maranhão, Brasil.** RIB - Revista de Investigação Biomédica do UNICEUMA, n.2, p.77-84, 2010.

PEROTTI, G. et al. Rapid Control of Two Outbreaks of *Serratia marcescens* in a Northern Italian Neonatal Intensive Care Unit. *Journal Of Chemotherapy*, Pavia, Italy, v. 19, n. 2, p.56-60, out. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1120009x.2007.11782448>.

SILVA, Ketrin Cristina da; LINCOPAN, Nilton. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. *J Bras Patol Med Lab*, São Paulo, Brasil, v. 48, n. 2, p.91-99, abr. 2012.

TAVARES, A. R. **Infecções por *Serratia* spp. em ambiente de terapia intensiva: uma revisão integrativa.** 33 p. 2015. Monografia (Graduação) - Universidade de Brasília, Graduação em Enfermagem, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2015.

URZEDO, J.E. et al. **Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit during 16 years: 1997-2012.** Uberlândia, MG, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2014.

VOELZ, Alexander et al. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, Bonn, Germany, v. 213, n. 2, p.79-87, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.09.003>.

WOODFORD, Neil; FAGAN, Elizabeth J.; ELLINGTON, Matthew J. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum β-actamases. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, London, UK, v. 57, n. 1, p.154-155, 10 nov. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki412>.

CAPÍTULO 3

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS E O USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA - REVISÃO

Data de submissão: 05/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Erica Freire de Vasconcelos Pereira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Cristiane Munaretto Ferreira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Dario César Brum Arguello

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/7184370034427792>

Vanessa Marcon de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

RESUMO: A esclerose múltipla (EM) é uma doença progressiva e de difícil previsão, resultando em casos de incapacitação e/ou limitação física, psíquica e social. Atualmente, a tendência é tratar precocemente o paciente com terapia de alta eficácia, pois estas são benéficas no controle da atividade da doença e crucial para evitar incapacidade progressiva. O natalizumabe é um dos medicamentos altamente eficaz e é relacionado com benefícios em doença de alta atividade, apesar das observações de segurança. A escolha da terapia modificadora da doença é um desafio na prática clínica, devendo ser mais discutido, devendo avaliar fatores clínicos e radiológicos, bem como índice do JCV para um tratamento individualizado. O objetivo deste estudo é apresentar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e o uso de natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla. Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos associado as características individuais do paciente é fundamental na decisão do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla, Natalizumabe, Tratamento;

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS AND THE USE OF NATALIZUMAB IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS – REVIEW

ABSTRACT: Multiple sclerosis (MS) is a progressive disease that is difficult to predict, resulting in cases of disability and/or physical, psychological and social limitations. Currently, the tendency is to treat the patient early with highly effective therapy, as these are beneficial in controlling disease activity and crucial to avoid progressive disability. Natalizumab is one of the highly effective drugs and is associated with benefits in high-activity disease, despite safety observations. The choice of disease-modifying therapy is a challenge in clinical practice, and should be discussed further, and clinical and radiological factors should be evaluated, as well as the JCV index for individualized treatment. The objective of this study is to present the epidemiological, clinical and therapeutic aspects and the use of natalizumab in patients with multiple sclerosis. Knowing the epidemiological, clinical and therapeutic aspects associated with the patient's individual characteristics is fundamental in deciding on treatment.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, Natalizumab, Treatment

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a condição neurológica incapacitante mais comum em adultos jovens, impõe altos custos financeiros e de qualidade de vida aos pacientes, suas famílias e à sociedade (de Sá, 2014; Hoepner *et al.*, 2014; Rubin, 2013). Mundialmente, 2,8 bilhões de pessoas vivem com EM a prevalência média global de 36 por 100.000 pessoas. No Brasil, a prevalência média é de 8,69 casos para cada 100.000 habitantes (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Os sintomas geralmente se iniciam em pacientes com EM na fase ativa da vida, entre 20 e 40 anos de idade, mais prevalente em mulheres (Ransohoff; Hafler; Lucchinetti, 2015). A etiologia da doença não é totalmente compreendida e está relacionada com uma complexa interação entre fatores genéticos, geográficos e socioeconômicos (Furneri *et al.*, 2019). O diagnóstico é realizado com base nos critérios McDonalds descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017 (Thompson *et al.*, 2018; McDonald *et al.*, 2001).

O tratamento deve ser baseado na gestão da doença para prevenir e tratar recaídas, controlar os sintomas e a progressão da doença (Furneri *et al.*, 2019). Nesse sentido, os fármacos disponíveis têm demonstrado efeitos benéficos significativos para este grupo de pacientes, principalmente aqueles com a doença na forma Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). Os efeitos benéficos estão relacionados à redução na taxa de recaída, redução na progressão da incapacidade e à lentificação do acúmulo de lesões detectadas na ressonância magnética(Hauser; Cree, 2020).

O tratamento de EM está contemplado na Política Nacional de Assistência Farmacêutica e é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o qual estabelece critérios sobre a Esclerose Múltipla no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença, baseados em evidências científicas relacionadas a eficácia, segurança e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. O natalizumabe é recomendado no PCDT do ano de 2024, como terceira linha terapêutica, em alternativa para falha terapêutica, ou primeira opção de tratamento para os casos com alta atividade da doença (Brasil, 2024).

O natalizumabe é considerado medicamento de alta eficácia por promover redução das taxas de surto e pela superioridade nos desfechos clínicos. No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024). O risco de um paciente com EM desenvolver LEMP depende do status sorológico do vírus John Cunningham (VJC), do tempo de exposição ao fármaco e da terapia prévia com imunossupressores. Desse modo, a vigilância clínica é fundamental para detectar LEMP. A história e padrão de sintomas, bem como sinais anteriores e atuais, irão facilitar tanto a gestão do paciente como a avaliação do potencial de LEMP (Nali *et al.*, 2014). Neste capítulo iremos apresentar fatores epidemiológicos, etiológicos, aspectos diagnóstico e tratamento na esclerose múltipla e o natalizumabe como terapia de alta eficácia.

ESCLEROSE MÚLTIPLA E FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

A EM é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC) na qual ocorre inflamação, desmielinização e perda axonal mesmo nos estágios iniciais da doença (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). A doença foi identificada formalmente e estabelecida em 1868 pelo neurologista francês Jean Martin Charcot, que chamou a doença de “esclerose em placas”, as áreas circunscritas, disseminadas e endurecidas que encontrou no SNC (Dyck; Lambert, 1968).

A EM se manifesta principalmente em adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos, a prevalência é maior em mulheres do que em homens. Em algumas regiões, como no pacífico Ocidental e do Sudeste Asiático, essa proporção é de três vezes mais mulheres com EM do que homens. Em países como Egito e Irã, a proporção é de quatro mulheres com EM para cada homem (MSIF, 2020). A diferença entre gêneros depende de fatores como diferenças hormonais e genéticas, bem como diferenças na exposição social, ambiental e de estilo de vida (Ysraelit; Correale, 2019).

No mundo, são 2,8 bilhões de pessoas com EM. A prevalência média global de esclerose múltipla é de 36 por 100.000 pessoas, com variações entre os países (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). O aumento no número de pessoas com EM pode estar relacionado com vários fatores como melhoria no diagnóstico, conscientização da população e acesso à informação (MSIF, 2020).

A prevalência varia consideravelmente entre os países e é mais alta na América do Norte (140 por 100.000 pessoas) e Europa (108 por 100.000 pessoas) e menor na África Subsaariana (2,1 por 100.000 pessoas) e leste da Ásia (2,2 por 100.000 pessoas) (Belbasis *et al.*, 2015). Na Europa, as prevalências são elevadas em San Marino (337 por 100.000 pessoas), Alemanha (303 por 100.000 pessoas) e Dinamarca (282 por 100.000 pessoas) (MSIF, 2020).

A distribuição da EM é bastante heterogênea, inclusive entre regiões no mesmo país. O efeito da latitude é visto em muitos países, pessoas que vivem em países mais próximos da linha do Equador têm menor risco de ter EM (MSIF, 2020). A prevalência da EM reflete a influência étnica no risco da doença, compostas majoritariamente por brancos e raramente envolvem chineses, japoneses e negros africanos (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

No Brasil, a prevalência média é de 8,69/100.000 habitantes, apresentando grande variabilidade de valores entre regiões, 1,36/100.000 na região nordeste, 5,85/100.000 no centro-oeste, 17/100.000 no sudeste e 27,2 /100.000 no sul (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

FATORES ETIOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A etiologia da EM não é bem esclarecida, no entanto, acredita-se que seja causada por desregulação imune desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Existem mais de 100 genes que podem influenciar no desenvolvimento da EM a maioria está envolvida no funcionamento do sistema imunológico, principalmente no funcionamento dos linfócitos. Dentre eles, principalmente as moléculas do complexo de histocompatibilidade tipo II codificadas pelo complexo gênico do antígeno leucocitário humano podem aumentar a suscetibilidade de ter EM, o principal envolvido o alelo classe II HLADRB1*1501 (Houen; Trier; Frederiksen, 2020).

Entre os fatores de risco ambientais que influenciam para o surgimento da EM estão a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), tabagismo, baixos níveis de vitamina D e exposição reduzida a luz solar (Dobson; Giovannoni, 2019) A presença (> 99%) de anticorpos anti-EBV e sinais de reativação do vírus em pacientes com EM são evidências indiretas do provável papel desse vetor infeccioso na patogênese da EM. A vitamina D tem um importante papel na modulação do sistema imunológico e a sua principal fonte é a exposição à radiação ultravioleta B (Michel, 2018).

A EM é caracterizada como uma doença autoimune que por meio de estímulo desconhecido inicia a cascata inflamatória, com resposta contra mielina. As lesões podem ocorrer em todo o SNC, mas são mais comuns nos nervos ópticos, na substância branca periventricular cerebral, no tronco encefálico e na medula espinhal (Howard; Trevick; Younger, 2016).

Esse processo apresenta infiltrados de células inflamatórias perivasculares, compostos predominantemente por células mononucleares, células T e macrófagos, com células B e células plasmáticas. Durante esse, são produzidas várias citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), Interleucinas (IL-1 β e IL-6) e espécies reativas de nitrogênio, que podem ativar as micróglia. As micróglia, por sua vez, aumentam a produção de vários fatores pró-inflamatórios que contribuem para a quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e desmielinização. A desmielinização resultante leva à condução lenta ou mesmo ao bloqueio da condução do impulso nervoso. A persistência no processo de desmielinização gera a perda axonal (Howard; Trevick; Younger, 2016).

Os astrócitos são reconhecidos como chave da imunopatologia da EM, responde às citocinas definidoras de células T auxiliares e adquire fenótipo reativo que amplifica a neuroinflamação no SNC e contribui para a progressão da EM (Kunkl *et al.*, 2022).

FORMAS FENOTÍPICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM apresenta características clínicas variáveis e prognóstico imprevisível. Nesse contexto, categorizar a EM em subtipos clínicos ou fenótipos propicia descrever a variedade de cursos clínicos da EM e realizar estudos de prognóstico e eficácia de tratamento.

Dessa forma, em 1996, um consenso de especialistas em EM definiu os primeiros fenótipos como: remitente recorrente (EMRR), secundária progressiva (EMSP), primária progressiva (EMPP) e progressiva recidivante (EMPR) (Lublin *et al.*, 2014). A classificação se baseava na ideia da existência de fenótipos distintos dominados por doença inflamatória subjacente (recorrente-remitente) ou neurodegenerativa (progressiva) (Lublin *et al.*, 2014).

Em 2013, foi publicada a classificação revisada apresenta os seguintes fenótipos: EM remitente-recorrente (EMRR), EM progressiva primária (EMPP) e EM progressiva secundária (EMPS) e a Síndrome Clínica Isolada (CIS) (Klineova; Lublin, 2018; Lublin *et al.*, 2014). A figura 1 exemplifica como um paciente com EM pode desenvolver incapacidade ao longo do tempo a depender do fenótipo clínico.

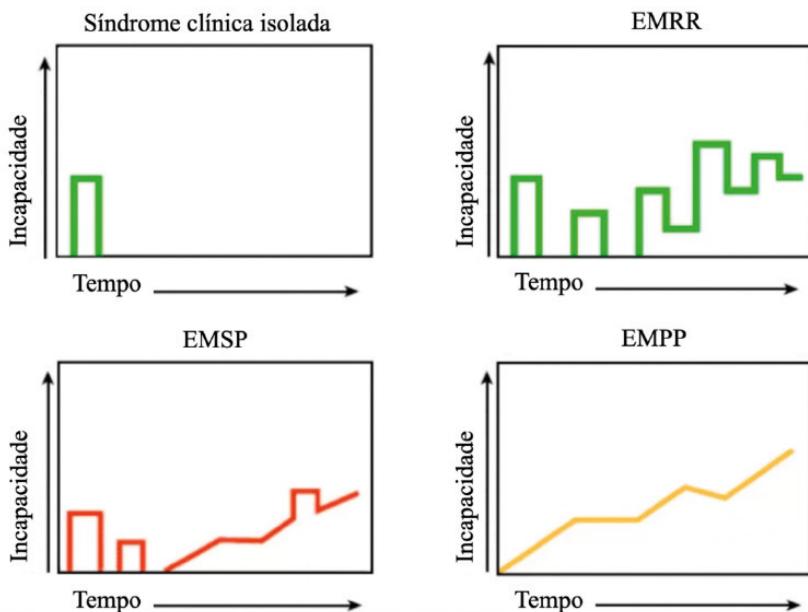


Figura 1 – Fenótipos clínicos apresentados de acordo com a incapacidade ao longo do tempo

Fonte: (Pitombeira, 2022).

SIGLAS: EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente-Remitentes; EMSP- Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP – Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Na Síndrome Clínica Isolada, o paciente apresenta um evento clínico altamente sugestivo de doença desmielinizante do SNC, entretanto não apresenta critérios para fechamento do diagnóstico de EM (Lublin *et al.*, 2014).

A EMRR corresponde 85% dos casos e se caracteriza por desmielinização no SNC que leva ao sintoma neurológico, o surto. Após o surto, o paciente pode ter recuperação completa ou parcial dos sintomas-(Klineova; Lublin, 2018).

O fenótipo EMPP é identificado em 10 a 20% dos pacientes, os quais não manifestam episódios de surto, mas acúmulo de incapacidade neurológica constante desde o início da doença. A EMPS sempre começa como EMRR e em algum momento sua evolução clínica altera, de modo que o paciente apresenta deterioração constante da função sem episódios agudos (Lublin *et al.*, 2020).

Alguns fatores podem ser preditores de conversão para EMPS como: maior idade no início da EMRR, sexo masculino, sintomas da medula espinhal e recuperação incompleta da recaída (Klineova; Lublin, 2018).

Na atualização realizada em 2013, os fenótipos remitente-recorrente e progressivos receberam mais duas classificações, quanto à atividade e à progressão. A atividade da doença pode ser evidenciada por recaídas clínicas ou nova atividade em ressonância magnética (lesões com realce de gadolínio, ou lesões T2 novas, ou inequivocamente aumentadas) e a progressão identificada por evidência clínica de acúmulo de incapacidade, independente de recaídas, durante um determinado tempo (Klineova; Lublin, 2018).

A Síndrome Radiológica Isolada são imagens incidentais em ressonância magnética altamente sugestivas de desmielinização, mas ocorre na ausência de sinais e sintomas clínicos (LUBLIN *et al.*, 2014). Embora não seja reconhecida como um fenótipo formal da EM o aparecimento desses achados tem causado interesse em sua caracterização. A importância não é apenas pelo fato da conversão para EM clínica, mas também pela preocupação com diagnósticos errôneos e eventual exposição a agentes de tratamento (Klineova; Lublin, 2018).

ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Na EM os sinais e sintomas vão se apresentar conforme a localização das lesões e são identificados como surtos ou recaídas, que podem fazer remissão espontânea ou com uso de corticosteroides. Os surtos são definidos como um episódio de comprometimento neurológico com duração maior que 24 horas, sem outra causa aparente (Borealmalm *et al.*, 2019).

Os sintomas podem se apresentar de forma grave ou tão comum que acabam por passar despercebidos. Geralmente estão relacionados a neurite óptica, diplopia, paresias ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de esfíncteres, disfunções cognitivo-comportamentais, disfunção de coordenação ou equilíbrio, dor neuropática que podem aparecer de forma combinada ou isolada (Hauser; Cree, 2020).

O diagnóstico da EM é complexo, visto que não existem marcadores biológicos. É feito com base nos sinais e sintomas neurológicos, juntamente com lesões características no SNC evidenciadas em ressonância magnética. Estas lesões devem ter disseminação no espaço e no tempo (Brownlee *et al.*, 2017), ou seja, afetam mais de um local do SNC com evolução ao longo do tempo.

Em virtude da dificuldade, vários modelos foram criados para facilitar o diagnóstico. Os critérios McDonald são os mais utilizados. Estes foram descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, conforme descrito no Quadro 1.

Número de surtos(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética(d) E Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)

Quadro 1 – Critérios McDonald de diagnóstico.

Fonte :(Brasil, 2024)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

Esses critérios se baseiam em parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais. Os critérios clínicos incluem avaliação de nervos craneianos (visão, audição, sensação facial, força e deglutição), sensibilidade, reflexos, coordenação motora, caminhada, equilíbrio. O exame de imagem identifica lesões características que acometem o SNC, como lesões periventriculares, lesões na substância branca justacortical (adjacente ao córtex cerebral), substância branca infratentorial e dentro da medula espinhal (Hauser; Cree, 2020). A presença de bandas oligoclonais e/ou níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR) auxilia na composição confirmativa do diagnóstico e na exclusão de outras doenças que possam apresentar sinais e sintomas semelhantes (Hauser; Cree, 2020).

As bandas oligoclonais refletem resposta imune altamente mediada por células B ativadas no SNC. A síntese intratecal anormal de gamaglobulinas, medida por índice elevado de IgG ou duas, ou mais bandas oligoclonais discretas, está presente em mais de 90% dos pacientes com EM (Hauser; Cree, 2020).

A disseminação do processo da doença no tempo e no espaço pode ser demonstrada pela presença de lesões em sequências ponderadas em T1 ou T2, e impregnadas por gadolínio, em exames de ressonância magnética. A utilização de contraste com gadolínio por administração intravenosa favorece a visualização das lesões mais recentes, e as diferencia das mais antigas (Thompson *et al.*, 2018).

Para monitorar o paciente e avaliar o estadiamento da doença, a metodologia mais utilizada é a escala EDSS (do inglês Expended Disability Status Scale). Esta é uma escala aplicada por médicos que quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais do SNC: funções piramidais, cerebelares, tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais. A escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), aumenta 0,5 ponto a cada incapacidade do paciente. É também utilizada como medida para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas em ensaio clínico randomizado (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

Existe uma variedade de medidas para avaliar a eficácia clínica do medicamento e monitorar as respostas destes, como taxa anualizada de surto (TAS), alterações na pontuação do EDSS que demonstram progressão de incapacidade e atividade radiológica de imagem. Essas medidas refletem aspectos clínicos e de neuroimagem, as recaídas refletem o efeito clínico da atividade inflamatória, enquanto as medidas derivadas da incapacidade refletem o efeito da neurodegeneração. Atualmente, a NEDA, da sigla em inglês No Evidence of Disease Activity - “nenhuma evidência de atividade da doença”, tem sido utilizado em ensaios clínicos caracteriza a estabilização da doença (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018). Este conceito depende dos parâmetros incluídos: O NEDA-1 se refere a um curso da doença sem recidivas, NEDA-2 se refere à ausência de progressão da doença por piora no EDSS, NEDA-3 se refere presença de atividade inflamatória na ressonância magnética. Recentemente, foi inserida alteração no volume (atrofia) cerebral, o NEDA- 4 (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018),

TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os primeiros medicamentos para o tratamento da EM foram os imunomoduladores, disponibilizados na década de 90, representados pela betainterferona, seguido do acetato de glatirámer. Estes medicamentos são de administração parenteral e possibilitaram a alteração do curso evolutivo da doença, reduz a frequência de surtos em cerca de 30% (de Sá, 2014).

O tratamento objetiva a prevenção da atividade e progressão por meio de terapias modificadoras da doença. A modificação do curso da EM ocorre por meio da supressão ou modulação da função imunológica com redução das taxas de recaídas, do acúmulo de lesões de ressonância magnética e da estabilização da incapacidade. Em alguns casos, as terapias modificadoras da doença melhoram modestamente a incapacidade (Hauser; Cree, 2020). A atividade da doença é determinada por recaídas clínicas e atividade em ressonância magnética (lesões com contraste, lesões novas ou aumentadas em T2). A progressão é determinada pela adição de incapacidade na avaliação clínica regular (Apóstolos *et al.*, 2022).

Atualmente existem diversas opções de Terapias Modificadoras da Doença (TMD) com diferentes perfis de eficácia e segurança, um desafio a escolha do tratamento. A seleção do medicamento para o tratamento deve ser discutida com o paciente e analisado os seguintes fatores: características epidemiológicas do paciente e comorbidades; gravidade e atividade da doença; perfil de segurança, crenças, hábitos e acessibilidade (Apóstolos *et al.*, 2022; Eagle *et al.*, 2017).

No Brasil, o tratamento para EM segue PCDT, este estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, e as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidências científicas e consideram os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (MEGA *et al.*, 2015).

Na EM o PCDT classifica as TMD em “linhas de tratamento”. O primeiro PCDT para EM foi publicado em 2001, as opções terapêuticas disponibilizadas eram as betainterferona 1a e 1b e acetato de glatirâmer 20 mg. Somente em 2010 o PCDT incluiu o natalizumabe 300 mg como opção, após falha terapêutica com betainterferona e glatirâmer (FERREIRA *et al.*, 2020).

Em 2013 houve atualização do PCDT e foi incluído o manejo clínico de pacientes portadores do VJC em uso de natalizumabe. Nova inclusão de tratamento ocorreu em 2015 com a incorporação de fingolimode 0,5 mg, para utilização após falha terapêutica com natalizumabe 300 mg. Em 2018 foram incorporados ao PCDT a teriflunomida 14 mg, como medicamento de primeira escolha, e fumarato de dimetila 120 e 240 mg, para tratamento após falha terapêutica com medicamentos de primeira escolha. Assim, o fingolimode 0,5 mg passou a ser utilizado como segunda ou terceira escolha. Para o uso do natalizumabe 300 mg, tornou-se necessário falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode 0,5mg (FERREIRA *et al.*, 2020). No ano de 2021, o PCDT traz uma nova vertente com natalizumabe indicado como primeira linha de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença.

Atualmente, o PCDT se baseia em terapias de escalonamento ou indução. O escalonamento para pacientes com EM de baixa ou moderada atividade, com os medicamentos de primeira linha as terapias iniciais de baixa eficácia com perfil de risco conhecido e relativamente seguro, como acetato de glatirâmer, betainterferona, fumarato de dimetila, teriflunomida e azatioprina. A segunda linha, considerada de moderada eficácia, está representada pelo fingolimode e na terceira linha, de alta eficácia, o natalizumabe (Brasil, 2024). A eficácia é considerada pela redução na taxa anualizada de surto, 30 a 50% terapia de moderada eficácia e acima de 50% terapia de alta eficácia (Apóstolos *et al.*, 2022).

A falha terapêutica é a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado (Brasil, 2024). Em situações de falha terapêutica é realizada a troca por outro medicamento de segunda e/ou terceira linha, conforme a atividade da doença. Em casos de doença altamente ativa, são utilizadas as terapias de indução ou terapia de manutenção de alta eficácia, como o natalizumabe e, na falha ou contra-indicação deste a cladribina, na falha ou contra-indicação desta o alemtuzumabe para obter o controle precoce da doença (Brasil, 2024).

O tratamento dos surtos da EM são realizados com corticosteroides em altas doses, para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente, o utilizado é metilprednisolona 1g via intravenosa por 3-5 dias (Brasil, 2024).

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 a 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Betainterferona 1a	Via intramuscular	30 µg(6MUI), 1xsemana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia, náusea
Betainterferona 1a	Via subcutânea	22 µg(6MUI), 3xsemana	
Betainterferona 1b	Via subcutânea	0,25 mg(8milhõesMUI), dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20mg 1 x ao dia, 40mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida	Via oral	14mg, 1 x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de Dimetila	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7dias; e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior)

Azatioprina	Via oral	1-3mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
SEGUNDA LINHA			
Cladribina	Via oral	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos	Linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos
TERCEIRA LINHA			
Alentuzumabe	Via intravenosa	12 mg/diaTratamento inicial: 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) Ciclos adicionais: 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg, administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior)	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea

Quadro 2 – Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR no PCDT

Fonte:(Brasil, 2024).

Existem outras terapias no Brasil aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de EM como Ocrelizumabe, Ofatumumabe, Siponimode. Entretanto, ainda não foram aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do SUS para fazerem parte do PCDT (Liu *et al.*, 2021). Além desses medicamentos, a agência internacional Food and Drug Administration (FDA) autoriza o uso de ozanimode, laquinimode, ponesimode e fumarato diroximel para o tratamento de EM (Apóstolos *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2021).

NATALIZUMABE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor da integrina α4β1, uma molécula de adesão expressa na superfície dos linfócitos e envolvida na transmigração do endotélio para o SNC. É altamente eficaz na redução das recaídas e na desaceleração da progressão da doença em pacientes com EM, administrado por infusão intravenosa uma vez a cada 4 semanas (Polman *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação do natalizumabe foi considerado efetivo no tratamento de recidivas, pois apresenta substancial redução nas evidências clínicas e radiográficas da atividade da doença, tratamento indicado para pacientes com a doença altamente ativa ou de início rápido e agressivo (Ryerson *et al.*, 2019, 2016). No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem LEMP, lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024).

A LEMP é uma infecção rara que ocorre devido à reativação do JCV no SNC e pode resultar em morte ou incapacidade irreversível (Gaughan *et al.*, 2022). Os sintomas indicativos mais comuns incluem anormalidades cognitivas e comportamentais, déficits sensoriais e motores, ataxia e alterações visuais corticais (Snopková *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2021). Diagnosticada pela primeira vez em 2005 em pacientes que tratavam com natalizumabe, a LEMP fez com que este medicamento fosse retirado do mercado (Nali *et al.*, 2014; Langer-Gould *et al.*, 2005). Em 2006, o natalizumabe foi reintroduzido e aprovado como monoterapia para o tratamento de formas recorrentes de EM. A reintrodução nos Estados Unidos e seu lançamento na Europa foi em conjunto com um plano de gestão de risco global (Sorensen *et al.*, 2012).

Dessa forma, foram identificados alguns fatores de risco para desenvolvimento de LEMP em pacientes com EM em tratamento com natalizumabe, como a positividade do VJC, o tempo de exposição ao fármaco e a terapia prévia com imunossupressores (Morrow *et al.*, 2022; Srivastava *et al.*, 2021). Além destes fatores, a vigilância clínica constante, o conhecimento do histórico medicamentoso e o padrão dos sinais e sintomas anteriores são de fundamental importância para detecção de LEMP (Srivastava *et al.*, 2021).

Foi implementado uma estratificação de risco de desenvolver LEMP para ser utilizado no monitoramento de pacientes tratados com natalizumabe, baseado na positividade do VJC, no índice de anticorpos de JC, duração do tratamento e a exposição a terapias prévia imunossupressoras (Gaughan *et al.*, 2022). Em 2017, a incidência mundial de LEMP em pacientes com EM expostos ao natalizumabe foi 4,19 por 1000 pacientes (Vukusic *et al.*, 2020). Na figura 2 está apresentado o algoritmo de risco de LEMP para pacientes tratados com natalizumabe, desenvolvido após a realização de estudos STRATIFY II, TYGRIS, TOP.

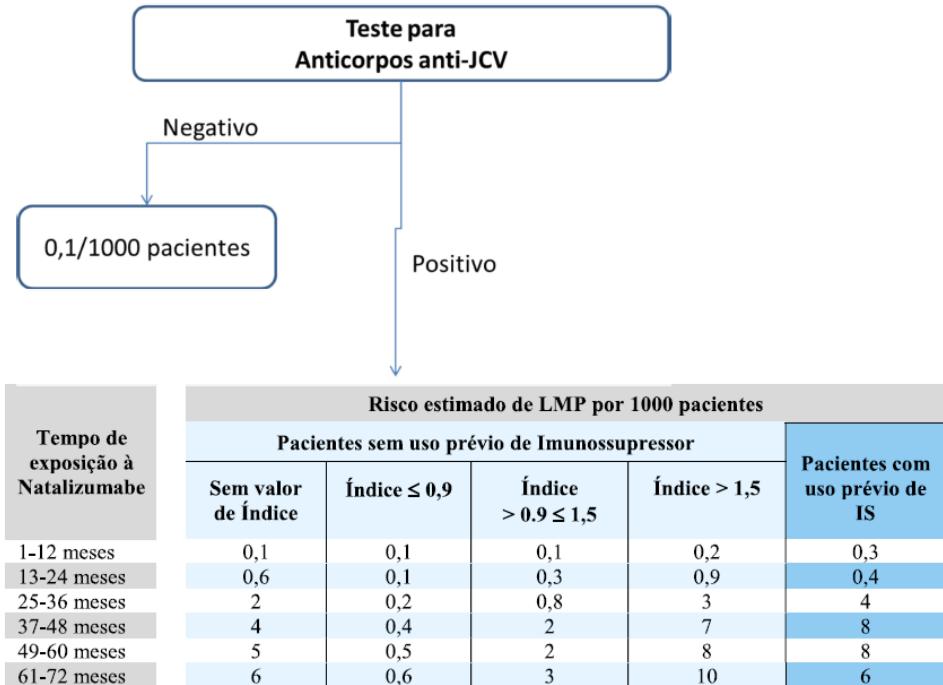


Figura 2 – Algoritmo para estimativa de LEMP

IS- Imunossupressor Fonte:(Biogen, 2018).

O natalizumabe está relacionado a benefícios, entretanto o mesmo está associado a uma complicação potencialmente fatal, assim a dose estendida entre as infusões, diferentemente da dose descrita na bula registrada nas agências reguladoras pode ser uma estratégia para redução do risco de LEMP (Ryerson *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A EM é uma doença debilitante, com implicações físicas, psicológicas e sociais. Caracterizada pela imprevisibilidade de progressão, afeta sobretudo adultos jovens, isto pode comprometer aspectos profissionais e sociais, limitando os anos de vida potencialmente mais produtivos.

Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos associado as características individuais do paciente é fundamental na decisão do tratamento. Existe a necessidade de avaliação rotineira dos sintomas clínicos, como saúde cognitiva e mental, e a importância de usar a tomada de decisão compartilhada para personalizar o tratamento da EM.

O grande desafio está em obter um equilíbrio entre os riscos e os benefícios do tratamento com natalizumabe, assim o monitoramento dos pacientes portadores do vírus JC sob tratamento com este medicamento é imprescindível.

REFERÊNCIAS

- APÓSTOLOS, S. L. P. *et al.* How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 80, p. 159–172, 2022.
- ATKINSON, M. J. *et al.* Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. **Value in Health**, [s. l.], v. 8, p. S9–S24, 2005.
- BELBASIS, L. *et al.* Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 263–273, 2015.
- BIOGEN. BIOGEN Brasil. Produtos farmacêuticos Ltda. TYSABRI natalizumabe. (2018). 2018.
- BOREMALM, M. *et al.* Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1060–1067, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e de Complexo Econômico Industrial da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). 26 set. 2024.
- BROWNLEE, W. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **The Lancet**, [s. l.], v. 389, n. 10076, p. 1336–1346, 2017.
- DA GAMA PEREIRA, A. B. C. N. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015.
- DE SÁ, J. [Regarding the article: “Multiple sclerosis treatment with natalizumab: analysis of a hospital-based cohort”]. **Acta Medica Portuguesa**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 409–410, 2014.
- DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019.
- DYCK, P. J.; LAMBERT, E. H. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular Atrophy: I. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in Hereditary Polyneuropathies. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 603–618, 1968.
- EAGLE, T. *et al.* Treatment satisfaction across injectable, infusion, and oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 18, p. 196–201, 2017.
- FURNERI, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. **BMC health services research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 436, 2019.
- GAUGHAN, M. *et al.* Longitudinal stability of JCV antibody index in Natalizumab treated people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 68, p. 104251, 2022.
- HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 133, n. 12, p. 1380–1390.e2, 2020.
- HOEPNER, R. *et al.* Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 6, p. 41–49, 2014.

HOSSEINI, Z.; HOMAYUNI, A.; ETEMADIFAR, M. Barriers to quality of life in patients with multiple sclerosis: a qualitative study. **BMC neurology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 174, 2022.

HOU, J. et al. Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e2134627, 2021.

HOUEN, G.; TRIER, N. H.; FREDERIKSEN, J. L. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.587078>. Acesso em: 1 nov. 2022.

HOWARD, J.; TREVICK, S.; YOUNGER, D. S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 919–939, 2016.

KLINEOVA, S.; LUBLIN, F. D. Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. a028928, 2018.

KUNKL, M. et al. Astrocytes and Inflammatory T Helper Cells: A Dangerous Liaison in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 824411, 2022.

LANGER-GOULD, A. et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 353, n. 4, p. 375–381, 2005.

LIU, Z. et al. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 102826, 2021.

LUBLIN, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. **Neurology**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 278–286, 2014.

LUCCHETTA, R. C. et al. Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. **JBI Evidence Synthesis**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 1781, 2020.

MCDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 121–127, 2001.

MEYER-MOOCK, S. et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 58, 2014.

MICHEL, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 174, n. 6, p. 372–377, 2018.

MORROW, S. A. et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 65, p. 103995, 2022.

MSIF. **The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS**. set. 2020.

NALI et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updates and considerations for safer treatment in JCV positive patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [s. l.], v. 72, n. 12, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465776/>. Acesso em: 14 set. 2022.

OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018.

PITOMBEIRA, MS. **Imagen PET de processos relacionados à esclerose múltipla: estudo clínico**. 2022. 124 f. TESE - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

POLMAN, C. H. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **n engl j med**, [s. l.], p. 12, 2006.

RANSOHOFF, R. M.; HAFLER, D. A.; LUCCHINETTI, C. F. Multiple sclerosis-a quiet revolution. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 134–142, 2015.

RUBIN, S. M. Management of multiple sclerosis: An overview. **Disease-a-Month**, [s. l.], v. 59, n. 7, Management of Multiple Sclerosis:Focus on Medical Management Part 1, p. 253–260, 2013.

RYERSON et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 87, n. 8, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917698/>. Acesso em: 14 set. 2022.

RYERSON, L. Z. et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. **Neurology**, [s. l.], v. 93, n. 15, p. e1452–e1462, 2019.

SNOPKOVÁ, S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy - epidemiology, immune response, clinical differences, treatment. **Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie: Casopis Spolecnosti Pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti J.E. Purkyne**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 24–31, 2019.

SRIWASTAVA, S. et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 360, p. 577721, 2021.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018.

TUR, C. et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 75–93, 2018.

TURČÁNI, P.; MAŠKOVÁ, J.; HÚSKA, J. Real-World Treatment Patterns of Disease Modifying Therapy (DMT) for Patients with Relapse-Remitting Multiple Sclerosis and Patient Satisfaction with Therapy: Results of the Non-Interventional SKARLET Study in Slovakia. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. Volume 14, p. 1129–1135, 2020.

VICKREY, B. G. et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. **Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 187–206, 1995.

VUKUSIC, S. et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 94–102, 2020.

YSRRAELIT, M. C.; CORREALE, J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. **Imm**

CAPÍTULO 4

PESQUISA CLÍNICA SOBRE USO LOCAL DE INSULINA EM FERIDAS DE PACIENTES DIABÉTICOS: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DE INTERCÂMBIO

Data de submissão: 08/01/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Leonardo Suhre Cadore

CONTEXTO DO RELATO

A atividade desenvolvida foi a participação em um projeto de pesquisa clínica, o qual ocorreu durante o mês de março de 2023, na unidade de queimados do Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, pertencente à Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), no México. Este intercâmbio foi possível por meio da Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina (DENEM), que em parceria com a Associação Mexicana de Médicos em Formação (AMMEF), realizou os trâmites necessários para o sucesso da viagem.

O título do projeto é “Uso local de insulina em feridas de pacientes diabéticos: maior temperatura, fibrose e angiogênese”, que está sendo desenvolvido pelo Dr. Mario Aurelio Jimenez Martinez. Sabe-se que a diabetes mellitus é um dos distúrbios metabólicos mais comuns, conhecida por afetar gravemente o processo de cicatrização de feridas, uma vez que a hiperglicemia reduz o depósito de colágeno e atrasa o remodelamento da lesão. As

feridas de pacientes diabéticos respondem mal aos tratamentos convencionais, o que é associado ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade nesta população de pacientes. Por isso, o objetivo principal do estudo é investigar os efeitos da administração local de insulina em feridas diabéticas agudas ou crônicas, com a expectativa de redução do tempo necessário para cicatrização.

DETALHAMENTO DAS ATIVIDADES

As atividades foram realizadas das 9h às 16h de segunda-feira a sexta-feira durante 4 semanas. No primeiro dia, o professor Mario me apresentou o hospital onde seriam realizadas as atividades, o qual é referência no estado de San Luis Potosí, por ser de alta complexidade, oferecer muitos leitos e contar com profissionais muito qualificados à disposição. No segundo dia, o Dr. Mario me levou a um congresso no município vizinho, Rio Verde, onde ministrou uma palestra para profissionais da saúde sobre o tratamento de queimados em unidade de terapia intensiva (UTI).

Nos outros dias, criou-se uma rotina, a qual raramente foi mudada. Quando eu chegava no hospital, esperava por três alunos de medicina da UASLP e pelo professor. Então fazíamos uma ronda pelos leitos dos pacientes que estavam sob cuidado do Dr. Mario no andar de Clínica Médica. Nestas visitas, era feita uma anamnese de cada paciente e eram trocados os curativos das feridas que possuíam. Nas primeiras vezes, me pediram que eu só observasse como eram feitos tais procedimentos, mas a partir do quinto dia comecei a realizá-los por conta própria, com a vigilância do professor. Consistia basicamente em perguntar-lhes sobre sintomas novos, preocupações, esclarecer dúvidas e, por último, tirava-se o curativo antigo, eu aplicava a insulina tópica, tirava fotos da ferida e fazia um novo curativo com o uso de medicações próprias para cada paciente. Durante todo o mês, acompanhamos 6 pacientes.

Depois disso, íamos para a UTI, onde 2 pacientes que sofreram graves acidentes com fogo estavam. Nessa situação, eram necessários maiores cuidados de paramentação e tratamento, os quais também me foram ensinados logo no início do intercâmbio. Eram pacientes com grande parte do corpo lesionado, que estavam intubados e com inúmeros acessos e sondas. Entretanto, os curativos eram muito semelhantes aos dos outros indivíduos. Normalmente, após isso, eu tinha uma hora para almoçar.

Quando retornava, íamos para o ambulatório do Dr. Mário, onde atendíamos pacientes que não estavam internados no hospital, mas que possuíam feridas necessitavam atenção e tratamento médico. Em quatro destes pacientes, também foi aberto o protocolo para aplicação de insulina. Por isso, eles vinham todos os dias a tarde para que eu pudesse realizar a administração do medicamento e a troca dos curativos. Todos os dias, era necessário que eu tirasse fotos com um equipamento que permitia determinar as diferentes temperaturas no local da lesão e, ademais, nos ajudava a acompanhar a evolução da cicatrização das feridas.

Fora dessa rotina, participei de três cirurgias de enxerto de pele em pacientes críticos, nas quais pude atuar juntamente com o professor.

Na última semana, o Dr. Mario solicitou um relatório científico sobre as atividades realizadas e um compilado de fotos das lesões, nas quais se foi usado o tratamento com insulina.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DO RELATO

O projeto de pesquisa foi pensado a partir da participação do Dr. Mario em um estudo de revisão sistemática e meta-análise acerca do uso de insulina em feridas de pacientes diabéticos, o qual deixou explícito a necessidade de mais pesquisas clínicas sobre o assunto (LUNA et al., 2023). Entretanto, conseguiu-se mostrar que a insulina tem capacidade de promover a regeneração da lesão, por meio do aumento da taxa de neoangiogênese, ou seja, estimula a formação de novos vasos sanguíneos na região e, além disso, aumenta a quantidade de tecido de granulação, o qual é imprescindível para que a ferida cicatrize.

A partir destes achados, notou-se que com a aceleração da cicatrização da ferida, reduziu-se o número de dias necessários para a cura completa da lesão, o que diminui de forma proporcional os riscos de complicações decorrentes da enfermidade. Por conseguinte, resulta-se em menos dias de internação, menos gastos públicos e pessoais, menos desgastes emocionais e melhor qualidade de vida para as pessoas diabéticas.

O Dr. Mario, por ser cirurgião e especialista em enxertos de pele, decidiu se dedicar na realização de um projeto que fosse capaz de coletar e reunir dados importantes, para que se concretize e se padronize a terapêutica de feridas em pacientes diabéticos com insulina local. Este projeto continua ativo e recebe pessoas de vários países para contribuir de forma prática e intelectual, a fim de alcançar o poder epidemiológico necessário para mudar o curso do tratamento dessa população específica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há palavras para descrever as experiências e vivências que tive durante esse período de intercâmbio. Tenho a certeza de que voltei um estudante mais atento, com outra visão acerca da medicina e do profissional que quero ser, uma vez que conheci pessoas incríveis e tive oportunidade de participar de inúmeras práticas médicas. Foram as primeiras cirurgias que participei na minha vida, os primeiros enxertos de pele que vi sendo feitos e que fiz, a primeira vez examinando pacientes em outra língua. Além de que pude entender de perto as diferenças entre as universidades públicas mexicanas e brasileiras, notar os contrastes entre os sistemas públicos de saúde desses dois países e interagir com pessoas de uma cultura muito rica e diversificada. Essas oportunidades redirecionaram meus pensamentos e atitudes acerca da área da saúde e enriqueceram muito meu repertório sociocultural. Outrossim, também estou certo de que voltei um outro filho, amigo, irmão, namorado e, enfim, uma outra pessoa, graças a vivências que não consigo descrever em palavras.

REFERÊNCIAS

- LUNA, Jose LRamirez-Garcia. Et al. Local insulin improves wound healing: a Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Plastic and Reconstructive Surgery Journal. Volume 151, Março, 2023. Disponível em: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/9900/Local_insulin_improves_wound_healing_a_Systematic.1663.aspx>. Acesso em: 9 de agosto. 2023

CAPÍTULO 5

A ASSOCIAÇÃO ENTRE A TRICOTILOMANIA E OS DISTÚRBIOS PSIQUIATRÍCOS EM ADULTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Data de submissão: 13/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Letícia Mara Bellato

Universidade de Vassouras

Vassouras – Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/4933079287037136>

Marcos Antônio Mendonça

Universidade de Vassouras

Vassouras – Rio de Janeiro

<https://orcid.org/000-0002-6280-8377>

RESUMO: A tricotilomania é um transtorno marcado pelo ato compulsivo de tirar pelos e cabelos do próprio corpo. Embora seja um assunto de pouco estudo, os poucos artigos analisados demonstraram uma associação desta condição com outros transtornos psiquiátricos. Tendo isso em vista o presente estudo buscou analisar as associações deste transtorno com os transtornos psíquicos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, em que foram buscados artigos nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “trichotillomania”, “mental disorder” e “adults”, utilizando o operador booleano “AND”. Os critérios utilizados para inclusão e exclusão dos artigos analisados foram respectivamente: texto completo

gratuito, ensaio clínico controlado, últimos 5 anos de publicação (2018-2023) e artigos em língua inglesa; artigos duplicados e artigos sem nenhuma relação com a temática. A prevalência de transtornos psiquiátricos associados à tricotilomania variou de estudo para estudo. Os transtornos mais citados foram: transtorno obsessivo compulsivo, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada e TDAH. Todos os estudos mostram alta prevalência de transtornos psiquiátricos associados à ocorrência da tricotilomania.

PALAVRAS-CHAVE: Tricotilomania, Transtorno mental, Adultos

THE ASSOCIATION BETWEEN
TRICHOTILLOMANIA AND
PSYCHIATRIC DISORDERS IN
ADULTS: AN INTEGRATIVE
LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Trichotillomania is a disorder marked by the compulsive act of removing hair from one's own body. Although it is a subject of little study, the few articles analyzed demonstrated an association of this condition with other psychiatric disorders. With this in mind, the present study sought to analyze the associations of

this disorder with psychological disorders. This is an integrative literature review, in which articles were searched in the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) databases. The search for articles was carried out considering the descriptors “trichotillomania”, “mental disorder” and “adults”, using the Boolean operator “AND”. The criteria used for inclusion and exclusion of the articles analyzed were respectively: free full text, controlled clinical trial, last 5 years of publication (2018-2023) and articles in English; duplicate articles and articles with no relation to the topic. The prevalence of psychiatric disorders associated with trichotillomania varied from study to study. The most cited disorders were: obsessive compulsive disorder, major depressive disorder, generalized anxiety disorder and ADHD. All studies show a high prevalence of psychiatric disorders associated with the occurrence of trichotillomania.

KEYWORDS: Trichotillomania, Mental disorder, Adults

INTRODUÇÃO

A tricotilomania é uma condição psiquiátrica debilitante e é definida como o ato recorrente de arrancar os próprios pelos do corpo (Alexander, et al, 2017) sendo as áreas mais prevalentes os cabelos da cabeça, sobrancelhas, cílios, pelos pubianos e por último os pelos dos braços (Cavic, et al, 2021). Como resultado dessa enfermidade é possível observar falhas capilares e regiões de alopecia pelo corpo, sendo observados depreciação da autoestima e outros danos psicológicos nesses pacientes. Além disso, estudos relatam que essa situação leva ao comprometimento funcional do paciente, resultando em uma queda significativa da qualidade de vida (Bezerra, et al, 2021).

Sabe-se que a tricotilomania foi agrupada sob o termo mais amplo de comportamentos repetitivos focados no corpo (BFRBs) (Grant, et al, 2016), estando classificada juntamente com os transtornos de escoriação da pele. Além do mais, foi observado que os BFRBs estão relacionados com uma queda de controle corporal, ao comprometimento funcional e também ao envolvimento persistente nos comportamentos disfuncionais. Foi relatado também nesses pacientes inúmeras tentativas ineficazes de interromper o ato de arrancar os pelos do corpo (Chesivoir, et al, 2022), comumente definidas como um esforço externo para regular um desequilíbrio interno, aumentando ainda mais o comprometimento psicológico e os danos relacionados a qualidade de vida (Dougherty, et al, 2022).

A epidemiologia desta doença apresenta uma prevalência de certa forma obscura, pois muitos pacientes não buscam por tratamento ou auxílio médico, dificultando o diagnóstico e também mascarando os altos índices dessa enfermidade (Grant, et al, 2023). Apesar disso, um estudo realizado no Brasil demonstrou uma prevalência que varia entre 1% a 3% na população em geral (Grant, et al, 2022). Em relação aos fatores de risco, foi relatado que o alcoolismo crônico, tabagismo, história familiar de primeiro grau, história de abuso na infância e a presença de outros transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade aumentam as chances de desenvolver a tricotilomania (Lochner, et al, 2021). Além disso, foi observado que a doença é mais comum entre as mulheres do que em homens, sendo um outro possível fator de risco (Grant, et al, 2022).

Em relação a fisiopatologia, estudos relatam que as partes do corpo mais afetadas pelos BFRBs são aquelas que estão facilmente acessíveis e estão presentes de forma abundante, como por exemplo os pelos do couro cabeludo, a pele e as unhas. Essas regiões são ricas em terminações nervosas, atuando como uma boa fonte de estímulo (Grant, et al, 2022). Com isso, estudos evidenciaram que os BFRBs estão associados a um aumento da sensibilidade sensorial e dificuldade de modular os estímulos sensoriais, fazendo com que estes atos se tornem um vício comportamental e represente um fator de risco para os desenvolvimentos de outras BFRBs e para comportamentos compulsivos (Okumus, et al, 2023).

Na quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM – 5), a tricotilomania foi incluída no capítulo sobre transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtornos relacionados ao TOC (Grant, et al, 2023). Seus critérios diagnósticos se baseiam em atos recorrentes de arrancar cabelos ou pelos, emtentativas fracassadas de reduzir ou parar o comportamento, ocasionando prejuízos e sofrimentos ao paciente. Além disso, de acordo com o DSM–5, a tricotilomania não é explicada por outros transtornos dermatológicos e/ou mentais (Grant, et al, 2019).

No que diz respeito ao tratamento, foi observado que não existem intervenções específicas para tricotilomania, sendo a terapia individualizada de acordo com o paciente. Dessa forma, um importante benefício no processo terapêutico desses indivíduos é a compreensão da complexidade da doença, facilitando a abordagem terapêutica. Além disso, em alguns casos, é possível realizar tratamentos psicossociais e também psicofarmacológicos, entretanto estes devem ser avaliados caso a caso (Grant, et al, 2020).

A partir dos dados evidenciados, observa-se a importância de avaliar os pacientes de modo individualizado, buscando a idade do início dos sintomas, sua flutuação, as causas que o levam ao ato, suas sensações após executá-las e a existência de transtornos associados (Grant, et al, 2020). Desse modo, o presente estudo apresenta como objetivo de esclarecer quais transtornos psiquiátricos são mais prevalentes em associação com a tricotilomania, de modo que, seja possível direcionar um plano de tratamento específico e abrangente para a comorbidade do paciente, facilitando seu processo de cura.

METODOLOGIA

Verifica-se uma revisão integrativa de literatura, que se utiliza das bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “trichotillomania”, “mental disorder” e “adults”, 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 (2018 – 2023); nos idiomas inglês e português; 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 entre a tricotilomania e os distúrbios psiquiátricos em adultos.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 879 trabalhos. Foram encontrados 616 artigos na base de dados PubMed e 263 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos na base de dados PubMed e 10 artigos no BVS, sendo que 14 artigos foram retirados por estar duplicado entre as plataformas PubMed e BVS, conforme apresentado na Figura 1.

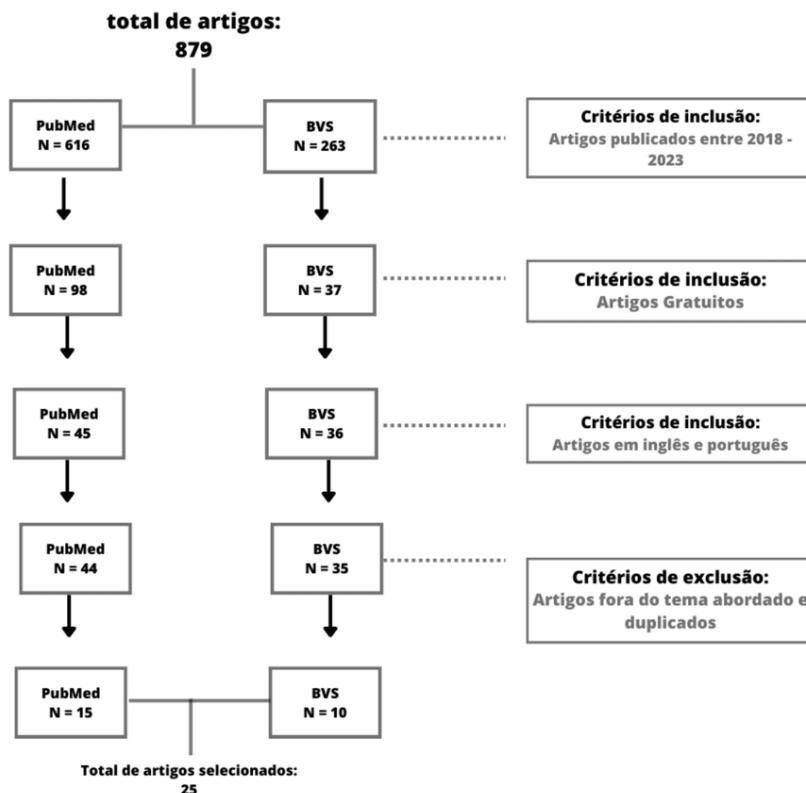


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS

Fonte: O próprio autor (2024).

Dos 25 estudos selecionados, 15 são ensaio clínico controlado e 10 estudos observacionais. Dos artigos selecionados, 16 artigos observaram diretamente uma relação entre a tricotilomania e os distúrbios psiquiátricos, sendo os mais prevalentes o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtornos de ansiedade e depressão (TDAH). Dois estudos evidenciaram a correlação e a gravidade da tricotilomania com a qualidade do sono dos pacientes e 7 estudos analisaram a fisiopatologia neurológica da doença, concluindo que os processos fisiológicos desordenados podem ser uma correlação com a tricotilomania. Foram avaliados os artigos selecionados e construído um quadro comparativo, o qual é composto pelo nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo e suas principais conclusões. Apresentado no **Quadro 1**.

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Zhang, J; Grant, J. E.	2022	Ensaio Clínico Controlado (N = 223)	Confirma a relação entre Tricotilomania e a prevalência de histórico familiar de Transtorno obsessivo compulsivo.
Grant, J. E; Chamberlain, S.R.	2021	Estudo observacional (N = 238)	Sugere que diferentes estilos de puxar o cabelo (automático ou focado) podem ter associações variáveis com diferentes aspectos da tricotilomania.
Grant JE, Keuthen NJ, Stein DJ, Louchner C, Chamberlain SR.	2020	Estudo observacional (N = 50)	Confirma que a tricotilomania está associada a alterações biológicas potencialmente progressivas ao longo do tempo.
Roos A, Fouche JP, Stein DJ, Lochner C.	2023	Ensaio Clínico Controlado (N = 39)	Descobriu um conjunto de distúrbios de regiões que operam como centro na rede global na Tricotilomania, como as regiões temporal, parietal, occipital e região frontal.
Grant JE, Dougherty DD, Chamberlain SR.	2020	Estudo observacional (N = 10.169)	Descobriu que a idade de início da tricotilomania é mais precoce em mulheres; não há prevalência de sexo; 79% dos pacientes apresentavam um ou mais transtornos psiquiátricos associados.
Grant, J. E; Chamberlain, S. R.	2021	Ensaio Clínico Controlado (N = 98)	Pacientes com tricotilomania apresentam elevado grau de neuroticismo, introversão elevada e baixo grau de consciência, estando estes fatores associados à gravidade da doença.
Grant, J. E; Chamberlain, S. R.	2022	Estudo observacional (N = 10. 169)	Evidenciou que a tricotilomania apresentou uma taxa de recuperação natural de 24,9%. Os que relataram recuperação natural da doença eram mais velhos e tinham menor relatos de TDAH, TOC e transtorno de pânico.
Ricketts EJ, Snorrason I, Kircanski K, Alexander JR, Stiede JT, Thamrin H, et al	2019	Estudo Observacional (N = 1.604)	Demonstrou que a temos 2 grupos de inicio da tricotilomania: inicio na adolescência (12,4 anos) e na meia idade adulta (35,6 anos). O grupo de inicio precoce apresentou taxas mais altas de comportamentos repetitivos focados no corpo comitantes, e o grupo de inicio tardio apresentou mais associação de causas físicas como relação a retirada dos cabelos.
Grant JE, Peris TS, Ricketts EJ, Lochnner C, Stein DJ, Stochi J, et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado (N = 279)	Sugeriu a existência de 3 subtipos da tricotilomania com características clínicas únicas que devem ser utilizadas nos alvos terapêuticos, formulando diferentes planos terapêuticos focados nos subgrupos.
Lochner C, Demetriou S, Kidd M, Coetzee B, Stein DJ.	2021	Ensaio Clínico Controlado (N = 87)	Confirmou a relação entre a Tricotilomania e o trauma infantil, a percepção do estresse e a desregulação emocional. Não houve relação entre a desregulação emocional e a gravidade do puxão.
Grant JE, Peris TS, Ricketts EJ, Belem RA, Chamberlain SR, O'Neill J et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado (N = 159)	Confirmou que os pacientes com comportamentos repetitivos focados no corpo apresentam hiperatividade acentuada no giro frontal inferior bilateral e ativação aumentada em múltiplas áreas durante a antecipação da perda. Ou seja, existe circuitos de recompensas desregulados nesses pacientes.
Ricketts EJ, Rosenman M, Snorrason I, Perez JB, Peng MG, Kim J, et al.	2019	Ensaio Clínico Controlado (N = 420)	Os resultados demonstraram que os pacientes com Tricotilomania possuem maiores queixas de sono, taxas de apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e distúrbio do sono do ritmo circadiano.

Okumus, H. G; Akdemir, D.	2023	Estudo Observacional	Evidenciou que os pacientes que apresentam comportamentos repetitivos focados no corpo apresentam defeitos na flexibilidade cognitiva e de inibição motora na área neurocognitiva e anormalidades do ciclo córtico-estriado-tálamo-cortical.
Grant JE, Belém RA, Chamberlain SR, Peris TS, Ricketts EJ, O'Neill J, et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado (N = 251)	Demonstram diferentes substratos anatômicos de formas particulares de portadores da Tricotilomania, o que tem implicações para a compressão das apresentações clínicas e da resposta ao tratamento.
Gerstenblith TA, Jaramillo-Huff A, Ruuttiainen T, Nestadt PS, Samueles JF, Grados MA, et al.	2019	Estudo Observacional (N = 2.606)	Evidenciou uma forte relação entre Tricotilomania e transtorno obsessivo compulsivo e condições associadas a controle de impulsos e transtorno de apetite. Maior prevalência em mulheres.
Bezerra A, Machado MO, Maes M, Marazziti, Nunes PR, Solmi M, et al.	2019	Estudo Observacional (N = 7.639)	A tricotilomania foi associada a diversas comorbidades psiquiátricas, como depressão, abuso de álcool e tabaco, ideação suicida e exposição a abuso sexual na infância, bem como uma qualidade de vida física e psicológica prejudicada. Maior prevalência em mulheres.
Houghton, D. C; Tommerdahl, M; Woods, D. W.	2019	Ensaio Clínico Controlado (N = 92)	Evidenciou que a Tricotilomania está associada a sensibilidade sensorial excessiva e dificuldade de modular os estímulos sensoriais.
Cavic E, Valle S, Chamberlain SR, Grant JE.	2021	Ensaio Clínico Controlado (N = 87)	Os indivíduos com Tricotilomania apresentam uma qualidade de sono pior, pior percepção do estresse e menor tolerância ao sofrimento e maior impulsividade.
Chesivoir, E. K; Velle, S; Grant, J. E.	2022	Ensaio Clínico Controlado (N = 308)	Sugere que o TDAH é comum em adultos com Tricotilomania e a comorbidade está associada ao aumento da impulsividade.
Grant, J. E; Dougherty, D. D; Chamberlain S. R.	2020	Estudo Observacional (N = 10.169)	Evidenciou que os pacientes com Tricotilomania possuem uma ou mais doenças mentais associadas, como ansiedade, TOC, TDAH. Não demonstrou predomínio de gênero.
Grant JE, Valle S, Aslan I, Chesivoir EK, Chamberlain SR.	2023	Ensaio Clínico Controlado (N = 202)	Pacientes com Tricotilomania apresentam nível mais elevado de prevenção de danos e maior grau de extravagância.
Alexander JR, Houghton DC, Bauer CC, Lench HC, Woods WW.	2017	Ensaio Clínico Controlado (N = 138)	Demonstrou que os portadores de tricotilomania apresentam níveis mais elevados de emoções desadaptativas, reatividade e evitação experiencial.
Houghton DC, Alexander JR, Bauer CC, Woods WW.		Ensaio Clínico Controlado (N = 107)	Demonstra que diversas anormalidades sensoriais estão relacionadas a Tricotilomania e apresentam relevância para o tratamento.
Dougherty DD, Peters AT, Grant JE, Ricketts EJ, Migo M, Chou T, et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado (N = 153)	Demonstrou que indivíduos com Tricotilomania apresentam ativação dos gânglios da base alterada.
Jones, G; Keuthen, N; Greenberg, E.	2018	Estudo Observacional	Pacientes com Tricotilomania clínica apresentam limiar neurológicos baixos e tendem a evitação sensorial quando comparados com os pacientes subclínicos.

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais

Fonte: O próprio autor (2024)

DISCUSSÕES

Perante a análise dos vinte e cinco artigos para a revisão de literatura, a maioria dos artigos confirma a relação entre tricotilomania e a prevalência de histórico familiar de transtorno obsessivo compulsivo. Estes mesmos estudos sugerem que modos distintos de puxar o cabelo (automático ou focado) podem possuir associações variáveis com diferentes aspectos da tricotilomania (Zhang, et al, 2022; Ross, et al, 2023).

A tricotilomania está associada a alterações biológicas potencialmente progressivas ao longo do tempo, constituindo um conjunto de distúrbios de regiões que operam como centro na rede global na tricotilomania, tais como as regiões temporal, parietal, occipital e região frontal (Okumus, et al, 2023; Rant, et al, 2021).

A idade de início da tricotilomania é mais precoce em mulheres não tendo prevalência em sexo, mas, em mulheres se torna mais precoce, e nessas mulheres estão também associados à transtornos psiquiátricos associados (Grant, et al, 2021).

Alguns estudos relataram que pacientes com tricotilomania apresentaram um grau significativo de neuroticismo, com traços acentuados da instabilidade emocional, com uma introversão elevada e um grau bem pequeno de consciência. Esses fatores mostram estar associados também à uma gravidade da doença (Ricketts, et al, 2019).

A tricotilomania, diante de alguns casos, apresentou uma taxa de recuperação de 24%, sendo uma taxa nem relevante nem irrelevante. Porém, essas taxas foram observadas em pacientes de idade avançada com poucas reclamações de TDAH, TOC e transtorno do pânico (Houghton, et al, 2018).

A tricotilomania se inicia na adolescência, conforme relatos, na faixa etária de 12 a 14 anos e na vida adulta entre 35 e 36 anos. Dentre os adolescentes observou-se taxas altas de comportamentos repetitivos focados no corpo concomitantes, e os pacientes mais velhos apresentou-se associações de causas físicas como a retirada dos cabelos. Ainda de acordo com estes estudos, foi visto que a tricotilomania apresenta três subtipos, todos com características únicas, para fins terapêuticos (Houghton, et al, 2019; Alexander, et al, 2017). Pacientes com comportamentos repetitivos no corpo apresentam uma grande hiperatividade no giro frontal bilateral e ativação aumentada em várias áreas durante a antecipação da perda, isto quer dizer que há circuitos de recompensas sem regulação nestes pacientes (Grant, et al, 2020; Zhang, et al, 2022; Cavic, et al, 2021).

Outras relações com a tricotilomania foram evidenciadas, tais como: trauma infatil, a percepção do estresse e a desregularização emocional, entretanto, do que diz respeito à desregularização e a gravidade do puxão, não foi observada nenhuma associação (Grant, et al, 2023).

O sono foi observado nas queixas de pacientes com tricotilomania, taxas elevadas de apneia do sono, síndromes das pernas inquietas e distúrbios do sono do ritmo circadiano, bem como, comportamentos repetitivos no corpo que resultam em defeitos na flexibilidade cognitiva e de inibição motora na área neurocognitiva e anormalidades do ciclo corticô-estriado-tálamo-cortical (Bezerra, et al, 2021).

Cada portador da tricotilomania apresenta distintos substratos anatômicos de formas peculiares e que dificultam a compreensão das apresentações clínicas e de uma resposta satisfatória ao tratamento da doença (Rant, et al, 2021).

O transtorno obsessivo compulsivo possui uma grande relação com a tricotilomania, bem como condições associadas ao controle de impulsos e o transtorno de apetite, esse fato foi analisado com uma grande prevalência em mulheres (Rant, et al, 2021).

Três estudos enfatizaram o quanto a tricotilomania está associada à várias comorbidades psíquicas, tais como: depressão, dependência do álcool e do cigarro, ideação suicida, relato de abuso sexual na infância, qualidade de vida tanto física quanto psíquica prejudicada, essas comorbidades são mais encontradas em mulheres, tendo uma sensibilidade sensorial excessiva e dificuldade em modular os estímulos sensoriais (Zhang, et al, 2022; Ross, et al, 2023).

O TDAH é sugerido como sendo comum em pacientes com tricotilomania associado ao aumento da impulsividade, esse paciente, às vezes, possuem uma ou mais doenças mentais com associação à ansiedade, TDAH, TOC, isso tanto em homens quanto em mulheres, com níveis elevados de emoções desadaptativas, reatividade e evitação experiencial. As anormalidades sensoriais, estão bem relacionadas a pacientes com tricotilomania com relevância para o tratamento. Nos indivíduos com tricotilomania que apresentam essas anormalidades há também ativação dos gânglios da base alterada, isso demonstra um limiar neurológico baixo, não sentem a dor da mesma forma (Zhang, et al, 2022; Grant, et al, 2023).

CONCLUSÕES

A tricotilomania possui uma condição psiquiátrica de prevalência significativa entre homens e mulheres, porém estudos demonstraram grandes diferenças ao abordarem a sua prevalência na população geral. Grande parte dos estudos notou-se uma maior ocorrência em indivíduos na transição entre infância/adolescência e menor no decorrer dos anos. A tricotilomania teve maior ocorrência em mulheres.

Os estudos demonstraram alta prevalência de transtornos psiquiátricos associados à ocorrência da tricotilomania, como TDAH e TOC. No que diz respeito a qualidade de vida, o transtorno que mais teve associação com o tricotilomania diante de uma diminuição da mesma foi a ocorrência de transtornos depressivos.

REFERÊNCIAS

- Alexander JR, et al, Emotion Regulation déficits in Persons with Body-focused repetitive behavior disorders. *Journal of Affective Disorders*, 88: 188. 2017.
- Bezerra A, et al., Trichotillomania—psychopathological correlates and associations with health-related quality of life in a large sample. *CNS Spectrums*, 26(3), 282-289. 2021.
- Cavic E, et al., Sleep quality and its clinical associations in trichotillomania and skinpicking disorder. *ComprPsychiatry*. 105:152-221. 2021.
- Chesivoir, Eve, et al.. Comorbid trichotillomania and attention-deficityh peractivity disorder in adults. 116: 152-317. 2022.
- Dougherty DD, et al., Neural basis of associative learning in Trichotillomania and skin-picking disorder. *BehavBrain Res*. 3; 425:113-801. 2022.
- Gerstenblith TA, et al. Trichotillomania comorbidity in a sample enriched for familial obsessive-compulsive disorder. *ComprPsychiatry*. 94:152-123. 2019.
- Grant JE, et al. Assessment and treatment of trichotillomania (hairpullingdisorder) and excoriation (skinpicking) disorder. *Clinics in Dermatology*. 36 (6): 728-736. 2016.
- Grant JE, et al. Neurobiology of subtypesof trichotillomania and skinpicking disorder. *CNS Spectr*. 28(1):98-103. 2023.
- Grant JE, Chamberlain SR. Natural recovery in trichotillomania. *Aust N Z J Psychiatry*. 56(10):1357-1362. 2022.
- Grant JE, et al. Personality traitsand their clinical associations in trichotillomania and skinpickingdisorder. *BMC Psychiatry*. 21;21(1):203. 2021.
- Grant JE, et al. Prevalence, gender correlates, andco-morbidityoftrichotillomania. *Psychiatry Res*. 288:112-948. 2020.
- Grant JE, Keuthen NJ, Stein DJ, Louchner C, Chamberlain SR. Durationofillnessand cortical thickness in trichotillomania: Preliminary evidence for illnesschange over time. *EurNeuropsychopharmacol*. 2020 Mar; 32:88-93
- Grant JE, Peris TS, Ricketts EJ, Belem RA, Chamberlain SR, O'Neill J et al. Rewardprocessing in trichotillomaniaandskinpickingdisorder. *BrainImagingBehav*. 2022 Apr;16(2):547-556.
- Grant JE, Peris TS, Ricketts EJ, Lochner C, Stein DJ, Stochi J, et al. Identifyingsubtypesoftrichotillomania (hairpullingdisorder) andexcoriation (skinpicking) disorderusingmixturemodeling in a multicentersample. *J Psychiatr Res*. 2021 May; 137:603-612.
- Grant JE, Valle S, Aslan I, Chesivoir EK, Chamberlain SR. Temperament in trichotillomaniaandskinpickingdisorder. *Ann ClinPsychiatry*. 2023 May;35(2):87-92.
- Houghton DC, et al. Abnormal perceptual sensitivity in body-focused repetitive behaviores. *ComprehensivePsychiatry*, 82: 45-52. 2018.

Houghton, DC, et al. Increased tactile sensitivity and deficient feed-forward inhibition in pathological hair pulling and skinpicking. 120, 103-433. 2019.

Lochner C, et al. Hair-Pulling Does Not Necessarily Serve an Emotion Regulation Function in Adults With Trichotillomania. *Front Psychol*. 2021 Jul 5; 12: 65: 175.

Okumuş HG, Akdemir D. Body Focus Ed Repetitive Behavior Disorders: Behavioral Models and Neurobiological Mechanisms. *Turk Psikiyatri Derg*. 2023 Spring; 34(1):50-59

Rant JE, Chamberlain SR. Automatic and focused hairpulling in trichotillomania: Valid and useful subtypes? *Psychiatry Res*. 2021 Dec; 306:114-269.

Ricketts EJ, Rozenman M, Snorrason I, Perez JB, Peng MG, Kim J, et al. Confirmatory factor analysis of the SLEEP-50 Questionnaire in Trichotillomania (Hair-Pulling Disorder) and Excoriation (Skin-Picking) Disorder. *Psychiatry Res*. 2019 Mar; 273:197-205.

Ricketts EJ, Snorrason I, Kircanski K, Alexander JR, Stiede JT, Thamrin H, et al. A latent profile analysis of age of onset in trichotillomania. *Ann Clin Psychiatry*. 2019 Aug; 31(3):169-178.

Roos A, Fouche JP, Stein DJ, Lochner C. Structural brain network connectivity in trichotillomania (hair-pulling disorder). *Brain Imaging Behav*. 2023 Aug; 17(4):395-402.

Zhang J, Grant JE. Significance of family history in understanding and subtyping trichotillomania. *Comprehensive Psychiatry*. 2022 Nov; 119:152-349.

CAPÍTULO 6

DIABETIC RETINOPATHY AND ASSOCIATED FACTORS IN ELDERLY CARE IN A SPECIALIZED CENTER IN NORTHEAST BRAZIL

Data de submissão: 15/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Carina Bandeira Bezerra

Professor of the medicine course at the university of Fortaleza

Maria Vieira de Lima Saintrain

Postgraduate Program in Public Health

Beatriz Vieira Cavalcante

Medical student at the University of Fortaleza

Letícia Macedo Lucena

Medical student at the University of Fortaleza

Tulio Veras Veloso

Medical student at the University of Fortaleza

ABSTRACT: Diabetic Retinopathy (DR) is one of the consequences of Diabetes Mellitus (DM), being one of the main causes of irreversible visual loss in the general population, having associated factors of significant importance. **Background/Objectives:** To characterize the diabetic elderly affected by RD and the related factors. **Methods:** This is a cross-sectional, descriptive and analytical study, consisting of people aged 65 and over with DM, with more

than one year of diagnosis, attended in the city of Fortaleza-CE. The total sample of this research was 256 elderly people, obtaining secondary data from the ophthalmological evaluation for the diabetic retinopathy outcome, resulting in 111 elderly people.

Results: It was evidenced that of the 111 evaluated patients, 62 (55.8%) presented DR on examination. The findings showed an association between diabetic neuropathy (DN) and DR, with 66.7% (32) of elderly diabetics with DN expressing associated DR. Of the patients using insulin, 63.6% (42) had DR. Regarding the use of oral antidiabetic drugs, 48.2% (40) of those who use it revealed RD on examination, against 51.8% (43) who did not present this disease. There was also a relationship between time of disease in years and RD, with a median of 18 years for the outcome. There was no significant association between other variables and DR. **Conclusions:** This is an important complication of DM, with modifiable risk factors and that has deleterious consequences for patients' quality of life. Therefore, it needs studies and public policies for prevention and early detection.

KEYWORDS: Elderly; diabetes mellitus; diabetic retinopathy.

RETINOPATIA DIABÉTICA E FATORES ASSOCIADOS NO CUIDADO AO IDOSO EM UM CENTRO ESPECIALIZADO NO NORDESTE BRASILEIRO

RESUMO: A Retinopatia Diabética (RD) é uma das consequências do Diabetes Mellitus (DM), sendo uma das principais causas de perda visual irreversível na população geral, possuindo fatores associados de importância significativa. **Objetivo.** Caracterizar os idosos diabéticos acometidos por RD e os fatores associados. **Material e Métodos.** Trata-se de estudo transversal, descritivo e analítico, constituído por pessoas com 65 anos e mais com *diabetes mellitus*, com mais de um ano de diagnóstico, atendidos no Município de Fortaleza-CE. A amostra total desta pesquisa foi de 256 idosos, obtendo-se dados secundários da avaliação oftalmológica para o desfecho retinopatia diabética, resultando em 111 idosos. **Resultados.** Evidenciou-se que dos 111 pacientes avaliados, 62 (55,8%) apresentaram RD ao exame. Os achados evidenciaram associação entre neuropatia diabética (ND) e RD, com 66,7% (32) dos idosos diabéticos com ND exprimindo RD associada. Dos pacientes que fazem uso de insulina, 63,6% (42) possuíam RD. Relativo ao uso de medicamentos antidiabéticos orais, 48,2% (40) dos que usam revelaram RD ao exame, contra 51,8% (43) que não apresentaram esta enfermidade. Verificou-se também relação entre tempo de doença em anos e RD, com mediana de 18 anos para o desfecho. Não houve associação significante entre outras variáveis e RD neste estudo. **Conclusão.** Esta é uma complicação do DM importante, com fatores de risco modificáveis e que gera consequências deletérias para a qualidade de vida dos pacientes. Necessita, portanto, de estudos e políticas públicas para prevenção e detecção precoce.

INTRODUCTION

Population aging is one of the most significant facts of this century, estimated that in 2017 there were 962 million people aged 60 or over in the world, comprising 13 percent of the global population, furthermore it is projected that in 2050 it will reach 2.1 billion of elderly people [26].

In accordance with these data, the Continuous National Household Sample Survey (PNAD) maintained an aging trend in the Brazilian population in recent years, given that the group of people aged 60 or over represented 12.8% of the population total resident, rose to 15.4% in 2018 [14].

With this rapid aging process there is also an increase in the most prevalent conditions in this age group, making chronic non-communicable diseases an increasingly serious public health problem [7].

The multiplicity of diseases and chronic organic dysfunctions constitutes a particularity of the elderly that must be observed carefully [30]. Consequently, this pattern of illnesses requires constant monitoring, permanent care, continuous medication and periodic exams [29].

Among these chronic non-communicable diseases in the elderly, diabetes mellitus stands out, which progresses in this age group with an increase in its incidence and prevalence in Brazil and around the world [11]. According to the International Diabetes Federation, in 2019 the estimated number of people between 65 and 99 years old with diabetes in the world is 135.6 million (19.3%), with Brazil being one of the 10 countries with the highest prevalence of the disease, with around of 6.1 million diabetics, in addition to the 7.7 million people with undiagnosed diabetes [15].

In view of this, diabetes mellitus is an important and growing health problem for all countries, regardless of their level of development. Early diagnosis and treatment of the disease are extremely important to avoid its complications, such as classic macro and microvascular diseases, which can result in increased morbidity, affect health outcomes and reduce the quality of life of the elderly [23].

Among microvascular conditions, diabetic retinopathy (DR) stands out. This disease is one of the main causes of irreversible visual loss in the general population in many countries, including the adult working population and the elderly. It is also noteworthy that the individual risk of DR is 50 to 60% in a person with type 2 diabetes mellitus (DM2) [34]. One of the aggravating factors of this pathology is the fact that it is asymptomatic in its initial stages, and it is not possible to detect it without performing fundoscopy. As a result, it was found that after 20 years of diagnosis, more than 60% of those affected by type 2 DM present some form of retinopathy [5].

This disease progresses through predictable stages, categorically passing from the initial non-proliferative type to the more advanced or proliferative type. The critical distinction that separates nonproliferative DR (NPDR) from proliferative DR (PDR) is the presence of ocular neovascularization [12].

It initially develops due to anatomical and functional changes in several retinal cells, including the appearance of microaneurysms, adhesion of leukocytes, apoptosis of vascular cells and neuronal cells. These changes progress, causing the rupture of the internal and external blood barriers of the retina, which causes diabetic macular edema, being the most important cause of vision loss in DR. Capillary degeneration and the development of acellular capillaries lead to deterioration of retinal perfusion and subsequently retinal hypoxia and neovascularization [2].

Risk factors for the development and progression of DR, therefore, can be broadly divided into modifiable factors, such as hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, and obesity; and non-modifiable factors such as duration of diabetes, puberty, and pregnancy [25]. It is evident that one in every four patients with type 2 diabetes mellitus, between 10 and 15 years of diagnosis, has diabetic retinopathy, this percentage reaching 63% when the disease has been present for more than 30 years [32].

Researchers also observed racial/ethnic variation in the prevalence of DR, which may reflect a combination of disparities in socioeconomic status and access to healthcare, and a differential contribution of traditional risk factors for DR, such as poor glycemic control, blood pressure and duration of diabetes [24].

Given the context presented, the importance of diabetes and the ophthalmological changes resulting from this disease can be observed, which, without intervention, can lead to loss of vision and other complications. It should also be noted that obtaining data on the incidence of diabetic retinopathy and the factors related to its appearance are relevant for developing public health strategies and screening programs [21]. Therefore, this research aims to characterize elderly diabetics affected by diabetic retinopathy and the associated factors.

MATERIALS AND METHODS

The research universe in Brazil was made up of people aged 65 and over with diabetes mellitus, with at least one year of diagnosis of the disease and who gave their agreement, assisted by the specialized care of the Unified Health System (SUS) of the Municipality of Fortaleza, capital of the State of Ceará. To calculate the sample, the total number of elderly people in 2012 ($N=242,430$) in the city of Fortaleza was considered [4]. The minimum sample size was taken to estimate the population proportion of diabetics with the expected greatest symmetry of 20%, significance level of 5% (95% confidence interval) and maximum allowable error of 5%. In this way, a sample size of 246 elderly people was obtained. For the diabetic retinopathy outcome, secondary data were obtained from the ophthalmological evaluation of 111 of these elderly people.

At the Integrated Center for Diabetes and Hypertension (CIDH), there are a total of 1,978 people aged 65 and over actively registered for at least one year with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. These records were selected based on their original number in the service; one in every eight medical records was drawn, appearing in a systematic non-probabilistic sample. The semi-structured questionnaire for sociodemographic and clinical data was composed of:

a) Identification form - collection of sociodemographic (age and sex) and clinical data related to diabetes mellitus (metabolic control, acute and chronic complications of diabetes and clinical changes on clinical examination), general health data (systemic diseases, continuous use of medications, adherence to dietary measures, harmful habits, body mass index - BMI, among others). For BMI, the cutoff point proposed by Lipschitz specific to the elderly population was used [17].

b) Clinical ophthalmological evaluation - the presence of DR was identified based on the evaluation by specialist doctors from the institution where the presence or absence of signs of diabetic retinopathy was assessed during the complete ophthalmological examination with retinal mapping under binocular mydriasis.

The organization and consolidation of results occurred using the Statistical Package for the Social Sciences, Co. Chicago IL USA (SPSS) for Windows (version 20.0). Statistical measures were used that allowed the interpretation of the data, seeking to respond to the research objectives. The research project, after being submitted for approval by Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão (CIDH), was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade de Fortaleza (UNIFOR), under Opinion no. 1,666,717.

RESULTS

Of the total number of diabetic elderly people evaluated in the research (246), 111 (45.1%) underwent a complete ophthalmological evaluation. Of these, 62 (55.8%) revealed that they had diabetic retinopathy (DR) on examination and 49 (44.2%) did not. For the variables age ($p=0.892$), sex ($p=0.359$), smoking ($p=0.135$) and use of alcoholic beverages ($p=0.497$), there was no statistical significance for the RD outcome (Table 1).

Variables	Total	Retinopathy				PR (CI 95%)	p-Value		
		Yes		No					
		n	%	N	%				
Age group	-	-	-	-	-	-	0,892 ¹		
65 - 74	74	41	55,4	33	44,6	1	-		
75 or more	37	21	56,8	16	43,2	1,02 (0,72-1,45)	-		
Gender	-	-	-	-	-	-	0,359 ¹		
Male	53	32	60,4	21	39,6	1,17 (0,84- 1,62)	-		
Feminine	58	30	51,7	28	48,3	1	-		
Smoking	-	-	-	-	-	-	0,135 ²		
Yes	8	2	25,0	6	75,0	1	-		
No	103	60	58,3	43	41,7	2,33 (0,69-7,82)	-		
Drinks alcohol	-	-	-	-	-	-	0,497 ¹		
Yes	14	9	64,3	5	35,7	1,18 (0,76-1,81)	-		
No	97	53	54,6	44	45,4	1	-		

Table 1. Diabetic retinopathy according to sociodemographic variables of elderly

¹ Qui-square test; ²Fisher's exact test

For comorbidities related to chronic complications of DM, there was no statistical significance between systemic arterial hypertension ($p=0.365$), coronary artery disease ($p=0.473$), heart failure ($p=0.477$), cerebrovascular accident (CVA) ($p=0.209$), foot injuries ($p=0.073$) and amputations ($p=0.076$) and DR. For the diabetic neuropathy complication, there was statistical significance for the DR outcome with 66.7% (32) presenting ophthalmological changes and 33.3% (16) not presenting ($p=0.048$).

Concerning the treatment for DM 2, there was no statistically significant difference between adopting dietary measures ($p=0.283$) and RD. Statistical significance was found between the use of oral antidiabetics (ADO) and RD, with 48.2% (40) of those who use some ADO expressing RD and 51.8% (43) not ($p=0.005$) as well as the use of insulin, with 63.6% (42) of those who use it presenting DR and 36.4% (24) not ($p=0.046$).

In the evaluation of acute complications related to DM2, it was found that there is no statistically significant difference between episodes of hypoglycemia ($p=0.367$), ketotic decompensation ($p=0.254$) or hyperosmolarity ($p=0.462$) in the six months prior to clinical evaluation and diabetic retinopathy.

Regarding the mental health assessment of the diabetic elderly people in the study, the following tests were carried out: screening for depressive symptoms using the Yesavage Geriatric Depression Scale, 15-item version, and for screening for possible cognitive deficits using the Mini Mental State Examination. There were no differences between positive screenings for depressive symptoms ($p= 0.278$) and cognitive impairment and DR ($p=0.505$) (Table 2).

Variables	Total	Retinopathy				PR (CI 95%)	p-Value		
		Yes		No					
		n	%	N	%				
Arterial Hypertension	-	-	-	-	-	-	0,365 ¹		
Yes	96	52	54,2	44	45,8	1	-		
No	15	10	66,7	5	33,3	1,23 (0,82-1,84)	-		
Category of Arterial Hypertension	-	-	-	-	-	-	0,266 ¹		
Moderate	76	40	52,6	36	47,4	1	-		
Heavy	13	9	69,2	4	30,8	1,32 (0,86-2)	-		
Coronary Insufficiency	-	-	-	-	-	-	0,473 ¹		
Yes	31	19	61,3	12	38,7	1,14 (0,81-1,61)	-		
No	80	43	53,8	37	46,3	1	-		
Heart Failure	-	-	-	-	-	-	0,477 ¹		
Yes	14	9	64,3	5	35,7	1,19(0,77-1,83)	-		
No	96	52	54,2	44	45,8	1	-		
Stroke	-	-	-	-	-	-	0,209 ²		
Yes	11	4	36,4	7	63,6	1	-		
No	100	58	58	42	42,0	1,6(0,72-3,55)	-		
Peripheral Neuropathy	-	-	-	-	-	-	0,048 ¹		
Yes	48	32	66,7	16	33,3	1,41 (1-1,99)	-		
No	55	26	47,3	28	52,7	1	-		
Current Wound on the Foot	-	-	-	-	-	-	0,073 ¹		
Yes	14	11	78,6	3	21,4	1,48 (1,06-2,06)	-		

No	96	51	53,1	45	46,9	1	-
Amputation	-	-	-	-	-	-	0,076 ²
Yes	8	7	87,5	1	12,5	1,64 (1,19-2,25)	-
No	101	54	53,5	47	46,6	1	-
Dietary Measures	-	-	-	-	-	-	0,283 ¹
Yes	83	43	51,8	40	48,2	1	-
No	25	16	64,0	9	36,0	1,24 (0,86-1,77)	-
Insuline	-	-	-	-	-	-	0,046 ¹
Yes	66	42	63,6	24	36,4	1,43 (0,98-2,08)	-
No	45	20	44,4	25	55,6	1	-
Oral Antidiabetics	-	-	-	-	-	-	0,005 ¹
Yes	83	40	48,2	43	51,8	1	-
No	28	22	78,6	6	21,4	1,63 (1,21-2,19)	-
Hypoglycemia in the Last 6 Months	-	-	-	-	-	-	0,367 ¹
Yes	30	19	63,3	11	36,7	1,18 (0,84-1,66)	-
No	80	43	53,8	37	46,3	1	-
Ketotic decompensation in the last 6 months	-	-	-	-	-	-	0,254 ²
Yes	3	3	100	0	0,0	1,83 (1,54-2,17)	-
No	106	58	54,7	48	45,3	1	-
Hyperosmolarity in the last 6 months	-	-	-	-	-	-	0,462 ²
Yes	8	6	75,0	2	25,0	1,37 (0,88-2,11)	-
No	102	56	54,9	46	45,1	1	-
Nutritional status (BMI)	-	-	-	-	-	-	0,323 ²
BMI < 22 kg/m ²	7	2	28,6	5	71,4	1	-
22< BMI <27 kg/m ²	29	18	62,1	11	37,9	2,17 (0,65-7,25)	-
BMI > 27 kg/m ²	72	40	55,6	32	44,4	1,94 (0,59-6,39)	

Table 2. Diabetic retinopathy according to clinical variables in the elderly

¹ Qui-square test; ²Fisher's exact test

Regarding nutritional status, there was no statistical significance between body mass index and RD ($p=0.323$).

Statistical significance was found between the duration of diabetes mellitus in years and the presence of diabetic retinopathy, with a median of 18 (10 - 20) years for DR when compared to a median of 10 (5 - 17.5) years ($p=0.008$). For blood pressure levels at clinical assessment, there is no statistically significant difference between systolic ($p=0.245$) and diastolic ($p=0.842$) pressures and the outcome (Table 3).

Variables	Total	Retinopathy		p-Value
		Yes	No	
	Median (1st - 3d quartile)	Median (1st - 3rd quartile)		
Time in years of illness	12 (7 - 20)	18 (10 - 20)	10 (5 - 17,5)	0,008
SBP while lying down	140 (130 - 160)	144,5 (130 - 170)	140 (135 - 153)	0,245
DBP while lying down	80 (78 - 90)	80 (78 - 90)	80 (80 - 90)	0,842

Table 3. Medians of DM duration in years and blood pressure levels and diabetic retinopathy

Mann-Whitney Test

DISCUSSION

It is estimated that diabetic retinopathy affects around 35 to 40% of patients with DM, that is, approximately 4 million people in Brazil [23]. The findings of this study show an even higher percentage of diabetic elderly people studied with DR, where 55.8% of them presented this complication on ophthalmological examination, demonstrating its clinical importance.

The age of the diabetic and the black race are factors mentioned in the literature for a less favorable evolution of DR [13]. It was also observed that in some studies the proportion of DR was higher in males and in others there was a similar prevalence for both sexes. These differences can be attributed to metabolic and socioeconomic risk factors distributed differently according to sex, which varies in different populations [1]. However, in this research, no statistical significance was found between the variables age ($p=0.892$) and sex ($p=0.359$) in relation to DR.

For smoking, research shows that there is no statistically positive or negative association with diabetic retinopathy [33], data from the literature corroborated by the present study where the association between smoking and DR did not show statistical relevance ($p=0.135$). However, it is important to mention that smoking can negatively affect retinopathy, and it is even necessary to take measures to stop it [23].

Diabetic retinopathy is one of the main causes of acquired blindness in the world, increasing the prevalence with poor metabolic control, hypertension and time of disease evolution [23], which is in line with the findings of the present research for the hypertension variable not detecting a statistically significant difference in its relationship with DR. Differently, other authors analyzed the coexistence of systemic arterial hypertension in 16 patients (67%), of which 13 (81%) were indicated for specific treatment, thus demonstrating the relationship of hypertension as a risk factor for the development of DR [18].

It is also noteworthy that DR is a late complication of diabetes and the presence of chronic hyperglycemia is mandatory in the pathophysiology of the disease [13]. The study revealed that there is no association between ketotic decompensation ($p=0.254$), hypoglycemia ($p=0.367$) or hyperosmolarity ($p=0.462$) in the six months preceding the clinical evaluation. In addition to these factors, patients with retinopathy are at greater risk of other micro and macrovascular complications.

It is noteworthy that there is an association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease when related to the degree of severity of retinopathy [23]. However, the present study did not evaluate the severity of DR, and it is not possible to analyze this association. In people with diabetic retinopathy, coexistence of nephropathy, neuropathy, and peripheral vascular disease has been observed [28]. Likewise, our findings showed an association between diabetic neuropathy (DN) and DR ($p=0.048$), with 66.7% (32) of elderly diabetics with DN revealing associated DR, while 33.3% (16) did not present DR.

No statistical significance was found between coronary artery disease ($p=0.473$), congestive heart failure ($p=0.477$), stroke ($p=0.209$) and DR in this research.

The nutritional status of diabetics is also a factor analyzed in many studies. Data suggest that adipose tissue generates a chronic low-level inflammatory state by producing pro-inflammatory cytokines. This process induces an environment of insulin resistance and endothelial dysfunction, which links obesity to diabetic angiopathy. Studies have found a positive association between retinopathy and obesity [19,20]. Among patients with retinopathy, a higher BMI was associated with more severe retinopathy and vision-threatening retinopathy [20], an association not found in the present research ($p=0.323$).

It is important to mention the fact that patients with diabetic retinopathy are more likely to require medications such as oral hypoglycemic agents or insulin to control the disease. A large-scale study carried out in the Chinese population found that almost 80% of patients with diabetic retinopathy required oral hypoglycemic agents or insulin injections for diabetic control [33].

Other research shows that, after 20 years of illness, close to 99% of insulin-dependent DM patients and 60% of non-insulin-dependent DM patients have some degree of DR [18]. This greater relationship between insulin use and diabetic retinopathy can be explained by the severity and level of glycemic control. In view of this, patients who did not require medication are probably those with adequate or borderline control of glycemic indexes, therefore, they have less risk of developing diabetic retinopathy [33].

In line with these studies, it was found that of the patients using insulin, 63.6% (42) had DR, while 36.4% (24) did not ($p=0.046$). Regarding the use of oral antidiabetic medications, 48.2% (40) of those who use them revealed DR on examination, compared to 51.8% (43) who did not present this pathology ($p=0.005$). It must be taken into account that DR is present, especially in patients with long-term illness and difficult glycemic control [16], and this difficult glycemic control is also a related factor in the highest prevalence of insulin treatment [6].

It is noteworthy that as the disease progresses, the profile of medication use for diabetes mellitus changes, showing that, as the disease lasts longer, the use of insulin for therapy becomes more necessary, requiring replacement of the use of oral antidiabetics. In type 2 diabetes, therefore, the initiation of insulin use is time-dependent, as the longer the diabetes progresses, the more possibilities there are for requiring insulin treatment [3].

Therefore, the association between the presence of DR and insulin use may be more related to the duration of the disease than to the use itself. With the progression of the loss of insulin secretion by the pancreas, which usually occurs on average after ten years of disease progression, it may be necessary to combine oral antidiabetic drugs with insulin or even full use of this medication [8].

In this logic, the inverse association found in the research between the non-use of OAD and diabetic retinopathy could be explained, since, as it is necessary to add insulin or replace OAD with insulin, there is a higher prevalence of DR in elderly diabetics, and this association may be a confounding factor.

Regarding the mental state of diabetic elderly people, studies have shown that DR could be associated with changes in the psychosocial well-being of patients. Increased severity of DR and diabetic macular edema are associated with a negative impact on quality of life and depression [9]. In the same understanding, patients with DR were more likely to have difficulty maintaining social interaction and the disintegration of their social lives. There were reports of anxiety due to the problem in maintaining friendships or meeting new people because of the difficulty in recognizing people's faces [10,25]. In this study, however, there were no differences between positive screens for depressive symptoms and cognitive impairment in association with DR.

There was an association between disease duration in years and DR ($p=0.008$) with a median of 18 years (10 - 20 years) for the outcome. Among diabetics with more than 10 years of diagnosis, 49% had DR, as did other authors who also found this association, mentioning that more than 40% of people with more than 10 years of DM have DR [1,31].

As a limitation of the research, it is noted that all diabetic elderly people estimated in the sample calculation of the study population were not evaluated. It was observed in this work, therefore, that there are many factors associated with diabetic retinopathy in the elderly. This disease is on the rise, with it being estimated that the number of people with DR will increase from 126.6 million in 2011 to 191.0 million in 2030, and the number of people with vision loss due to diabetic retinopathy will increase from 37.3 to 56.3 million [35].

Therefore, more attention should be paid to this complication requiring treatment of classic risk factors, such as hyperglycemia and hypertension, which can prevent or delay the progression of DR [22]. It is known that diabetes prevention is the best approach to preventing DR, which requires fundamental social and political changes to combat diabetes mellitus in the world [35].

CONCLUSIONS

The most important findings are the high percentage of elderly diabetics who developed diabetic retinopathy. Its associated risk factors prevailed: duration of the disease, use of OAD and insulin treatment, and diabetic neuropathy.

In this context, the relevance of the topic as a public health problem with harmful consequences for the quality of life, especially for the elderly, can be seen. The importance of attention and implementation of effective public policies for the prevention and optimized treatment of the disease is urgent.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

REFERENCES

1. Adrianzén, R. E., Rioja, M., Manrique, A. (2019). Frecuencia y severidad de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Instituto Regional de Oftalmología. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 36(2), 260-264. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4076>.
2. Al-Shabrawey, M., Zhang, W., & McDonald, D. (2015). Diabetic retinopathy: mechanism, diagnosis, prevention, and treatment. *BioMed research international*, 2015, 854593. <https://doi.org/10.1155/2015/854593>.
3. Ancochea, G., & Martín Sánchez, M. D. (2016). Results of a diabetic retinopathy screening. Risk markers analysis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 91(1), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2015.09.011>.
4. Brasil, Ministério da Saúde. (2012). Banco de dados do Sistema Único de Saúde, DATASUS.
5. Brasil. Ministério da Saúde. (2013). Cadernos de atenção básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Recuperado em 20 fevereiro, 2019, de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf.
6. Castro Cárdenas, K., López Dorta, N., Rodríguez Rivero, D., Suárez Pérez, J.C., & Llerena Rodríguez, J.A. (2013). Factores de riesgo y severidad de la retinopatía diabética. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 42(2), 181-190. Recuperado en 25 de octubre de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200007&lng=es&tlng=es.
7. Costa Filho, A. M., Mambrini, J.V.M., Malta, D. C., Lima-Costa, M. F., & Peixoto, S. V. (2018). Contribution of chronic diseases to the prevalence of disability in basic and instrumental activities of daily living in elderly Brazilians: the National Health Survey (2013). *Cadernos de Saúde Pública*, 34(1), e00204016. Epub February 05, 2018. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00204016>.
8. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Migrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41(12), 2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.

9. Fenwick E. K., Pesudovs K., Rees G., Dirani M., Kawasaki R., Wong T. Y., Lamoureux E. L. (2011). The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *The British journal of ophthalmology*, 95 (6), 774–782. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.191312>.
10. Fenwick, E., Rees, G., Pesudovs, K., Dirani, M., Kawasaki, R., Wong, T. Y., & Lamoureux, E. (2012). Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*, 40(1), 27–38. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02599.x>.
11. Flor, L. S., & Campos, M. R. (2017). Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(1), 16-29. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>.
12. Hendrick, A. M., Gibson, M. V., & Kulshreshtha, A. (2015). Diabetic Retinopathy. *Primary care*, 42(3), 451–464. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.005>.
13. Hirakawa, T. H., Costa, W. C., Nakahima, F., Ferreira, A. I. C., Ribeiro, L. B., Ticianeli, J. G., & Sequeira, B. J. (2019). Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 78(2), 107-111. Epub May 13, 2019.<https://doi.org/10.5935/0034-7280.20180106>.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2019). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua: características gerais dos domicílios e dos moradores 2018.
15. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. (2019). 9. ed.
16. Jost, B. S., Hilgemberg, É., Rodrigues, E. B., Daniotti, A. F., & Bonamigo, E. L. (2010). Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzzerna - SC. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 73(3), 259-265. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492010000300010>.
17. Lipschitz D. A. (1994). Screening for nutritional status in the elderly. *Primary care*, 21(1), 55–67.
18. Mendanha, D. B. A., Abrahão, M. M., Vilar, M. M. C., & Nassaralla Junior, J. J. (2016). Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 75(6), 443-446. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20160089>.
19. Raman, R., Rani, P. K., Gnanamoorthy, P., Sudhir, R. R., Kumaramanikavel, G., & Sharma, T. (2010). Association of obesity with diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS Report no. 8). *Acta diabetologica*, 47(3), 209–215. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0113-8>.
20. Raum, P., Lamparter, J., Ponto, K. A., Peto, T., Hoehn, R., Schulz, A., Schneider, A., Wild, P. S., Pfeiffer, N., & Mirshahi, A. (2015). Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PloS one*, 10(6), e0127188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127188>.
21. Sabanayagam, C., Banu, R., Chee, M. L., Lee, R., Wang, Y. X., Tan, G., Jonas, J. B., Lamoureux, E. L., Cheng, C. Y., Klein, B., Mitchell, P., Klein, R., Cheung, C., & Wong, T. Y. (2019). Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(2), 140–149. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30128-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30128-1).

22. Simó, R., & Hernández, C. (2015). Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Progress in retinal and eye research*, 48, 160–180. <https://doi.org/10.1016/j.preteyes.2015.04.003>.
23. Sociedade Brasileira de Diabetes. (2019). Diretrizes: sociedade brasileira de diabetes 2019-2020. [Internet]. São Paulo: Clannad.
24. Tan, G. S., Gan, A., Sabanayagam, C., Tham, Y. C., Neelam, K., Mitchell, P., Wang, J. J., Lamoureux, E. L., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2018). Ethnic Differences in the Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology*, 125(4), 529–536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.026>.
25. Ting, D. S., Cheung, G. C., & Wong, T. Y. (2016). Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*, 44(4), 260–277. <https://doi.org/10.1111/ceo.12696>.
26. United Nations. (2017). *World Population Prospects: Key Findings and Advance Tables*. New York: United Nations.
27. Van Greevenbroek, M. M., Schalkwijk, C. G., & Stehouwer, C. D. (2013). Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *The Netherlands journal of medicine*, 71(4), 174–187.
28. Venkatesh, P., Tibrewal, S., Bhowmik, D., Tripathi, M., Ramakrishnan, S., Vashist, N., Vohra, R., & Garg, S. (2014). Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. *The Indian journal of medical research*, 140(1), 77–83.
29. Veras, R. P., & Oliveira, M. (2018). Envelhecer no Brasil: a construção de um modelo de cuidado. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6), 1929-1936. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.04722018>.
30. Veras, R. P. (2012). Prevenção de doenças em idosos: os equívocos dos atuais modelos. *Cadernos de Saúde Pública*, 28(10), 1834-1840. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X201200100003>.
31. Villena, J. E., Yoshiyama, C. A., Sánchez, J. E., Hilario, N. L., & Merin, L. M. (2011). Prevalence of diabetic retinopathy in Peruvian patients with type 2 diabetes: results of a hospital-based retinal telescreening program. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 30(5), 408–414.
32. Voigt, M., Schmidt, S., Lehmann, T., Köhler, B., Kloos, C., Voigt, U. A., Meller, D., Wolf, G., Müller, U. A., & Müller, N. (2018). Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(9), 570–576. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120570>.
33. Wat, N., Wong, R. L., & Wong, I. Y. (2016). Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 22(6), 589–599. <https://doi.org/10.12809/hkmj164869>.
34. Wong, T. Y., Cheung, C. M., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). Diabetic retinopathy. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16012. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>.
35. Zheng, Y., He, M., & Congdon, N. (2012). The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian journal of ophthalmology*, 60(5), 428–431. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.100542>.

CAPÍTULO 7

CIRURGIA METABÓLICA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Data de submissão: 17/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Carolina Sena Vieira

Graduanda em Medicina. Faculdade Atenas. Porto Seguro - BA

João Pedro Tomich

Graduando em Medicina. Faculdade Atenas. Porto Seguro - BA

Kevin Aksacki

Graduando em Medicina. Faculdade Atenas. Porto Seguro - BA

Vinicius Alves Sampaio

Graduando em Medicina. Faculdade Atenas. Porto Seguro - BA

RESUMO: A cirurgia metabólica é uma intervenção eficaz e transformadora no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), apresentando taxas de remissão glicêmica entre 50% e 80%. Os resultados são atribuídos a alterações metabólicas e hormonais, como o aumento de GLP-1 e PYY, a redução da grelina, a modulação da microbiota intestinal e a diminuição da inflamação sistêmica. Esses benefícios frequentemente ocorrem antes mesmo de uma perda ponderal significativa, demonstrando que os efeitos glicêmicos vão além do emagrecimento. Além de promover o controle glicêmico, a cirurgia metabólica reduz complicações microvasculares

(retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença cardiovascular e AVC), melhora o perfil lipídico, a pressão arterial e a qualidade de vida, com maior mobilidade e bem-estar psicológico dos pacientes. No entanto, desafios como acesso limitado, barreiras econômicas e complicações nutricionais no pós-operatório ainda precisam ser superados. Avanços tecnológicos, como a cirurgia robótica, biomarcadores metabólicos e o uso de realidade aumentada, têm contribuído para ampliar o acesso e refinar os resultados dessa intervenção, consolidando-a como uma ferramenta essencial e promissora no manejo do DM2.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia metabólica; diabetes mellitus tipo 2; remissão glicêmica; obesidade; avanços tecnológicos.

METABOLIC SURGERY FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

ABSTRACT: Metabolic surgery has emerged as an effective and transformative intervention for managing type 2 diabetes mellitus (T2DM), with remission rates ranging from 50% to 80%. These outcomes are attributed to metabolic and hormonal changes, including increased secretion of GLP-1 and PYY, reduced ghrelin levels, modulation of the gut microbiota, and

decreased systemic inflammation. These benefits often occur before significant weight loss, demonstrating that glycemic improvements are independent of weight reduction. In addition to glycemic control, metabolic surgery reduces microvascular (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and macrovascular (cardiovascular disease and stroke) complications, improves lipid profiles and blood pressure, and enhances quality of life by promoting greater mobility and psychological well-being. However, challenges such as limited access, economic barriers, and postoperative nutritional deficiencies remain significant. Technological advancements, including robotic surgery, metabolic biomarkers, and augmented reality, have further enhanced access and outcomes, establishing metabolic surgery as an essential and promising tool in the comprehensive management of T2DM.

KEYWORDS: Metabolic surgery; type 2 diabetes mellitus; glycemic remission; obesity; technological advancements.

CIRUGÍA METABÓLICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

RESUMEN: La cirugía metabólica ha demostrado ser una intervención eficaz y transformadora en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con tasas de remisión que oscilan entre el 50 % y el 80 %. Estos resultados se atribuyen a cambios metabólicos y hormonales, como el aumento de GLP-1 y PYY, la reducción de la grelina, la modulación de la microbiota intestinal y la disminución de la inflamación sistémica. Estos beneficios suelen manifestarse antes de una pérdida de peso significativa, lo que demuestra que las mejoras glicémicas no dependen exclusivamente del adelgazamiento. Además, la cirugía metabólica reduce complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular), mejora el perfil lipídico, la presión arterial y la calidad de vida, promoviendo mayor movilidad y bienestar psicológico. A pesar de sus beneficios, persisten desafíos como el acceso limitado, barreras económicas y deficiencias nutricionales postoperatorias. Los avances tecnológicos, como la cirugía robótica, los biomarcadores metabólicos y la realidad aumentada, han ampliado el acceso y mejorado los resultados, consolidando a la cirugía metabólica como una herramienta esencial y prometedora en el manejo integral de la DM2.

Palabras clave: Cirugía metabólica; diabetes mellitus tipo 2; remisión glicémica; obesidad; avances tecnológicos.

INTRODUÇÃO

A cirurgia metabólica, anteriormente conhecida como cirurgia bariátrica, tem ganhado destaque na medicina moderna. Inicialmente, essa abordagem era vista apenas como uma estratégia para perda de peso em pacientes com obesidade mórbida. Contudo, evidências acumuladas nas últimas décadas demonstram que os benefícios dessa intervenção vão além da redução ponderal, abrangendo alterações significativas na fisiologia metabólica, hormonal e inflamatória. Essas mudanças contribuem para a remissão de doenças complexas, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), além de melhorar diversas condições associadas à obesidade (Cohen, Torres & Schiavon, 2010).

A obesidade e o DM2 são desafios significativos para a saúde pública global, representando um aumento da morbimortalidade, sobrecarga nos sistemas de saúde e redução na qualidade de vida dos pacientes. Dados epidemiológicos mostram que a obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2, agravando o curso clínico de ambas as condições (Conselho Federal de Medicina, 2017). Apesar dos avanços no tratamento clínico, incluindo medicamentos de última geração e estratégias de mudanças no estilo de vida, muitos pacientes não conseguem alcançar controle glicêmico adequado. Isso os deixa expostos a complicações graves, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal, neuropatia e retinopatia (Rubino et al., 2016).

Nesse cenário, a cirurgia metabólica tem se mostrado uma solução eficaz e inovadora. Procedimentos como o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical demonstraram resultados expressivos na melhoria do controle glicêmico, com remissão parcial ou completa do DM2 em uma proporção significativa de pacientes (Schauer et al., 2017). Esses benefícios não se restringem à perda de peso, sendo impulsionados por mecanismos fisiológicos e hormonais, como o aumento na secreção de hormônios incretínicos, como GLP-1 e PYY, a redução na secreção de grelina e a modulação da microbiota intestinal (Rubino et al., 2016).

Além disso, essas alterações promovem uma melhora rápida no controle glicêmico, frequentemente observada antes mesmo de ocorrer perda ponderal significativa. Esses efeitos também incluem a redução de níveis de inflamação sistêmica, um aspecto fundamental na fisiopatologia do DM2 (Cohen, Torres & Schiavon, 2010).

Os benefícios da cirurgia metabólica não se limitam ao controle do DM2. Estudos demonstram que essa abordagem contribui para a redução de comorbidades associadas à obesidade, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, apneia obstrutiva do sono e esteatose hepática não alcoólica. A melhoria no perfil metabólico global resulta também na redução da mortalidade geral e específica, além de impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes (Schauer et al., 2017).

Apesar dos benefícios amplamente documentados, a implementação da cirurgia metabólica ainda enfrenta desafios consideráveis. Entre eles estão as barreiras econômicas, culturais e educacionais. Além disso, a natureza invasiva do procedimento e a necessidade de mudanças permanentes no estilo de vida reforçam a importância de uma avaliação criteriosa e multidisciplinar para garantir os melhores resultados (Conselho Federal de Medicina, 2017).

Com base em diretrizes internacionais, como as da American Diabetes Association (ADA) e da International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO), a cirurgia metabólica é recomendada para pacientes obesos com DM2 que não alcançam controle glicêmico adequado com terapias convencionais. Essa recomendação reflete o crescente corpo de evidências que demonstra os benefícios da cirurgia, não apenas na remissão do DM2, mas também na redução de complicações micro e macrovasculares e no aumento da expectativa de vida (Rubino et al., 2016).

Esse estudo reforça que a cirurgia metabólica é uma ferramenta terapêutica valiosa, e sua aplicação deve ser direcionada com base em critérios clínicos bem estabelecidos, a fim de maximizar os benefícios para os pacientes.

REFERENCIAL TEÓRICO

A cirurgia metabólica tem emergido como uma alternativa eficaz no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente em pacientes que apresentam dificuldades em alcançar controle metabólico adequado por meio de intervenções clínicas convencionais. Este referencial teórico aborda os principais conceitos, mecanismos fisiopatológicos e evidências clínicas que fundamentam essa abordagem terapêutica, contextualizando-a no cenário atual de manejo do DM2.

Conceito de Cirurgia Metabólica

A cirurgia metabólica é uma abordagem terapêutica que tem como foco o tratamento de doenças metabólicas, especialmente o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Embora frequentemente confundida com a cirurgia bariátrica, a cirurgia metabólica possui indicações específicas e seu objetivo principal é o impacto metabólico, como o controle glicêmico e as alterações hormonais decorrentes da modificação anatômica do trato gastrointestinal, indo além da simples perda de peso (DIAS et al., 2018). Historicamente, iniciou-se como um tratamento para obesidade grave, mas estudos demonstraram que seus efeitos metabólicos não eram apenas consequência da redução ponderal, mas também de alterações fisiológicas no trato gastrointestinal e no metabolismo hormonal (RUBINO et al., 2010).

A diferença fundamental entre a cirurgia bariátrica e a metabólica está nos objetivos: enquanto a bariátrica foca na perda de peso e no controle das comorbidades associadas à obesidade, a metabólica tem como prioridade os efeitos no controle glicêmico e na remissão ou controle do DM2. As principais técnicas utilizadas, como o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical, promovem mudanças anatômicas e hormonais que impactam diretamente o metabolismo. O bypass gástrico, por exemplo, aumenta os níveis de GLP-1, que estimula a secreção de insulina e melhora a sensibilidade à insulina, enquanto a gastrectomia vertical reduz a produção de grelina, hormônio relacionado à fome (Schauer et al., 2017).

Esses efeitos benéficos resultam de alterações no trato gastrointestinal, como mudanças no trânsito intestinal, melhora na microbiota e modulação de hormônios relacionados ao metabolismo. Além disso, a cirurgia melhora a sensibilidade à insulina e reduz a resistência, frequentemente observada em pacientes com DM2. Estudos mostram que muitos pacientes submetidos à cirurgia metabólica apresentam remissão do diabetes, redução significativa no uso de medicamentos e melhora das comorbidades metabólicas (MINGRONE et al., 2012).

A história da cirurgia metabólica remonta às décadas de 1950 e 1960, quando foi observado, de forma incidental, que pacientes obesos submetidos ao bypass gástrico apresentavam melhora do controle glicêmico antes mesmo da perda de peso significativa. A partir da década de 1990, estudos confirmaram que os benefícios metabólicos eram decorrentes de mecanismos independentes da redução ponderal (Buchwald et al., 2004). Esse reconhecimento levou à ampliação das indicações para pacientes com DM2 refratário, mesmo aqueles com IMC entre 30 e 35 kg/m², desde que apresentassem falha no controle glicêmico com terapia clínica máxima (Rubino et al., 2010).

A cirurgia metabólica, no entanto, não é uma solução universal. Seu sucesso depende de uma seleção criteriosa de pacientes, considerando a duração do DM2, reserva funcional pancreática e perfil metabólico. É necessário também um acompanhamento contínuo no pós-operatório para monitorar o estado nutricional e metabólico. Apesar dos riscos cirúrgicos inerentes, como infecções e obstruções intestinais, os benefícios superam os riscos em pacientes bem selecionados, contribuindo para uma melhora significativa na qualidade de vida e no controle de doenças metabólicas (Schauer et al., 2017). Esse avanço representa uma mudança de paradigma no tratamento do DM2 e demonstra o impacto positivo da compreensão do papel do trato gastrointestinal e dos hormônios no metabolismo.

Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Tipo 2

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica complexa caracterizada por um desequilíbrio entre a resistência à insulina nos tecidos periféricos e a secreção inadequada de insulina pelas células beta do pâncreas. Esse desequilíbrio resulta em hiperglicemia crônica, que é responsável por uma série de complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, além de complicações macrovasculares, incluindo doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral (Defronzo et al., 2015).

A resistência à insulina, que ocorre principalmente no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo, desempenha um papel central no desenvolvimento do DM2. No fígado, a insulina não consegue suprimir adequadamente a produção de glicose, resultando em hiperglicemia. No músculo esquelético, a captação de glicose mediada pela insulina é reduzida, comprometendo o armazenamento e o uso da glicose como fonte de energia. O tecido adiposo, especialmente o visceral, também contribui significativamente para a resistência à insulina, pois é altamente ativo metabolicamente e secreta adipocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a resistina. Essas adipocinas promovem inflamação sistêmica e local, prejudicam a sinalização da insulina e agravam ainda mais a resistência periférica à insulina, criando um ciclo inflamatório progressivo (Kahn; Hull; Utzschneider, 2006).

Paralelamente, ocorre uma disfunção progressiva das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Inicialmente, o pâncreas tenta compensar a resistência periférica à insulina aumentando a secreção desse hormônio. No entanto, com o tempo, as células beta sofrem estresse oxidativo devido ao ambiente hiperglicêmico, o que acelera a apoptose celular e reduz a capacidade funcional do pâncreas. Essa falência progressiva na secreção de insulina contribui para a piora contínua do controle glicêmico em pacientes com DM2 (Prunet-Marcassus et al., 2003).

Outro componente essencial na fisiopatologia do DM2 envolve o eixo intestino-pâncreas. Hormônios intestinais chamados incretinas, como o GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e o GIP (peptídeo insulinotrópico dependente de glicose), desempenham um papel crucial no estímulo à secreção de insulina e na regulação dos níveis de glicose no sangue. Em indivíduos saudáveis, essas incretinas aumentam a liberação de insulina em resposta à ingestão de alimentos e também ajudam a suprimir a liberação de glucagon, um hormônio que eleva os níveis de glicose no sangue. No entanto, em pacientes com DM2, tanto a secreção quanto a função das incretinas estão comprometidas, exacerbando a hiperglicemia e contribuindo para a deterioração do controle glicêmico (Nathan et al., 2009).

A interação desses mecanismos – resistência à insulina, disfunção das células beta e deficiência de incretinas – torna o DM2 uma doença progressiva. Além disso, o ambiente hiperglicêmico crônico gera mais estresse oxidativo e inflamação, perpetuando um ciclo vicioso que acelera o dano celular e o declínio metabólico. Essa complexidade fisiopatológica requer abordagens terapêuticas que abordem não apenas a redução dos níveis de glicose no sangue, mas também a melhora da sensibilidade à insulina, a preservação das células beta e o estímulo ao eixo das incretinas, a fim de interromper a progressão da doença e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo (Defronzo et al., 2015).

Mecanismos de Ação da Cirurgia Metabólica

Os benefícios da cirurgia metabólica vão muito além da simples perda de peso, sendo sustentados por uma série de alterações metabólicas e hormonais que impactam positivamente o controle glicêmico, a sensibilidade à insulina e o metabolismo energético. Esses mecanismos incluem modificações hormonais, metabólicas, intestinais e neuroendócrinas, que juntos promovem a melhora ou remissão do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras doenças metabólicas associadas (Rubino et al., 2010; Schauer et al., 2017).

No contexto da modulação hormonal avançada, a cirurgia metabólica eleva os níveis de hormônios como o GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e o PYY (peptídeo YY), que são responsáveis por promover saciedade e otimizar a secreção de insulina. Esses hormônios, secretados em maior quantidade pelo trato gastrointestinal após os procedimentos cirúrgicos, desempenham um papel crucial na regulação do metabolismo da glicose (RUBINO et al., 2010). Simultaneamente, há uma redução significativa nos níveis de grelina, o hormônio da fome, o que contribui para a diminuição do apetite e facilita a

adesão a um menor consumo calórico. Além disso, o aumento do fator de crescimento fibroblástico 19 (FGF-19), induzido pelas alterações no fluxo de ácidos biliares, melhora a sensibilidade à insulina, regula o metabolismo hepático e contribui para a homeostase energética (Mingrone et al., 2012).

As alterações metabólicas sistêmicas envolvem mudanças significativas no fluxo de ácidos biliares, que não apenas sensibilizam os tecidos periféricos à insulina, mas também intensificam a sinalização de GLP-1 (Schauer et al., 2017). A microbiota intestinal, por sua vez, sofre uma transformação benéfica após a cirurgia, favorecendo cepas bacterianas que desempenham um papel positivo no metabolismo da glicose, na inflamação sistêmica e na regulação do peso corporal. Essas mudanças contribuem para a melhora da resistência à insulina e da disfunção metabólica sistêmica (Rubino et al., 2010).

A sensibilidade à insulina também é aprimorada pela cirurgia metabólica por meio de várias vias. Há um aumento na captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, o que reduz a hiperglicemia. No fígado, ocorre uma regulação das vias de gliconeogênese, o que limita a produção hepática de glicose e contribui para a normalização dos níveis glicêmicos. Esses efeitos são essenciais para quebrar o ciclo de hiperglicemia e resistência à insulina que caracteriza o DM2 (Mingrone et al., 2012).

A exclusão intestinal proximal, característica de procedimentos como o bypass gástrico, promove benefícios adicionais ao excluir o duodeno e o jejuno proximal do contato com nutrientes. Essa exclusão reduz a interação com substâncias alimentares que poderiam desencadear resistência à insulina e diminui os níveis de fatores inflamatórios gerados pelo contato alimentar com essas regiões. Essa abordagem também reduz a liberação de mediadores pró-inflamatórios, resultando em uma melhora metabólica generalizada (Rubino et al., 2010).

Do ponto de vista neuroendócrino, a cirurgia metabólica influencia circuitos hipotalâmicos responsáveis pelo controle do apetite e da saciedade. As alterações nos sinais neuroendócrinos promovem uma sensação de saciedade mais precoce e sustentada, além de reduzir os estímulos relacionados à fome, o que favorece a aderência a um estilo de vida mais saudável (Schauer et al., 2017).

Por fim, a cirurgia metabólica desencadeia remodelações hepáticas e pancreáticas significativas. No fígado, a redução da esteatose hepática e a melhora na função metabólica são observadas, o que impacta positivamente o metabolismo glicêmico e lipídico. No pâncreas, a cirurgia aumenta a secreção de insulina pelas células beta e reduz a apoptose dessas células, protegendo a função pancreática e retardando a progressão do DM2 (Mingrone et al., 2012).

Esses mecanismos integrados explicam por que a cirurgia metabólica é considerada uma intervenção eficaz no manejo de doenças metabólicas, proporcionando não apenas controle glicêmico, mas também benefícios adicionais relacionados à saúde metabólica geral. Ao modular múltiplos sistemas e processos fisiológicos, a cirurgia metabólica se estabelece como uma ferramenta poderosa no tratamento de condições como o DM2 refratário e a obesidade.

Avanços Tecnológicos na Cirurgia Metabólica

Os avanços tecnológicos têm transformado significativamente a cirurgia metabólica, tornando-a mais precisa, segura e acessível a diferentes perfis de pacientes. A incorporação de técnicas minimamente invasivas, como a cirurgia robótica, destaca-se como um dos principais avanços. A cirurgia robótica permite maior precisão em procedimentos complexos, proporcionando uma visualização tridimensional ampliada e movimentos mais refinados por meio de braços robóticos. Esses benefícios não apenas reduzem o tempo de recuperação do paciente, mas também otimizam os resultados metabólicos, especialmente em intervenções como o bypass gástrico em Y de Roux (Pratt et al., 2018).

Além da robótica, dispositivos intragástricos e métodos endoscópicos têm ganhado relevância como alternativas menos invasivas. O balão intragástrico, por exemplo, é utilizado para promover saciedade e perda de peso inicial em pacientes com contraindicações para cirurgia tradicional. Procedimentos endoscópicos, como a gastroplastia endoscópica em manga, também têm demonstrado eficácia no controle do peso e na melhora metabólica em populações selecionadas, com taxas reduzidas de complicações (Miranda et al., 2020).

Outra inovação significativa é o uso de tecnologias de realidade aumentada para o planejamento cirúrgico. Essa abordagem permite a criação de mapas anatômicos virtuais detalhados, facilitando a identificação de estruturas críticas durante a cirurgia e reduzindo os riscos de complicações. Essas ferramentas tecnológicas são especialmente úteis em pacientes com anatomias alteradas ou históricos cirúrgicos prévios (Zhang et al., 2022).

O desenvolvimento e a aplicação de biomarcadores metabólicos representam outro avanço promissor. Biomarcadores específicos estão sendo utilizados para selecionar pacientes com maior probabilidade de responder positivamente à cirurgia metabólica. Esses marcadores ajudam a prever não apenas o sucesso glicêmico, mas também a resposta em termos de perda de peso e melhora das comorbidades metabólicas, permitindo uma personalização mais eficaz do tratamento (Fried et al., 2019).

Essas inovações refletem a tendência crescente de personalizar a abordagem cirúrgica ao perfil metabólico de cada indivíduo, promovendo uma medicina mais precisa e direcionada. A combinação dessas tecnologias avançadas com abordagens minimamente invasivas tem potencial para ampliar o acesso à cirurgia metabólica, melhorar os desfechos clínicos e reduzir os riscos associados ao procedimento.

Evidências Clínicas de Longo Prazo

A cirurgia metabólica tem demonstrado benefícios clínicos duradouros em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e obesidade, com impacto significativo na redução das complicações microvasculares e macrovasculares, além de melhorar a sobrevivência geral. Estudos longitudinais apontam que pacientes submetidos a procedimentos como o bypass gástrico em Y de Roux ou a gastrectomia vertical apresentam reduções significativas na incidência de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas, bem como menor risco de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica (Schauer et al., 2017; Migrone et al., 2015).

Além das melhorias nos desfechos clínicos, a cirurgia metabólica também tem um impacto positivo na qualidade de vida e na funcionalidade física dos pacientes. Esses benefícios são frequentemente associados ao melhor controle glicêmico, à redução da dependência de medicamentos e à melhora no perfil lipídico e na pressão arterial. Pacientes relatam melhorias na mobilidade, redução da dor articular e aumento na capacidade de realizar atividades diárias, o que contribui para um maior bem-estar geral (Stefanidis et al., 2011).

No entanto, os desfechos de longo prazo não são uniformes entre todos os pacientes, refletindo a complexidade da interação entre fatores genéticos, metabólicos e comportamentais. A variabilidade na resposta à cirurgia metabólica ressalta a importância de critérios rigorosos para seleção de candidatos. Fatores como a duração do DM2, a reserva funcional das células beta do pâncreas, o índice de massa corporal (IMC) e a presença de comorbidades podem influenciar significativamente os resultados (Fried et al., 2019). Adicionalmente, estudos têm sugerido que perfis genéticos específicos e biomarcadores metabólicos podem ser úteis para prever os desfechos e personalizar as intervenções cirúrgicas (Zhang et al., 2022).

Evidências também destacam a necessidade de acompanhamento contínuo após a cirurgia. Pacientes podem apresentar deficiências nutricionais a longo prazo, como anemia ferropriva e deficiência de vitamina B12, especialmente após procedimentos que envolvem bypass gástrico. Isso reforça a importância de um manejo pós-operatório multidisciplinar para monitorar e tratar possíveis complicações (Pratt et al., 2018).

Para o futuro, pesquisas devem focar na identificação de fatores preditivos de sucesso cirúrgico, incluindo características genéticas e biomarcadores metabólicos, para otimizar os resultados da cirurgia metabólica. Além disso, a ampliação do acesso ao procedimento e a implementação de novas tecnologias podem contribuir para uma maior eficácia e segurança no manejo de doenças metabólicas.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de literatura cujo objetivo é investigar os efeitos da cirurgia metabólica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, SciELO, Embase e Cochrane Library. A busca foi realizada utilizando palavras-chave como “cirurgia metabólica”, “cirurgia bariátrica”, “diabetes tipo 2”, “controle glicêmico” e “remissão do diabetes”, combinadas por operadores booleanos para maximizar a abrangência dos resultados (Cohen, Torres & Schiavon, 2010).

Os critérios de inclusão envolveram estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem os tipos de cirurgia bariátrica/metabólica, seus mecanismos fisiológicos no controle glicêmico e os resultados clínicos em pacientes com DM2. Foram excluídos artigos que não apresentassem metodologia clara, estudos com populações pediátricas ou publicações focadas em condições não relacionadas ao diabetes (Campos et al., 2013).

A análise detalhada incluiu a revisão de desfechos metabólicos, como níveis de glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), insulinemia e resistência à insulina. Também foram avaliadas mudanças em marcadores de inflamação, perfil lipídico, hormônios intestinais (GLP-1, GIP e PYY), microbiota intestinal e fatores de risco cardiovasculares (Eickhoff et al., 2016). Adicionalmente, foram explorados os impactos na qualidade de vida, redução de comorbidades associadas (hipertensão, dislipidemia e apneia do sono) e diminuição na dependência de medicamentos antidiabéticos.

Os dados foram extraídos de forma sistemática e analisados qualitativa e quantitativamente, com ênfase em estudos randomizados controlados e séries de casos com seguimento prolongado. Também foi realizado um mapeamento das diferentes técnicas cirúrgicas (bypass gástrico, gastrectomia vertical, banda gástrica ajustável e derivações biliopancreáticas), avaliando sua eficácia comparativa em promover a remissão do diabetes e a perda de peso sustentada (Schauer, Nor Hanipah & Rubino, 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A cirurgia metabólica tem se consolidado como uma intervenção terapêutica de alta eficácia no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), oferecendo benefícios clínicos e metabólicos que frequentemente superam aqueles alcançados com o tratamento convencional. Estudos revisados nesta análise destacaram que procedimentos como o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical proporcionam taxas de remissão do DM2 que variam entre 50% e 80%, mesmo em pacientes com longa duração da doença e obesidade moderada (Schauer, Nor Hanipah & Rubino, 2017; Migrone et al., 2012). Esses resultados são especialmente relevantes considerando o impacto limitado das intervenções farmacológicas em pacientes refratários ao tratamento clínico.

Os mecanismos subjacentes à eficácia da cirurgia metabólica são amplos e multifacetados. Além da perda de peso, que reduz a carga metabólica global, as alterações hormonais e fisiológicas desempenham papéis centrais na melhora do controle glicêmico. O aumento da secreção de hormônios incretínicos, como GLP-1 e PYY, é um dos principais fatores associados à remissão do DM2. Esses hormônios, produzidos no trato gastrointestinal, aumentam a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, promovem a saciedade e reduzem a ingestão calórica (Rubino et al., 2016). A redução dos níveis de grelina, um hormônio pró-apetitivo, também contribui para o menor consumo calórico e para o equilíbrio metabólico de longo prazo. Essas alterações hormonais ocorrem rapidamente após a cirurgia, muitas vezes antes que uma perda ponderal significativa seja observada, indicando que os benefícios metabólicos são independentes do emagrecimento (Cohen, Torres & Schiavon, 2010).

Um aspecto frequentemente negligenciado, mas crucial, é a modulação da microbiota intestinal após os procedimentos cirúrgicos. Evidências sugerem que a cirurgia metabólica aumenta a diversidade microbiana, favorecendo espécies bacterianas associadas a um metabolismo saudável e à redução da inflamação sistêmica (Eickhoff et al., 2016). Essa alteração contribui para a melhora na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose, além de reduzir marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6, que são frequentemente elevados em pacientes obesos e com DM2.

Os benefícios clínicos não se limitam ao controle glicêmico. A cirurgia metabólica também promove a redução de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença cardiovascular e acidente vascular cerebral). Estudos longitudinais demonstraram que pacientes submetidos a procedimentos metabólicos apresentam menor incidência de doenças cardiovasculares e uma redução significativa na mortalidade geral e específica (Mingrone et al., 2015). Adicionalmente, a melhora no perfil lipídico e na pressão arterial, frequentemente observada após a cirurgia, contribui para a redução do risco cardiovascular global.

No entanto, os resultados não são uniformes em todos os pacientes. A eficácia da cirurgia metabólica é influenciada por fatores como a duração do DM2, a reserva funcional das células beta pancreáticas e o perfil metabólico basal. Embora os critérios tradicionais de elegibilidade incluam pacientes com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, evidências crescentes apontam que indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 também podem se beneficiar significativamente, especialmente aqueles com DM2 de difícil controle. Esses achados sugerem a necessidade de revisar as diretrizes existentes, ampliando as indicações da cirurgia metabólica para pacientes com obesidade leve e DM2 refratário (Schauer et al., 2017; Fried et al., 2019).

Apesar dos benefícios amplamente documentados, o acompanhamento pós-operatório é crucial para sustentar os resultados e prevenir complicações. Deficiências nutricionais, como anemia ferropriva, hipovitaminose B12 e hipocalcemia, são frequentemente relatadas em pacientes submetidos a procedimentos que envolvem desvio intestinal, como o bypass gástrico. O manejo adequado inclui suplementação vitamínica, educação alimentar e monitoramento laboratorial regular. Além disso, o suporte psicológico é essencial para auxiliar os pacientes a aderirem às mudanças no estilo de vida necessárias para manter os benefícios metabólicos e evitar recidivas (Pratt et al., 2018).

Inovações tecnológicas têm ampliado ainda mais o potencial da cirurgia metabólica. A cirurgia robótica, por exemplo, oferece maior precisão em procedimentos complexos, reduzindo complicações intraoperatórias e o tempo de recuperação. Tecnologias como realidade aumentada têm sido utilizadas no planejamento cirúrgico, permitindo uma visualização detalhada das estruturas anatômicas e minimizando riscos cirúrgicos (Zhang et al., 2022). Além disso, a identificação de biomarcadores metabólicos emergiu como uma ferramenta promissora para personalizar a seleção de pacientes, prevendo aqueles com maior probabilidade de alcançar remissão glicêmica e otimizar os desfechos clínicos.

Os impactos positivos da cirurgia metabólica na qualidade de vida também são notáveis. Pacientes relatam melhorias substanciais na funcionalidade física, no bem-estar psicológico e na capacidade de realizar atividades cotidianas. Esses benefícios, aliados

à redução da dependência de medicamentos e à melhora no controle das comorbidades associadas, reforçam o papel da cirurgia metabólica como uma intervenção transformadora no manejo do DM2 e da obesidade (Stefanidis et al., 2011).

Apesar dos avanços, desafios permanecem. Barreiras econômicas limitam o acesso à cirurgia metabólica em muitos países, especialmente em contextos de baixa renda. Além disso, a variabilidade nos resultados entre subgrupos de pacientes reforça a necessidade de mais estudos que explorem fatores preditivos de sucesso e abordagens personalizadas. O desenvolvimento contínuo de tecnologias e a integração de cuidados multidisciplinares são essenciais para maximizar os benefícios e garantir que mais pacientes possam se beneficiar dessa abordagem revolucionária.

CONCLUSÃO

A cirurgia metabólica tornou-se uma intervenção essencial no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), oferecendo benefícios que vão além da perda de peso. Procedimentos como o bypass gástrico e a gastrectomia vertical apresentam taxas de remissão glicêmica entre 50% e 80%, atribuídas a mecanismos como o aumento de GLP-1 e PYY, a modulação da microbiota intestinal e a redução de grelina. Esses efeitos metabólicos frequentemente precedem a perda ponderal, reforçando que os benefícios não se limitam ao emagrecimento (Rubino et al., 2016; Schauer et al., 2017).

Além da remissão do DM2, a cirurgia reduz complicações micro e macrovasculares, melhora o perfil lipídico e a pressão arterial, e proporciona impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, com menor dependência de medicamentos e maior bem-estar físico e psicológico (Mingrone et al., 2015; Stefanidis et al., 2011).

Desafios permanecem, como o acesso limitado ao procedimento devido a barreiras econômicas e culturais e o manejo pós-operatório para prevenir deficiências nutricionais. Avanços tecnológicos, como a cirurgia robótica e biomarcadores metabólicos, têm potencial para ampliar o acesso e refinar a abordagem terapêutica, beneficiando um número maior de pacientes (Pratt et al., 2018; Zhang et al., 2022).

A cirurgia metabólica é uma ferramenta terapêutica revolucionária, com impacto significativo na saúde metabólica, na qualidade de vida e na longevidade, e sua expansão depende da superação de barreiras e do refinamento contínuo de suas indicações e técnicas.

REFERÊNCIAS

- BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 292, n. 14, p. 1724-1737, 2004. DOI: 10.1001/jama.292.14.1724.
- CAMPOS, J. M.; DAMIANI, D.; SIQUEIRA, L. T. Critérios de seleção de artigos para revisão de literatura: uma abordagem prática. **Revista Brasileira de Pesquisa Médica**, v. 32, n. 3, p. 15-22, 2013. Disponível em: <https://www.rbpmedica.com.br>. Acesso em: 27 dez. 2024.
- COHEN, R. V.; TORRES, A. J.; SCHIAVON, C. A. Cirurgia metabólica para o tratamento do diabetes tipo 2: uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 23, n. 2, p. 124-129, 2010. DOI: 10.1590/S0102-67202010000200013.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Relatório sobre cirurgia metabólica no Brasil.** Brasília: CFM, 2017. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br>. Acesso em: 27 dez. 2024.

DEFRONZO, R. A. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15019, 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19.

DIAS, M. C. et al. Cirurgia metabólica: novos horizontes para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 31, n. 1, e1358, 2018. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1358.

EICKHOFF, H.; WALESKA, M.; BLANK, A. Microbiota intestinal e sua relação com o metabolismo após cirurgia bariátrica: implicações clínicas. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 5, p. 2976-2985, 2016. DOI: 10.1210/jc.2016-00198.

FRIED, M. et al. Biomarkers for prediction of outcomes after metabolic surgery: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Surgery**, v. 29, n. 9, p. 2753-2765, 2019. DOI: 10.1007/s11695-019-04015-y.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 2006. DOI: 10.1038/nature05482.

MINGRONE, G. et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 17, p. 1577-1585, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1200111.

MIRANDA, L. B. et al. Endoscopic sleeve gastroplasty: a minimally invasive alternative for the treatment of obesity and metabolic syndrome. **Surgical Endoscopy**, v. 34, n. 8, p. 3606-3614, 2020. DOI: 10.1007/s00464-019-07202-7.

NATHAN, D. M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 193-203, 2009. DOI: 10.2337/dc08-9025.

PRATT, J. S. et al. Advances in robotic bariatric surgery: a systematic review. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 1, p. 233-244, 2018. DOI: 10.1007/s11695-017-3073-4.

PRUNET-MARCASSUS, B. et al. From blood glucose to blood vessels: the tissuespecific roles of insulin in causing and preventing vascular insulin resistance. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v. 6, n. 1, p. 36-44, 2003. DOI: 10.1038/ncpendmet0980.

RUBINO, F. et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. **Annual Review of Medicine**, v. 61, p. 393-411, 2010. DOI: 10.1146/annurev.med.051308.105148.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 641-651, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869.

SCHAUER, P. R.; NOR HANIPAH, Z.; RUBINO, F. Metabolic surgery for treating type 2 diabetes mellitus: now supported by the world's leading diabetes organizations. **Annals of Surgery**, v. 266, n. 4, p. 609-617, 2017. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002414.

STEFANIDIS, D. et al. Quality of life after bariatric surgery: a systematic review. **Surgical Endoscopy**, v. 25, n. 9, p. 2884-2890, 2011. DOI: 10.1007/s00464-011-1765-5.

ZHANG, Z. et al. Application of augmented reality technology in surgery: advances and challenges. **Journal of Biomedical Research**, v. 36, n. 2, p. 95-107, 2022. DOI: 10.7555/JBR.36.2022005.

CAPÍTULO 8

DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR E CIENTÍFICA

Data de submissão: 18/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Letícia de Andrade Marques

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/0610853240830590>

Virgílio Dantas Secchin

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/9826049815457565>

Hélcio Serpa Figueiredo Júnior

Professor orientador
Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/4376300505281781>

Luana Gomes Dias Pimentel

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/0046301998707202>

Gabriel Silva Esteves

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/9870931719013255>

Cindy Chagas dos Santos

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/4693525011899112>

Flávio Vianna Deister Machado

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/2356660044794497>

Laura De Rose

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/0734872988160874>

Rafael Brandão Pinheiro

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<https://lattes.cnpq.br/2511305600699292>

RESUMO: Este estudo aborda os desafios do tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença progressiva de etiologia desconhecida. Discute-se a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico precoce e abordagens terapêuticas atuais. Limitações significativas foram identificadas, incluindo diagnósticos tardios e eficácia restrita das terapias. Avanços promissores, como biomarcadores e novas terapias, são explorados. A importância de uma abordagem multidisciplinar é destacada para otimizar o manejo. Conclui-se que avanços científicos e políticas públicas são cruciais para melhorar os desfechos na FPI.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose pulmonar idiopática; doença; tratamento.

CHALLENGES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: A MULTIDISCIPLINARY AND SCIENTIFIC APPROACH

ABSTRACT: This study explores the challenges in treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a progressive disease of unknown etiology. It examines epidemiology, risk factors, early diagnosis, and current therapeutic approaches. Significant limitations were identified, including late diagnoses and restricted therapeutic efficacy. Promising advances, such as biomarkers and novel therapies, are explored. The importance of a multidisciplinary approach is highlighted to optimize management. It concludes that scientific advances and public policies are crucial to improving outcomes in IPF.

KEYWORDS: idiopathic pulmonary fibrosis; disease; treatment

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença crônica, progressiva e de etiologia desconhecida que se caracteriza pela fibrose do parênquima pulmonar, levando à deterioração da função respiratória e insuficiência pulmonar. A patologia é limitada ao pulmão, sendo marcada histologicamente pelo padrão de pneumonia intersticial usual (UIP). Clinicamente, a FPI é reconhecida por dispneia progressiva e tosse seca persistente. Estudos apontam que a incidência e prevalência da FPI têm aumentado globalmente, refletindo a necessidade urgente de ampliar o conhecimento sobre a doença e aprimorar as estratégias de diagnóstico e tratamento (RAGHU et al., 2018).

Do ponto de vista epidemiológico, a FPI afeta principalmente indivíduos acima de 50 anos, com maior prevalência entre homens e tabagistas ou ex-tabagistas. Estudos realizados na América do Norte e Europa mostraram uma prevalência estimada de 2 a 29 casos por 100.000 habitantes, enquanto na Ásia os índices são mais baixos. No entanto, a variabilidade nas taxas pode ser atribuída a diferenças nos critérios diagnósticos e nas metodologias de estudo. Além disso, a alta mortalidade associada à FPI — com uma mediana de sobrevida de apenas três a cinco anos após o diagnóstico — ressalta o impacto global significativo da doença na saúde pública (HUTCHINSON et al., 2015).

A patogênese da FPI permanece incompletamente elucidada, mas estudos indicam que a doença resulta de uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais. Polimorfismos genéticos, como os encontrados no gene MUC5B, estão associados a um maior risco de desenvolvimento da FPI, assim como a exposição a agentes nocivos, como fumaça de cigarro, poeira orgânica e sílica. A disfunção do epitélio alveolar e a ativação aberrante de fibroblastos desempenham papéis centrais no processo de fibrogênese, promovendo o acúmulo de matriz extracelular e a consequente rigidez pulmonar (SELLECK et al., 2017).

A progressão clínica da FPI é imprevisível e variada entre os pacientes. Muitos experimentam um declínio lento e progressivo da função pulmonar, enquanto outros enfrentam exacerbações agudas que levam a deteriorações rápidas e fatais. A capacidade de prever o curso da doença é limitada, dificultando a tomada de decisões terapêuticas e o manejo adequado dos pacientes. Esses fatores destacam a necessidade de biomarcadores precisos que possam prever o prognóstico e orientar o tratamento (LEADBETTER et al., 2020).

Um dos maiores desafios no manejo da FPI reside no diagnóstico precoce e preciso. Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos e frequentemente confundidos com outras condições pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma. O diagnóstico definitivo depende de uma combinação de achados clínicos, radiológicos e histopatológicos, mas a falta de acesso a tecnologias avançadas de imagem e a profissionais capacitados para interpretar resultados pode atrasar significativamente a identificação da FPI. Além disso, o diagnóstico diferencial com outras doenças intersticiais pulmonares é um aspecto complexo que exige uma abordagem multidisciplinar (RAGHU et al., 2018).

No que diz respeito às opções terapêuticas atuais, os inibidores da fibrose, como pirfenidona e nintedanibe, representam os principais avanços no tratamento da FPI. Esses medicamentos demonstraram reduzir a taxa de declínio da função pulmonar e retardar a progressão da doença. No entanto, eles não são curativos e apresentam limitações significativas, como efeitos colaterais gastrointestinais e hepáticos, altos custos e eficácia limitada em fases avançadas da doença. Além disso, a disponibilidade desigual desses medicamentos em países de baixa e média renda agrava as desigualdades no acesso ao tratamento (KING et al., 2021).

Avanços recentes na pesquisa sobre FPI têm focado em novas terapias-alvo, como inibidores de TGF-β, moduladores da autofagia celular e abordagens baseadas em células-tronco. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais têm mostrado resultados promissores, mas a translação dessas descobertas para a prática clínica ainda enfrenta obstáculos significativos. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos pode desempenhar um papel crucial na personalização do tratamento, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes (SPAGNOLO et al., 2021).

A qualidade de vida dos pacientes com FPI é gravemente impactada devido à limitação funcional, ansiedade e depressão associadas à doença. Estudos destacam que o suporte psicossocial e intervenções reabilitadoras, como fisioterapia pulmonar, são essenciais para melhorar o bem-estar dos pacientes. Contudo, a falta de programas estruturados e de acesso a equipes multidisciplinares limita a implementação de cuidados abrangentes em muitos contextos (HOLLAND et al., 2020).

Nesse contexto, estratégias multidisciplinares têm ganhado destaque no manejo da FPI. A colaboração entre pneumologistas, radiologistas, patologistas, fisioterapeutas e psicólogos é fundamental para otimizar o diagnóstico e o tratamento. Além disso, a integração de cuidados paliativos desde as fases iniciais da doença tem se mostrado eficaz na melhoria da qualidade de vida e no alívio dos sintomas (MOLLOY et al., 2019).

Por fim, as perspectivas futuras para o tratamento da FPI incluem a expansão das terapias-alvo, a melhoria dos métodos de diagnóstico e o desenvolvimento de abordagens personalizadas. Avanços na medicina de precisão, apoiados por tecnologias como inteligência artificial e aprendizado de máquina, podem acelerar a identificação de biomarcadores e a previsão do curso da doença. Além disso, a promoção de políticas de saúde que aumentem o acesso aos tratamentos existentes e incentivem a pesquisa de novas terapias é essencial para enfrentar os desafios da FPI de maneira eficaz (RAGHU et al., 2021).

O objetivo deste estudo foi explorar os principais desafios no manejo da fibrose pulmonar idiopática (FPI), destacando aspectos relacionados ao diagnóstico, limitações das terapias atuais e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, buscou-se discutir avanços recentes na pesquisa e perspectivas futuras, enfatizando a importância de abordagens multidisciplinares para otimizar o tratamento e manejo da doença, bem como a necessidade de políticas públicas que promovam equidade no acesso às terapias disponíveis.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*idiopathic pulmonary fibrosis; disease; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2014 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 17136 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), resultou em um total de 11548 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 331 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 330 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 226 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

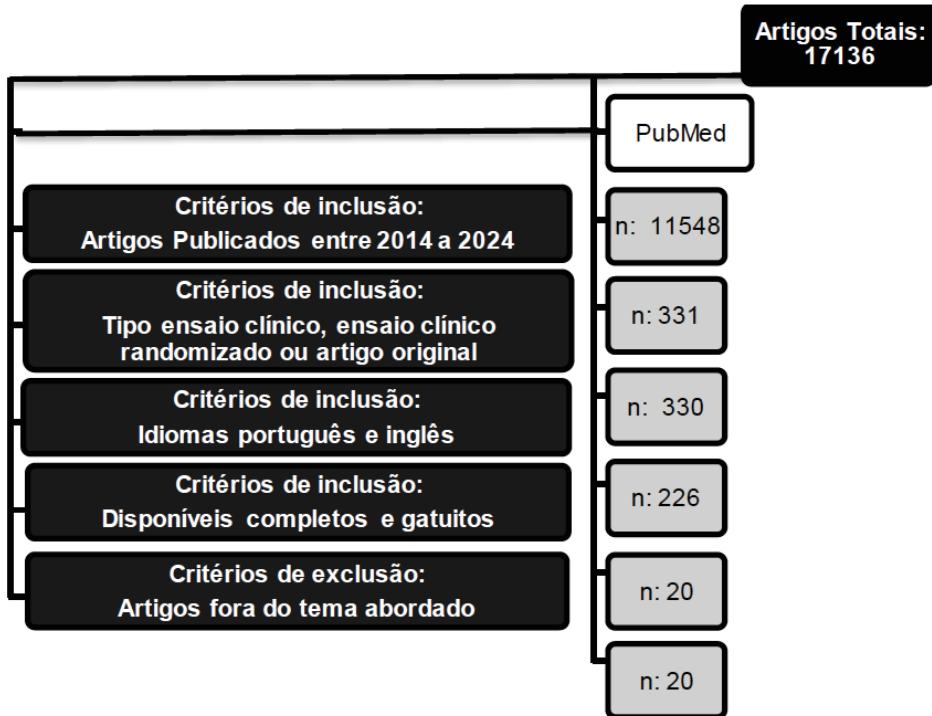


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

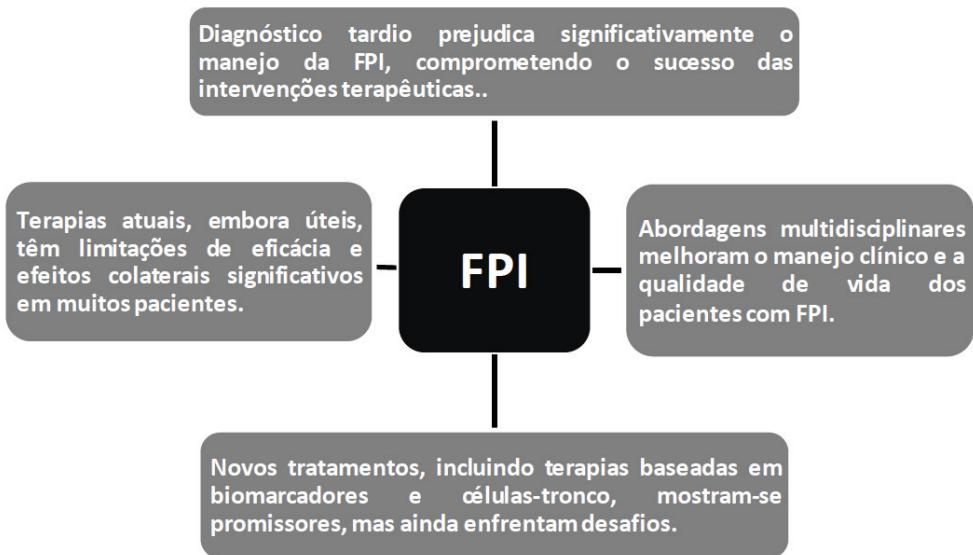


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) enfrenta múltiplos desafios, desde a identificação precoce da doença até a implementação de terapias eficazes e bem toleradas. Estudos recentes destacam o impacto de medicamentos antifibróticos, como nintedanibe e pirfenidona, que representam avanços significativos no manejo da FPI, embora as limitações em relação à progressão da doença e aos efeitos colaterais persistam. O estudo INPULSIS, liderado por Richeldi et al., demonstrou que o nintedanibe reduz significativamente o declínio da função pulmonar em pacientes com FPI, um marco no tratamento, apesar de eventos adversos gastrointestinais consideráveis serem relatados em um número substancial de pacientes (RICHELDI et al., 2014).

Outro tratamento antifibrótico amplamente estudado é a pirfenidona, cujo impacto foi avaliado no estudo ASCEND. Este demonstrou uma redução no declínio da capacidade vital forçada (CVF) e no risco de morte por causas respiratórias, reforçando o papel do medicamento na estabilização da função pulmonar. No entanto, efeitos colaterais como náuseas e erupções cutâneas limitaram a adesão ao tratamento em alguns casos, evidenciando a necessidade de terapias com perfis de segurança mais favoráveis (KING et al., 2014). Além disso, Taniguchi et al. confirmaram benefícios semelhantes em uma coorte japonesa, sugerindo que os efeitos da pirfenidona são consistentes entre diferentes populações (TANIGUCHI et al., 2010).

A introdução de terapias alternativas, como pamrevlumabe, também tem mostrado resultados promissores. O ensaio ZEPHYRUS-1 apontou benefícios em termos de estabilização da CVF e redução da fibrose progressiva, mas a falta de dados sobre impactos a longo prazo e a necessidade de estudos complementares são limitantes para sua ampla adoção clínica (RAGHU et al., 2024). Outro exemplo é o BMS-986278, um antagonista do receptor de ácido lisofosfatídico, que mostrou potencial na redução da progressão da fibrose, embora ainda esteja em fase de estudos iniciais, destacando a importância do desenvolvimento contínuo de novas abordagens terapêuticas (CORTE et al., 2021).

O manejo dos sintomas relacionados à FPI, como a tosse crônica, representa outro desafio crítico. O estudo PACIFY COUGH investigou o uso de morfina para aliviar a tosse refratária, apresentando benefícios significativos, mas com preocupações relacionadas à dependência e outros efeitos adversos da terapia opioide. Essas questões reforçam a necessidade de intervenções direcionadas e com menor risco de complicações (WU et al., 2024). Intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, têm se mostrado fundamentais para melhorar a qualidade de vida, como evidenciado por Shen et al., que documentaram melhorias significativas na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes submetidos a exercícios específicos (SHEN et al., 2021).

Estudos recentes têm explorado a aplicação de terapias senolíticas, que visam eliminar células senescentes associadas à progressão da FPI. Justice et al. relataram resultados promissores em um estudo piloto, mas enfatizaram a necessidade de avaliações mais abrangentes para confirmar sua eficácia e segurança, dada a natureza complexa da interação entre células senescentes e a progressão da doença (JUSTICE et al., 2019). Da mesma forma, o desenvolvimento de novas moléculas, como zinpentraxina alfa, está sendo investigado, com o ensaio STARSCAPE mostrando redução na deposição de matriz extracelular e na progressão da fibrose, mas com dados limitados quanto à aplicabilidade prática (RICHELDI et al., 2024).

Outro fator relevante é a heterogeneidade da resposta ao tratamento entre os pacientes, que pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e clínicos. Estudos como o TOMORROW demonstraram que, embora o nintedanibe seja eficaz para a maioria dos pacientes, a resposta ao tratamento pode variar substancialmente, destacando a necessidade de estratégias personalizadas para maximizar os benefícios terapêuticos (RICHELDI et al., 2018). Além disso, o impacto da FPI em pacientes com comorbidades, como o câncer de pulmão, apresenta desafios adicionais. O uso combinado de nintedanibe e quimioterapia foi avaliado por Otsubo et al., mostrando benefícios potenciais, mas também maior incidência de eventos adversos graves, reforçando a necessidade de vigilância clínica cuidadosa (OTSUBO et al., 2022).

A integração de terapias baseadas em biomarcadores também está em ascensão. O estudo FIBRONEER-IPF destacou a utilidade de BI 1015550, um inibidor de PDE4B, que se mostrou promissor em retardar a progressão da fibrose em pacientes com perfis específicos, embora sua eficácia generalizada ainda exija validação (RICHELDI et al., 2023). Por fim, o desenvolvimento de novas abordagens moleculares, como bexotegrasf, analisado no ensaio INTEGRIS-IPF, traz otimismo para o futuro do tratamento, mostrando benefícios em endpoints funcionais, mas também ressaltando a necessidade de estudos maiores para confirmar seus efeitos (LANCASTER et al., 2024).

Em suma, os avanços terapêuticos no manejo da FPI têm transformado a abordagem clínica da doença, mas desafios significativos permanecem. A necessidade de tratamentos mais eficazes, seguros e acessíveis é evidente, assim como a importância de estratégias personalizadas e de intervenções multidisciplinares para abordar as complexidades da FPI. À medida que novos estudos emergem, espera-se que o conhecimento acumulado continue a aprimorar os resultados para os pacientes com essa condição devastadora (RICHELDI et al., 2014; KING et al., 2014; RAGHU et al., 2024).

CONCLUSÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) representa um dos maiores desafios na pneumologia contemporânea, dada sua etiologia desconhecida, alta morbimortalidade e complexidade diagnóstica e terapêutica. Este estudo abordou os principais obstáculos no manejo da FPI, destacando lacunas em diagnóstico precoce, limitações das terapias atuais e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços nos últimos anos, o diagnóstico permanece tardio em muitos casos, comprometendo as chances de intervenção eficaz. As terapias disponíveis, como pirfenidona e nintedanibe, têm demonstrado eficácia em retardar a progressão da doença, mas não oferecem cura, além de apresentarem restrições significativas, como efeitos colaterais e custo elevado. A pesquisa ressaltou a importância de um manejo multidisciplinar, que inclua diagnóstico precoce, terapias personalizadas e cuidados paliativos integrados. Estratégias que envolvam pneumologistas, radiologistas, fisioterapeutas e psicólogos são fundamentais para otimizar o cuidado. Além disso, o impacto psicossocial da FPI, associado à limitação funcional progressiva, reforça a necessidade de suporte psicológico e programas de reabilitação pulmonar para melhorar a qualidade de vida. Os avanços recentes na identificação de biomarcadores e novas terapias, como moduladores de TGF-β e terapias baseadas em células-tronco, oferecem perspectivas promissoras. Contudo, a translação dessas descobertas para a prática clínica ainda enfrenta desafios técnicos e econômicos. Tecnologias como inteligência artificial e medicina de precisão têm potencial para transformar o manejo da FPI, permitindo abordagens mais específicas e eficazes. No contexto global, a necessidade de políticas públicas que ampliem o acesso aos tratamentos e incentivem pesquisas é urgente, especialmente em países de baixa e média renda. Promover a equidade no cuidado da FPI é essencial para minimizar disparidades e melhorar os desfechos dos pacientes. Em suma, este estudo reforça a complexidade do manejo da FPI e destaca a importância de estratégias integradas e avanços científicos para melhorar os resultados clínicos. O futuro do tratamento da FPI dependerá não apenas do progresso científico, mas também de esforços colaborativos entre profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas.

REFERÊNCIAS

- RICHELDI, L. et al. **Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.** *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 22, p. 2071-2082, 2014.
- WU, Z. et al. **Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH): a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover trial.** *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 12, n. 4, p. 273-280, 2024.
- KING, T. E. Jr. et al. **A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 22, p. 2083-2092, 2014.

RICHELDI, L. et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, v. 73, n. 6, p. 581-583, 2018.

SHEN, L. et al. New pulmonary rehabilitation exercise for pulmonary fibrosis to improve the pulmonary function and quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized control trial. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 7, p. 7289-7297, 2021.

RAGHU, G. et al. Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: the ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial. *JAMA*, v. 332, n. 5, p. 380-389, 2024.

CORTE, T. J. et al. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respiratory Research*, v. 8, n. 1, p. e001026, 2021.

JUSTICE, J. N. et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*, v. 40, p. 554-563, 2019.

RICHELDI, L. et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 101550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respiratory Research*, v. 10, n. 1, p. e001563, 2023.

RICHELDI, L. et al. Zinpentraxin Alfa for idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARSCAPE trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 209, n. 9, p. 1132-1140, 2024.

PALMER, S. M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of BMS-986020, a lysophosphatidic acid receptor antagonist for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, v. 154, n. 5, p. 1061-1069, 2018.

NATHAN, S. D. et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research*, v. 9, n. 1, p. e001310, 2022.

LANCASTER, L. et al. Bexotegrast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the INTEGRIS-IPF clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 210, n. 4, p. 424-434, 2024.

TANIGUCHI, H. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, v. 35, n. 4, p. 821-829, 2010.

OTSUBO, K. et al. Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial. *European Respiratory Journal*, v. 60, n. 6, p. 2200380, 2022.

RICHELDI, L. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 12, p. 1079-1087, 2011.

DISTLER, O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 26, p. 2518-2528, 2019.

RAGHU, G. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 21, p. 1968-1977, 2012.

WIJSENBEEK, M. et al. **Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis.** European Respiratory Journal, v. 63, n. 2, p. 2300752, 2024.

AVERYANOV, A. et al. **First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline.** Stem Cells Translational Medicine, v. 9, n. 1, p. 6-16, 2020.

HUTCHINSON, J. P. et al. **Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review.** European Respiratory Journal, v. 46, n. 3, p. 795-806, 2015.

KING, T. E. et al. **Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current approaches and future directions.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, n. 2, p. 156-172, 2021.

LEADBETTER, S. M. et al. **Challenges in the clinical management of idiopathic pulmonary fibrosis.** Respirology, v. 25, n. 6, p. 590-602, 2020.

MOLLOY, M. A. et al. **Palliative care in idiopathic pulmonary fibrosis: evidence and challenges.** Journal of Pain and Symptom Management, v. 58, n. 6, p. 1079-1088, 2019.

RAGHU, G. et al. **Idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: moving forward.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 6, n. 1, p. 68-79, 2018.

SELLECK, M. J. et al. **Epidemiology, pathogenesis, and genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: a review.** Frontiers in Medicine, v. 4, p. 1-9, 2017.

SPAGNOLO, P. et al. **Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis: from pathogenesis to treatment.** Current Opinion in Pulmonary Medicine, v. 27, n. 3, p. 241-248, 2021.

HOLLAND, A. E. et al. **Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2020, n. 9, Art. CD006322, 2020.

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO NA ALOCAÇÃO EM REJEITO RADIOATIVO NA ÁREA DE MEDICINA NUCLEAR

Data de submissão: 19/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Leandro Maciel Alves do Nascimento

Centro Carioca de Diagnóstico e Tratamento por Imagem - CCDTI.
Universidade Estácio De Sá
Universidade do Estado do Rio de Janeiro- UERJ. Fundação Educacional Unificada Caompograndense - FEUC-RJ
Instituição de Ensino Superior – Medicina Nuclear e Radioterapia - UNYLEYA
<http://lattes.cnpq.br/1738969586140698>

Idrissa Deme

Instituto de Radioproteção e Dosimetria-IRD. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Luciana Ferreira Gomes

Centro de Imagem - Coordenação de Emergência Regional - CER do Hospital Municipal Albert Schweitzer - HMAS
Universidade Nove de Julho - UNINOVE
<http://lattes.cnpq.br/7208860075233708>

RESUMO: O foco mais importante será os rejeitos radioativos, a partir de uma coleta de dados, realizando um estudo de caso presencial, para uma pesquisa na instalação do setor de medicina nuclear no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), onde foi coletada informações

do local de exames, na busca de saber a logística e o destino dos rejeitos nessa instituição, sendo relevante a importância de treinamentos para os funcionários que tem contatos com os rejeitos retirados das práticas ao fim dos procedimentos, para avaliar o contexto técnico na elaboração do fluxo dos rejeitos dos materiais radioativos utilizados. A proposta pelo assunto das radiações ionizantes também é o tema desse artigo, já que sem esses assuntos, não poderiam se encaixar em temas complexos como a radioatividade, os tempos de meias-vidas, e os funcionamentos dos dispositivos de detectores de radiação na busca de identificar a fonte, levando-se em consideração que ao decorrer dessas informações, faz-se necessário a compreensão dos funcionamentos dos detectores de radiação, para que essas aferições, forneça uma grande contribuição não só para a medicina nuclear, mas também há proteção radiológica no desempenho de qualquer área no que diz respeito às exposições com os diversos elementos radioativos. Preciso ainda estabelecer assuntos como os radionuclídeos, utilizados para os procedimentos dos exames, onde um dos mecanismos dessa produção em alguns dos elementos produzidos é o

aparelho ciclotron, mencionando ainda importantes instituições brasileira e internacional para esse tema como a International Commission on Radiological Protection (ICRP), a International Atomic Energy Agency (IAEA), a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para as instalações na medicina nuclear.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o crescimento populacional e com seus diferentes consumos, obrigaram as grandes usinas hidroelétricas, expandirem seus abastecimentos de energias elétrica, aliado a isso, o avanço da revolução industrial 1760 a 1840 fez ter uma rotina comportamental e natural para esse progresso. No entanto, não foi o suficiente, a humanidade faminta de sede por diferentes consumos, seja químico, tecnológico, eletrônicos, hospitalares, por mais produções de energia, no sistema bélicos, nos desejos políticos, econômicos, enfim, novas descobertas foram criadas, e as novas qualidades de vidas foram se apresentando proporcionado a humanidade mais conforto, e uma expectativa de vida maior, e com novas criações da indústria farmacêuticas, usinas nucleares, indústrias hospitalares, aeroespacial e marítimas, etc. dando inicio a Quinta Revolução Industrial ou Indústria 5.0 (GAMBOA, et all 2023)

Vale explicar, que paradoxalmente guerras entre nações, por mais destrutivas, e sangrenta que elas são, abstrai-se delas descobertas que podem mudar a trajetória comportamental da humanidade, em diferentes segmentos da sociedade, inclusive nas áreas médicas.

O preço para esses progressos veio com gigantescas quantidades de matérias radioativos utilizados e já consumidos por essa população, e para guardar esse lixo radioativo, é preciso se estabelecer uma complexa logística de locais para seus armazenamentos, documentações, liberação dos diferentes órgãos ambientais, com os devidos reconhecimentos dos órgãos nucleares nacionais e internacionais.

Com a descoberta do raios-x, a radioatividade se tornou conhecida mundialmente, onde foram inventados produtos para uso pessoal com essa nomenclatura, utilizadas em contatos direto com o corpo humano, apresentando assim doenças e óbitos aos indivíduos que se submeteram ao uso dessas práticas, no decorrer dessas linhas de produções industrializadas. No entanto, aprendemos muito com essas histórias trágicas, foram descartadas essas invenções indevidas, e a área médica foi a quem mais se favoreceu em termos de diagnósticos, e por fim, felizmente foi criado a proteção radiológica. (PACHECO, 2023)

Em Medicina Nuclear (MN), são utilizadas substâncias radioativas com fontes abertas ou seladas, para o tratamento terapêuticos em pacientes com câncer, e esses elementos que chamamos de radionuclídeos são produzidos de maneira segura e utilizando uma logística dinâmica entre seu preparo, o transporte com horário estabelecido com tempo exato na execução do exame, a introdução desse radio fármaco no paciente, sua excreção, local recolhido para esse descarte, e seu armazenamento.

Em condições normais, aqui no Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) estipula locais apropriados para depositar com segurança esses descartes radioativos, garantindo a fiscalização e as documentações apresentadas. No caso de uma instituição internacional, a International Commission on Radiological Protection (ICRP) recomenda seguir suas publicações para proteção radiológica em indivíduos ocupacionalmente exposto (IOE), e os indivíduos públicos, com uma finalidade de avaliar o contexto técnico na elaboração do fluxo dos rejeitos dos materiais radioativos em conformidade com a norma da CNEN – NE 6.05.

Para interpretarmos os conceitos de radionuclídeo e radiofármaco, é preciso compreender que os radionuclídeos são átomos isótopos radioativos, contendo excesso de prótons ou nêutrons os tornados instáveis e produzindo uma quantidade x de energia, já para os radiofármacos são os compostos químicos desenvolvido para o diagnóstico, onde na sua composição um determinado radionuclídeo será emitido como emissor de radiação gama ou pósitron como beta +. Sendo assim, existem vários radionuclídeos produzidos pelo equipamento ciclotron para produção dos elementos, com suas particularidades, suas físicas e suas dosimetrias.

Tecnécio-99m (Tc-99m) com sua energia emissora de radiação gama de 140 keV 4 x 106 becqueréis (Bq), com tempo de meia vida de 6 horas e sua atividade entre 185 e 370 MBq cerca de (3-5 mCi).

Flúor-18 (¹⁸F) onde tem uma energia máxima com emissor de pósitron de 0,634 MeV, com tempo de meia vida \cong 20 min, e sua atividade é de 20 Ci/ μ mol cerca de 740 MBq/ μ mol.

Criptônio-81m (Kr-8m) possui fôtons emissor de 176 e 192 keV, com seu tempo de meia-vida de 4,6 horas e sua atividade varia de 1 a 10 mCi.

Tálio (201Tl) sua energia varia de 69 a 83 keV, com seu tempo de meia vida de 73h e sua atividade é de 2 mCi (74 MBq).

Xenon-133 (Xe-133) sua energia é de 8,412647 MeV, com uma meia-vida de 5,243 dias e sua atividade corresponde a de 1Ci (37 GBq).

Iodo-131 (I-131) sua energia variando entre 0,61 MeV e 0,192 MeV, com seu tempo de meia- vida de 8 dias e sua atividade inferior a (1.850 MBq), acima desse valor, só podem ser feitos com internação hospitalar em quartos especialmente destinados a estas aplicações (CNEN NN 3.05).

Esses elementos ao final dos procedimentos, devem ter uma logística adequada e ser devidamente armazenados e rejeitados para os descartes, evitando assim contaminação radioativas e biológicas.

MEDICINA NUCLEAR

Medicina nuclear é um campo da medicina, que usa elementos radioativos capaz de percorrerem o corpo humano para realizar diagnósticos clínicos e terapêuticos, esses elementos radioativos chamados de radionuclídeos, acessam órgãos e tecidos vivos, e posteriormente os equipamentos que monitoram o paciente, fazem as varreduras necessárias, e as energias que são capturadas através do próprio paciente, são codificadas e transformadas em imagens. Esse gerenciamento, envolve um conjunto de medidas que devem estar contidas no plano de radioproteção, constando normas vigentes pela entidade reguladora (QUEIROZ, ET AL 2011)

Essa área médica para ser incorporada aos diagnósticos por imagens, precisam de elementos que geram energia dentro do próprio paciente, e um aparelho chamado Tomografia de emissor de pósitron (PET), a tecnologia do aparelho une os recursos diagnósticos de Medicina Nuclear (PET) e da Radiologia (CT), que capta essa energia, decodifica e as transforma em imagem para um possível diagnóstico. Então, são esses elementos que chamamos de radionuclídeos, tendo tempos de meias-vidas curta, para ser excretada posteriormente pelo organismo humano em algumas horas, até o final do decaimento radioativo no paciente. Na figura 05 é mostrado um paciente ser submetido a um exame em medicina nuclear, utilizando uma tomografia Pet Scan, na figura 01 a imagem que gera um exame do coração, realizando pelo PET.

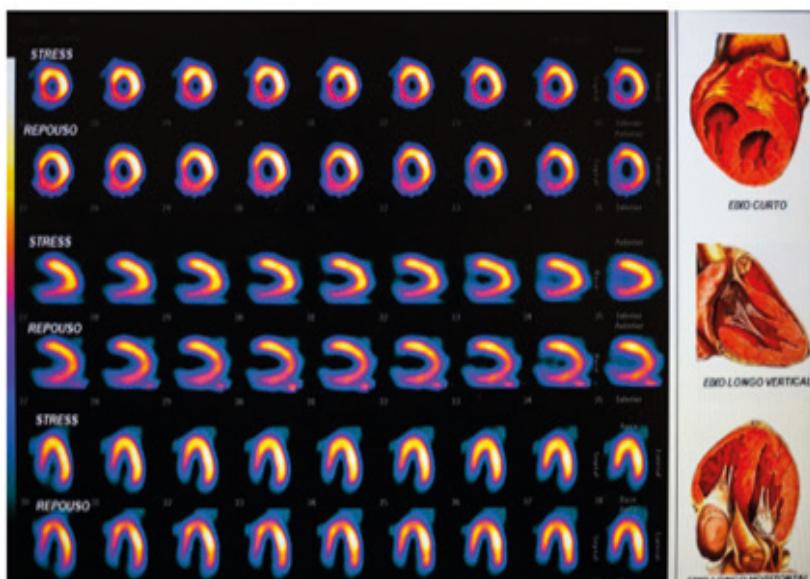


Figura 01: Exame de uma cintilografia do miocárdio

TEMPO DE MEIA VIDA

O tempo de meia vida na radioatividade, é o tempo necessário para reduzir um isótopo radioativo, onde ele tem 100% da sua radiação, e passa a ter um determinado tempo, ele passa a ter a metade de sua massa radioativa. A ocorrência de decaimento de um único átomo é estatística, não havendo a possibilidade de prever o momento de transição em um instante específico. Entretanto, levando em consideração que todos os núcleos de radioisótopos (isótopos radioativos) iguais possuem a mesma probabilidade de decaimento. (SILVA, 2021)

Por exemplo, se há 10 átomos radioativos em uma amostra, o tempo de meia vida será o tempo decorrido até que 5 átomos tenham decaído. Depois, dizemos que mais uma meia vida passou quando 2,5 átomos tenham decaído; depois, 1,25, e assim sucessivamente.

DETECTORES DE RADIOATIVIDADE

São equipamentos que tem a sensibilidade de detectar a presença da radiação, ou até mesmo para quantificá-las, são também transdutores pois convertem energia da radiação em um sinal sendo avaliado, esses instrumentos são extremamente importantes na proteção radiológica. Na figura 02 tem um modelo gráfico de um detector capaz de dar um entendimento para essa tecnologia muito importante que detecta a radiação ionizante. Existem diversos processos pelos quais diferentes radiações podem interagir com o meio material utilizado para medir ou indicar características dessas radiações, assim dizendo, existem vários detectores que avaliam diferentes processos. Normalmente um detector de radiação é constituído de um elemento ou material sensível à radiação e um sistema que transforma esses efeitos em um valor relacionado à uma grandeza de medição dessa radiação (TAUHATA, 2003).

RADIONUCLÍDEOS & RADIOFÁRMACO

Os radionuclídeos que são utilizados em medicina nuclear têm uma meia vida curta pois são utilizados em paciente por meio de tratamentos diagnósticos, são fabricados artificialmente. O termo RADIO (vem de radiação, geralmente são radiações Gama) e NUCLÍDEO (componentes do núcleo, Prótons e Neutros), ou seja, são núcleos que emitem radiação. O radionuclídeo ^{99}Tcm figura 02, utilizado em pacientes submetidos a exames de medicina nuclear, esse composto representa um de vários radionuclídeos utilizados para esse fim.

Os radiofármacos são compostos radioativos utilizados na execução dos exames em medicina nuclear, também dentro do corpo humano do próprio paciente. Muito embora ele tenha em seu termo o nome FARMACO (apesar do termo lembrar de medicamento, ele não tem efeito terapêutico), tendo sua dose em níveis muito baixos, pois a finalidade do radiofármaco é conduzir o radionuclídeo em algum órgão do corpo. Podendo ser definidos também como substratos que contêm um átomo radioativo em sua estrutura, podendo ser considerados como vetores que apresentam certa especificidade por algum órgão ou uma função fisiológica ou fisiopatológica (ARAUJO, 2008)

Na tabela 01 e 02 se apresentam os principais radionuclídeos e radiofarmacos, com seus emissores de energias, que fazem o PET ler esses elementos radioativos.

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m}Tc	6 h	Tl	140	89
^{131}I	193 h	β^+ , g	364	81
^{123}I	13 h	CE	159	83
^{67}Ga	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
^{111}In	67 h	CE	171, 245	90, 94
^{201}Tl	73 h	CE	135, 167	3, 20
^{11}C	20,4 min	β^+	511	99,8
^{13}N	10 min	β^+	511	100
^{15}O	2,07 min	β^+	511	99,9
^{18}F	110 min	β^+	511	96,9
^{124}I	4,2 dias	β^+	511	25
^{64}Cu	13 h	β^+	511	38

Tabela 01: Radiopharmaceuticals and applications

Isótopo	Emissão	Meia vida
Tc-99m	Gama	6 horas
I-131	Gama e beta	8 dias
Ga-67	Gama	3,26 dias
Tl-201	Gama	3,04 dias
I-123	Gama	13,2 horas
Sm-153	Gama e beta	1,95 dias
F-18	Pósitron (gama)	109 minutos

Tabela 02: Tipos de radiofármacos



Figura 02: Tc-99m 5270mCi/ $\mu\text{g} \rightarrow \text{Tc-99m } 1.8 \times 10^{-4} \text{ }\mu\text{g/mCi}$

REJEITO RADIOATIVO NA MEDICINA NUCLEAR

Para se ter o entendimento desse trabalho em questão, foi preciso mencionar alguns assuntos técnicos relevantes na estrutura que compõem um serviço de medicina nuclear, pois buscarei esses conteúdos aos poucos em explicações técnicas, didáticas e dentro da literatura que CNEN estabelece.

Rejeito radioativo é qualquer material com fonte radioativa inutilizado, que não tenha nenhuma utilidade econômica, esses materiais muito embora não são comercializados, eles tem atividades que emana radiação ionizante, o que são prejudicial à vida biológica, portanto são, recolhidos, controlados, tratados, fiscalizados, e armazenados, pois contenha radionuclídeos em quantidades superiores aos limites de isenção especificados na norma CNEN-NE-6.02, e para o qual a utilização é imprópria ou imprevista (FERREIRA, et all 2009)

Esses materiais biológicos inutilizados, ao final dos tratamentos com os pacientes, são considerados, além de serem classificados como resíduos hospitalares comuns, são também chamados rejeitos radioativos, até que a presença de atividade da radiação inserida nesses materiais tais como: luvas, bisturis, agulhas, gases, seringas, ampolas, sondas, aventais, roupas de cama, ou quaisquer outros materiais de procedimentos ou de uso utilizados diretamente nos procedimentos, e esses utensílios são proibidos de serem misturados aos outros resíduos hospitalares, preparados para serem seletados hás coletas dos lixos estocados, e transportados para seus locais de destinos, até que suas atividades se decaiam em 100% de meias-vidas. Na figura 03 é mostrado um suporte de papelão para armazenamento de materiais de pequeno porte tais como agulhas, seringas, ampolas e qualquer instrumentos perfurantes que entram em contato com o paciente submetido ao exame que compõem o procedimento de medicina nuclear.

Complementando o ciclo do armazenamento momentâneo nessa logística, é preciso compreender que os pacientes ao qual acabaram de realizar esses procedimentos, eles são uma “fonte ambulante”, pois carregam em seus corpos os radionuclídeos armazenados durante um determinado período de tempo. No entanto, esses pacientes devem ficar isolados por tempo determinado de outras pessoas para que não haja nenhuma contaminação.

O cálculo para o descarte de um material radioativo descrita na equação abaixo, ela quer dizer que, a atividade inicial de um material, decai exponencialmente com o tempo levando em conta a meia-vida, lembrando que que a atividade inicial é sempre maior que a final, pois o exponencial é sempre menor ou igual a um, pois passa um determinado tempo, e ele vai decaindo, ou seja, a atividade inicial (a que se tem no rejeito) é sempre menor que a atividade final. A atividade final deverá decair até estar no limite imposta pela norma da CNEN.

$$A = A_0 X e^{-\lambda t}$$

T = Tempo do acondicionamento

A₀ = Atividade inicial do rejeito, considerando sua massa e volume

A₁ = Atividade limite, onde deve ser alcançada para o descarte limite da CENEN

$$T = \ln\left(\frac{A_0}{A_L}\right) * \frac{T_{1/2}}{\ln 2}$$

Os rejeitos nesses ambientes vão além de materiais de procedimentos para serem armazenados, vale lembrar as excreções que cada paciente retira de seu corpo, seja por um lenço de papel para limpar o suor, seja pela toalha após ao banho, seja pelo armazenamento de todo consumo de água utilizada no quarto ao qual o paciente esteja internado, pela excreção de urina, sangue, secreção e fezes durante sua estadia.

Esses materiais orgânicos não devem se misturar ao sistema de esgoto de todo hospital, para não contaminarem com radiação o trajeto fluvial. Entretanto, eles devem ser armazenados, tratados e ao final de sua saturação, serem liberados para o sistema de esgoto convencional.



Figura 03: Caixa coletora Perfurocortante

Os rejeitos líquidos depositados proveniente das instalações em esgotos sanitários, devem estar de acordo com a norma da CENEN 6.05, estabelecendo que nenhum nível de atividades ultrapasse o valor estabelecido pela norma Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas (TAUHATA, 2014). Dentro dessa norma, para a compreensão desse trabalho, destaco dois limites importantes:

- A quantidade anual total de radionuclídeos, excluindo o H-3 e o C-14, liberada na rede de esgoto sanitário, não deve exceder $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq (1 Ci);
- A quantidade anual de H-3 e C-14, liberada na rede de esgoto sanitário, não deve exceder $18,5 \cdot 10^{10}$ Bq (5 Ci) e $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq (1 Ci), respectivamente.

No caso dos rejeitos sólidos, essa mesma norma, também estabelece que os frascos, seringas e outros recipientes que tenham contido líquidos radioativos só podem ser dispensados no sistema de coleta de lixo hospitalar ou urbano, após a remoção de qualquer líquido radioativo residual, com a retirada total dos rótulos de indicação que compõem a identificação do material radioativo

No limite sólido, a atividade para a coleta de lixo urbano, não deve ultrapassar a 7,5 . 104 Bq/kg (2 mCi/kg). Nas tabelas 03 e 04 serão apresentados os limites dos radionuclídeos e suas atividades radioativas para o controle dos rejeitos, esses níveis de dispensas, tanto nos líquidos como nos sólidos estão contidos no serviço de medicina nuclear.

RADIONUCLIDEO	LIBERAÇÃO MÁXIMA ANUAL (Bq/ano)
H-3	1×10^{12}
C-14	1×10^{10}
Na-22	1×10^5
Na-24	1×10^8
P-32	1×10^6
S-35	1×10^9
Cl-36	1×10^{10}
K-42	1×10^2
Ca-45	1×10^{10}
Ca-47	1×10^8
Cr-51	1×10^8
Fe-59	1×10^6
Co-57	1×10^9
Co-58	1×10^8
Ga-67	1×10^8
Se-75	1×10^6
Sr-85	1×10^6
Sr-89	1×10^9
Y-90	1×10^{10}
Mo-99	1×10^8
Tc-99	1×10^{10}
Tc-99m	1×10^9
In-111	1×10^8
I-123	1×10^9
I-125	1×10^8
I-131	1×10^7
Pm-147	1×10^{10}
Er-169	1×10^{10}
Au-198	1×10^8
Hg-197	1×10^9
Hg-203	1×10^7
Tl-201	1×10^8
Ra-226	1×10^6
Th-232	1×10^6

Tabela 03: Níveis de dispensa de rejeitos líquidos na rede de esgotos sanitários, respeitando os limites de concentração estabelecidos.

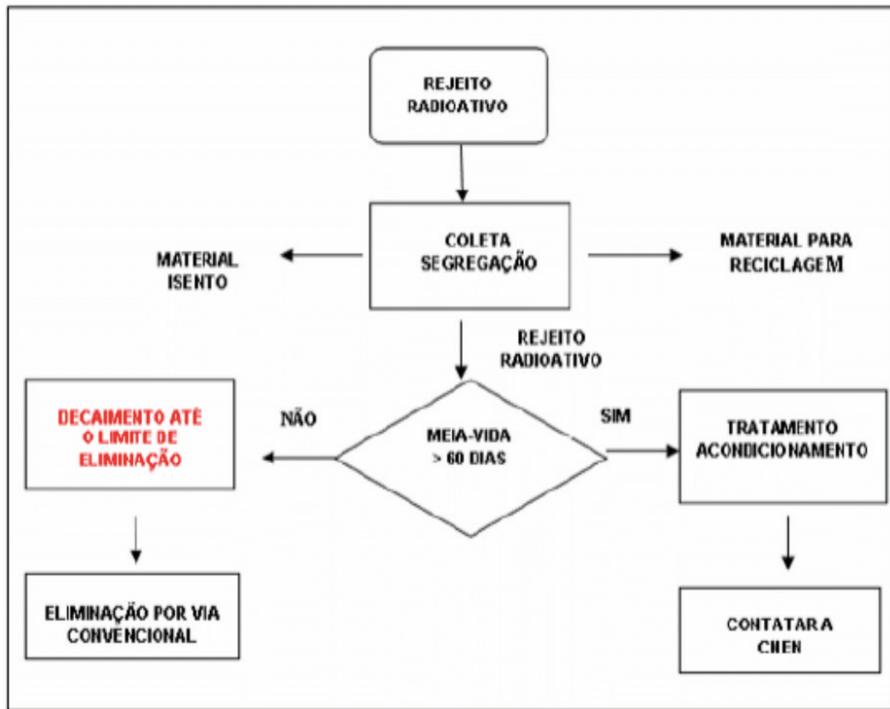


Tabela 04: Níveis de dispensa de rejeitos sólidos na rede de esgotos sanitários, respeitando os limites de concentração estabelecidos.

CÍCLOTRON

A importância de relacionar essa tecnologia nesse trabalho é muito grande, para que se tenha um entendimento suficiente necessário nesse trabalho acadêmico no que diz respeito a logística e a produção de radiofármacos com meia-vida curta, para o campo da medicina nuclear. Esse Acelerador de Partícula do tipo cíclico tem o objetivo de fazer com que partículas como o Próton e Deutério, também conhecidos como Hidrogênio pesado, colidam em altíssima velocidade, pois sabemos que toda carga sujeita a um campo elétrico é forçada a acelerar. Na figura 04, mostra-se um esquema primário de como o campo magnético desloca a partícula dentro de uma câmara de vácuo, direcionando um feixe em direção ao alvo. À medida que a velocidade da partícula vai crescendo, o raio do feixe vai aumentando, numa trajetória em espiral, até que atinja a energia final e, então, um extrator, desloca o feixe na direção do alvo a ser bombardeado. (TAUHATA, 2014)

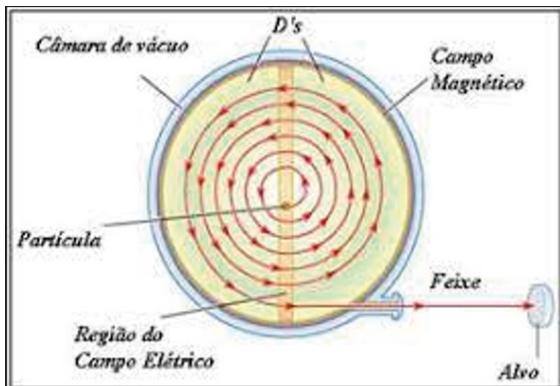


Figura 04: Diagrama esquemático do Cíclotron (Britannica)

Atualmente há no Brasil vários aceleradores cíclotrons destinados a pesquisas e a produção de radiofármacos, na figura 05, é mostrado um acelerador de partícula do IPEN, capaz de produzir, além do ^{18}F , o Cyclone-18, com porta-alvos apropriados, pode ser utilizado para produzir ^{13}N , ^{11}C , ^{124}I , ^{76}Br , ^{64}Cu , ^{89}Zr e ^{86}Y . Dependendo do tipo de material a ser irradiado, do seu estado físico e volume. (IPEN, 2022)

Devido aos radionuclídeos naturais possuírem meias-vidas de longa duração em seus estados naturais, isso fazem suas utilizações inapropriadas, descartando assim seus interesses, pois oferecem maior risco em termos de proteção radiológica (Araújo et al., 2008; Monteiro, 2010). Vieram então novos desenvolvimentos de reatores e aceleradores de partículas, para produção de radionuclídeos artificiais, favorecendo o campo da medicina nuclear, pois a necessidade de se terem elementos de meias-vidas curtas, e com energias gama (γ) com doses muito menores, formando uma receita ideal para essa aplicação. Na tabela 05, alguns radionuclídeos utilizados na produção do equipamento cíclotron, para serem distribuídos aos diversos serviços de medicina nuclear.

Radionuclídeo	Meia-Vida Física	Emissão Predominante
Iodo - 123	13h	γ
Índio - 111	67h	γ
Gálio – 67	78h	γ
Carbono - 11	20,4 min	β^+
Nitrogênio - 13	10 min	β^+
Flúor – 18	110 min	β^+
Gálio – 68	68 min	β^+

Tabela 05: Característica dos radionuclídeos usados em medicina nuclear e obtidos pelo cíclotron.



Figura 05. Acelerador de Partículas Ciclotron do IPEN- Cyclone 18

INSTALAÇÕES EM SERVIÇO DE MEDICINA NUCLEAR (ISMN)

No que se refere as áreas geográficas ao qual se comportam um serviço de medicina nuclear, é preciso tem em mente suas estruturas físicas, divididas por setores, e equipamentos a serem utilizados nesse serviço. Na figura 06 apresenta-se um box com um ambiente para acomodar confortavelmente um paciente que esteja de quarentena, até que o decaimento incorporado no paciente esteja dentro do limite aceitável imposta pela CNEN. O primeiro e não menos importante é saber que o SMN é um departamento de imagem que se usa material radioativo para duas finalidades:

A 1º para diagnósticos, onde são realizadas as cintilografias de diversas partes do corpo humano, de acordo com a doença, e do que quer ser diagnosticado. Entretanto, deve ser sabido que quando se realiza um serviço de MN para esse fim, deve-se ter um conceito da composição fisiológica (tumor, por exemplo) do paciente.

A 2º para o campo do tratamento, nessa configuração é o que se administra os radiofármacos, utilizados para tratamentos de doenças. São utilizados então os preparamos de cada paciente, cada um com suas patologias e formas de absorção dependendo da estrutura anatômica, tomando uma injeção, aguardar um determinado tempo, e só depois o paciente vai para os aparelhos para realização dos exames

Um projeto adequado de um serviço de medicina nuclear é essencial para garantir a otimização para a prática. A norma CNEN-NE-3.05 estabelece as dependências mínimas para um serviço de medicina nuclear: (MACHADO, et al 2011)

As classes de profissionais que fazem parte das instalações nos SMN são:

- Recepção, recebem treinamentos específicos sobre exames, dias específicos, etc.
- Técnicos de Enfermagens.
- Enfermeiros de Médias Gerências, e ou assistencial.
- Técnicos de Radiologias, que fazem toda parte de aquisição de exames.
- Biomédicos, que fazem controle de Fármacos.
- Físicos Médicos, que fazem toda parte de radiometria, controle de radiação, dos funcionários, radiometria dos internados.
- Médicos Titulares.
- Profissionais da limpeza, treinados para os armazenamentos dos resíduos.

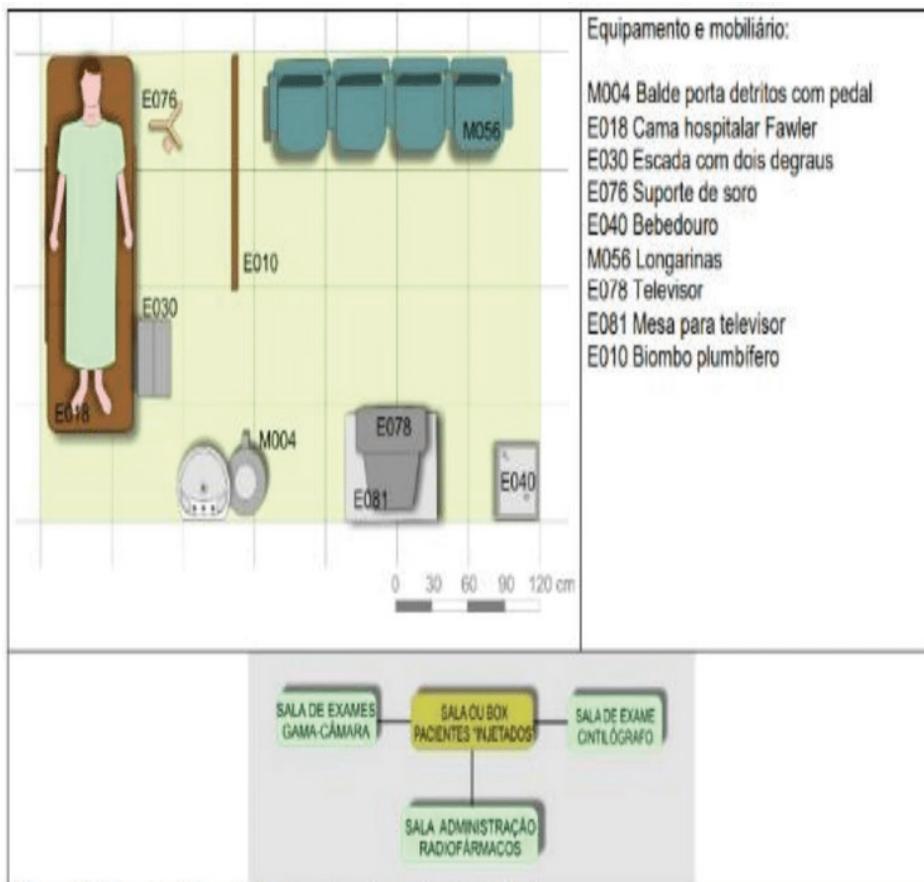


Figura 06: Sala ou box de pacientes injetados

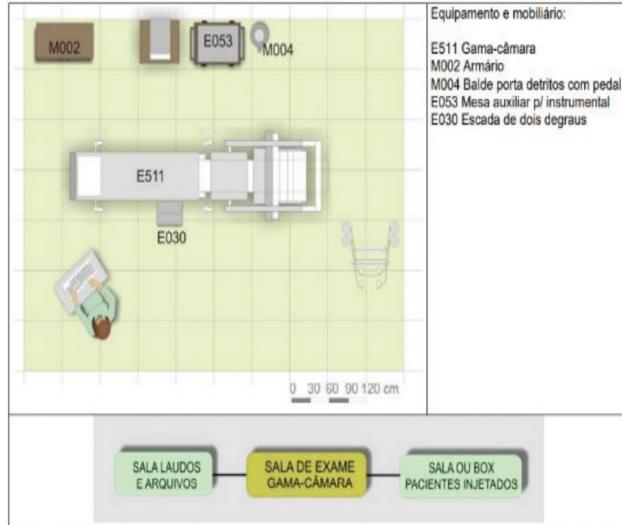


Figura 07: Sala de exames

Na figura 07, se mostra um box com o equipamento principal na realização do exame, esse espaço fornece aos profissionais os objetos necessários ao alcance para manipulação de imediato.

O box estipulado para os rejeitos as atividades com radionuclídeos em quantidades superiores aos limites de isenção e para o qual a reutilização é imprópria ou não prevista. Na figura 08, mostra a separação dos galões de rejeitos com o estoque de fonte em uso. Os rejeitos devem ser segregados de acordo com suas características físicas

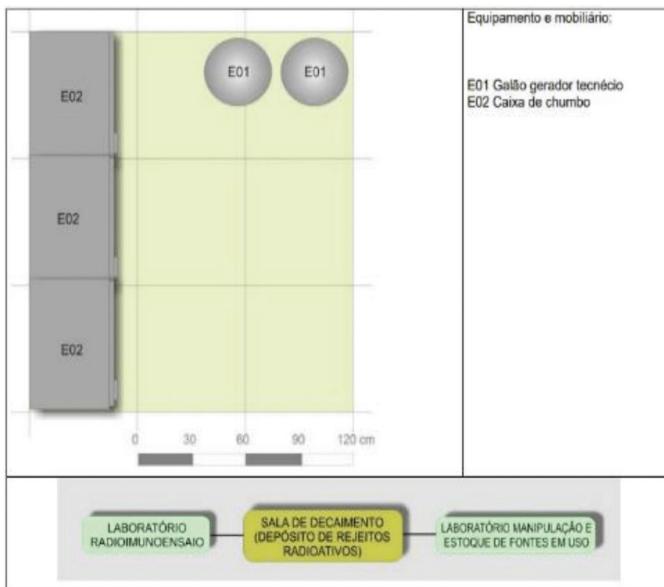


Figura 08: Sala de Decaimento

IDENTIFICAÇÃO DO REJEITO PARA O ARMAZENAMENTO TEMPORÁRIO

É preciso ter algumas identificações nos diversos tipos de resíduos, sejam ele com algumas atividades radiológicas, ou não. No entanto, as sinalizações dos tipos de resíduos e as cores que as compõem a serem utilizadas, estão definidas nas Resolução RDC ANVISA nº 306/04 e Resolução do CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA) nº 275/01. Entretanto, as que nos interessa para o contexto desse trabalho, são os resíduos radiológicos (CAVALLI, et all 2020).

São classificados como resíduos, seis grupos: A, B, C, D, E, e o grupo F, representados pelos seus respectivos símbolos. Na figura 09 constam as identificações de cada um deles, darei ênfase ao grupo C que é o de interesse.

Os resíduos do grupo C são representados pelo símbolo internacional de presença de radiação ionizante, identificado com um trifólio de cor magenta, essa cor tem uma tonalidade parecida com uma cor rosa, em rótulos de fundo amarelo e contornos pretos, acrescido da expressão. No caso das embalagens de armazenamento, devem ser ter vedação adequada e os volumes de rejeitos devem apresentar fichas de identificação informando número de registro, taxa de dose na superfície e os registros dos rejeitos devem ser mantidos na instalação e indicar o principal risco que apresenta aquele material, além de informações sobre o conteúdo, nome do elemento radioativo, tempo de decaimento, data de geração, nome da unidade geradora, conforme (CNEN, 2014)

		
A. Resíduos do grupo A	B. Resíduos do grupo B	C. Resíduos do grupo C
		
D. Resíduos do grupo D	E. Resíduos do grupo E	F. Resíduos especiais

Figura 09: Sinalização dos tipos de resíduos

TREINAMENTOS DE REJEITOS

Os treinamentos são partes importantes nas manipulações aos rejeitos na medicina nuclear, esses treinamentos são para assegurar o uso adequado desses materiais levando em consideração aos riscos manipulados de maneira incorreta. No ato da contratação do funcionário, deve-se abordar aspectos importantes como as boas práticas, os preenchimentos dos registros de cada componente dos rejeitos, assuntos administrativos para o uso da manipulação dos embalados, as paramentações (roupas apropriadas) que cada funcionário deverá utilizar, a utilização adequada nos armazenamentos, mencionar em manter distâncias quando for necessário, e por fim, sempre se manter em atenção máxima no período de cada coleta.

MÉTODO

A metodologia desse trabalho, é baseada numa revisão bibliográfica acompanhado da observação de um caso prático no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

A revisão bibliográfica foi realizada com seleções em temas de vários artigos científicos devidamente registrados, qualificados e referenciados no final do último tópico, assim como todos os conteúdos adquiridos.

O estudo e a retirada de elementos nos seguintes documentos do IRD/CNEN, assim como o livro de Grandezas e Unidades para Radioproteção Ionizante.

Através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), busquei a Resolução RDC 567/2021, para as instalações e os funcionamentos dos serviços de medicina nuclear abordando itens como infraestrutura física, precisando estabelecer essa linha de raciocínio, na compreensão do assunto dos assuntos adquiridos.

Foi utilizado um estudo de caso em pesquisa presencial no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), localizado na Rua. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foram colhidas informações relevantes ao assunto dos rejeitos radioativos, utilizados nos pacientes no setor de medicina nuclear do hospital, devidamente documentada.

O Portal da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), me fez pesquisar as diferentes normas estabelecidas em termos de Proteção Radiológica e dos Rejeitos Radioativos, assim feito, estabeleci as normas vigentes nesse trabalho.

Não poderia deixar de mencionar uma instituição muito importante na área ambiental, o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), entre seus requisitos, classificação dos resíduos e seus grupos.

As visitas foram ofertadas aos laboratórios das áreas de dosimetria e metrologia do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) para verificação dos procedimentos de proteção radiológica.

RESULTADOS

Em uma visita no dia 06 de novembro de 2024 – quarta-feira, entrei na instituição com a devida autorização, para colher informações sobre os tratamentos dos rejeitos utilizados no setor da medicina nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Entrevistei as recepcionistas e parte de uma equipe de enfermagem, constatei que, apesar dos problemas estruturais do hospital e com as ajudas de doações, o fluxo de exames tem uma rotatividade grande, e com uma demanda maior ainda. Os descartes ao final dos procedimentos em radionuclídeos, são embalados, armazenados, e ao final de um tempo estipulados, e posteriormente enviados e se juntando com os resíduos comuns para serem transportados para fora do hospital, no caso das excreções, nenhum profissional souberam responder sobre o tratamento e os descartes das excreções saídas pelo vaso sanitário dentro do setor da medicina nuclear, ao qual os pacientes ficam em quarentena.

Na entrevista realizada no hospital da UFRJ, foram entrevistadas as duas recepcionistas, relatando os dias que os pacientes serão orientados a realizarem os procedimentos, as informações são diversas para o pré-exame, tais como:

No caso dos alimentos, as restrições, varia com o tipo de procedimento que o paciente for submetido. No entanto, no caso da cintilografia, deve se evitar a ingestão 24h antes do exame café, refrigerantes cola, chá e chocolate. No caso do PET-CT, o jejum fica entre 4 a 6h evitando os alimentos como macarrão, arroz, coces, pães e biscoitos, podendo beber água a vontade.

No caso do pós-exame, é recomendado o paciente ingerir bastante líquido para que a radiação seja eliminada pela urina e no caso para exames que usam eletrodos no tórax, recomenda-se evitar exposição ao sol nessa região do corpo por alguns dias.

Na entrevista com o corpo de enfermagem, os objetos que fizeram contatos com os pacientes, são retirados, e guardados em um local de uso controlado, e ao final de um determinado tempo, são misturados aos resíduos comuns do hospital.

CONCLUSÃO

A importância de se estabelecer alguns conjuntos de fatores, que identificam toda a dinâmica no rejeito em serviço da medicina nuclear, e com esse argumento, foi necessário relatar assuntos de como as radiações ionizantes interagem com o meio ambiente hospitalar, quando em um uso seguro das práticas de proteção radiológica, evitando contaminação em fluidos, em sistemas de esgoto, ou descartes de maneira inapropriada. O conjunto do conhecimento e das boas práticas aplicadas, favorecem um destino correto e confiável, não obstante as literaturas física das radiações, da biologia, em bases legais, e científicas, que as agências reguladoras e as normas estabelecidas pelos diversos órgãos competentes, pois a proteção dos Indivíduo Ocupacional mente Exposto (IOE), os pacientes, e no público em geral em contato com diferentes elementos radioativos evitando

uma possível contaminação. A logística dos rejeitos radioativo utilizados mencionados nesse artigo, deu subsídios aos conhecimentos mencionados, nas estruturas físicas e dosimétrica de cada ambiente de aquisição, os rejeitos que assim foram armazenados, seus ciclos de decaimentos radioativos, e por fim, os treinamentos adequados aos funcionários responsáveis e competentes para a retirada segura aos seus devidos destinos.

REFERÊNCIA

NOGUEIRA, Beatriz ribeiro. Avaliação dos efeitos da radiação ionizante por feixes de elétrons na incorporação de fibras de piaçava (*attalea funifera mart.*) No copolímero de etileno e alcool vinílico (evoh). 2012. 123f. dissertação (de mestrado). em ciênciia na área de tecnologia nuclear. da Instituição de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo-SP. 2016.

CARVALHO, Fernando pereira. Medidas de segurança para serviços com radiação ionizante na atividade industrial. 2011. 33f. graduação. certificado de especialização em engenharia de segurança do trabalho do departamento de engenharia civil e ambiental da universidade de taubaté. 2011. da Instituição Universidade de Taubaté. São Paulo. Taubaté.2011.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica. Norma CNEN-NN-3.01. Brasil, março/2014.

TAUHATA, L. et al. Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos. 10a revisão, IRD/CNEN, Rio de Janeiro, p. 344, 2014.

TAUHATA, L; SALATI, I.P.A.; PRINZIO, R.; PRINZIO, M.A.A.R.R, Radioproteção e Dosimetria – Fundamentos – 5^a Revisão, IRD/CNEN, Rio de Janeiro, 2003.

IAEA NUCLEAR SECURITY SERIES No. 18. Nuclear security systems and measures for major public events: implementing guide. International Atomic Energy Agency, Vienna, p. 56, 2012.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, Norma CNEN-NN 6.02, Licenciamento de Instalações Radiativas, 2014.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear. (CNEN-NN-3.05) 2013.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Diretrizes Básicas de Radioproteção. CNEN-NN-3.01; 2014.

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>. Acesso em: 01 jun. 2022.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE – CONAMA. Resolução nº 275, 25 abril de 2001. Estabelece código de cores para diferentes tipos de resíduos na coleta seletiva. Conama, 2001. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=273>. Acesso em: 20 jun. 2022.

SILVA, Leonardo Pessoa. Análise da efetividade de luvas poliméricas na proteção radiológica contra contaminação de radionuclídeos utilizados na medicina nuclear. 2021. 37f. Residência médica em Área Profissional da Saúde apresentado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2021. Da instituição o Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Física Médica – Medicina Nuclear.

QUEIROZ, et al. Radioproteção aplicada à Medicina Nuclear. Revista Brasileira de Física Médica.2011;4(3):47-52. Marcos A. D. Machado^{1,2,3}, Vinícius O. Menezes^{1,2,3}, Cleiton C. Queiroz^{1,2,3}, Daniel C. da Silva^{1,2,3}, Luiz J. L. Sampaio¹, Augusto Almeida². 2011 Aracaju-SE.

BARBOZA. Alex Barbosa. Gestão de rejeito radioativos em serviço de medicina nuclear. IPEN autarquia associada a Universidade de São Paulo. 2009.

CRUZ, Radioatividade e o Acidente de Goiânia. 1987. F. F. de Souza Cruz Departamento de Física UFSC Florianópolis SC. Cad. Cat. Ens. Fis., Florianópolis, 4(3): 164-169, dez. 1987.

ARAUJO, et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. Elaine Bortoleti de Araújo*, Tatiana Lavinas, Maria Tereza Coltrato, Jair Mengatti. Centro de Radiofarmácia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 44, n. 1, jan./mar., 2008

CARVALHO, Medidas de segurança para serviços com radiação ionizante na atividade industrial 2011. UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ. São Paulo Taubaté 2011.

MONTEIRO, et al. Os aceleradores de partículas e sua utilização na produção de radiofármacos. Rev. Bras. Farm. 2010. Revista Brasileira de Farmacia · April 2011. Rio de Janeiro- RJ 2010.

MACHADO, et al. Radioproteção aplicada à Medicina Nuclear. Revista Brasileira de Física Médica.2011;4(3):47-52. Hospital São Rafael, Salvador (BA), Brasil 2 Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Hospital Santa Izabel, Salvador (BA), Brasil 3 Dancosi Nuclear Itda., Salvador (BA), Brasil. 2011.

BRASIL, Organização e Elaboração de Projetos de Investimento em Saúde. Disponível em: Acesso em: 25 jun. 2022. <<http://www.saude.gov.br/somasus>>

CAVALLI, et al. Manejo de resíduos em instituições de saúde humana e animal. Governo do estado do Rio Grande do Sul secretaria da agricultura, pecuária e desenvolvimento rural departamento de diagnóstico e pesquisa agropecuária. Rio Grande do Sul, 2020

LNMRI, Grandezas e unidades para radiação ionizante. Instituto de Radioproteção e Dosimetria. 2011. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Rio de Janeiro – RJ 2011.

Gamboa-Rosales, NK, & López-Robles, JR. (2023). Evoluindo da Indústria 4.0 para a Indústria 5.0: Avaliando a estrutura conceitual e as perspectivas de um campo emergente. Transinformação , 35 , e237319. <https://doi.org/10.1590/2318-0889202335e237319>

Pacheco LL, Freitas-Reis I. Principais Contribuições responsáveis pela descoberta dos raios X: a estirpe coletiva da ciência. Rev Bras Ensino Fís [Internet]. 2023;45:e20230016. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9126-RBEF-2023-0016>

CAPÍTULO 10

SOROPREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS E O NÍVEL DE CONHECIMENTO SOBRE A DOENÇA ENTRE TRABALHADORES RURAIS DE SERRANÓPOLIS, GOIÁS

Data de submissão: 22/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Letícia Ferreira Torrente

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/0982522877030614>

Josemar Ferreira Guedes Neto

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/3892335529842447>

Vanessa Oliveira Lopes de Moura

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/3344143571314267>

Vanessa Bridi

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/2507549337510476>

Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/8396448559063761>

Liliane da Rocha Siriano

Universidade Federal de Goiás, Hospital das Clínicas da UFG, Goiânia – GO
<http://lattes.cnpq.br/5080125735758093>

Ludimila Paula Vaz Cardoso

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Medicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/5434857923089593>

Hanstter Hallison Alves Rezende

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/4982752673858886>

RESUMO: A doença de Chagas é uma enfermidade descoberta em 1909 que afeta aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo, principalmente na América Latina. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o responsável pela doença, e sua transmissão ocorre principalmente pelas fezes e/ou urina de triatomíneos hematófagos infectados. Embora os esforços de vigilância, controle e prevenção tenham ajudado a reduzir a transmissão, ainda há falta de investimento em educação e conscientização para combater a desinformação. Este estudo avaliou a prevalência de DC em trabalhadores rurais de uma usina de energia em Serranópolis-GO e investigou o grau de conhecimento dos trabalhadores sobre a doença. O teste sorológico utilizado

foi o Chagatest® recombinante v.3.0 ELISA, e a análise estatística foi realizada pelo teste Qui-quadrado (χ^2). O estudo envolveu 127 trabalhadores rurais, nenhum dos quais testou positivo para DC, mas 75,60% dos quais não estavam familiarizados com a doença. Os resultados mostraram diferenças estatísticas significativas entre faixas etárias, histórico de moradia, tempo de atividade rural e presença do vetor na residência ou local de trabalho. A falta de informação sobre a doença foi mais prevalente entre os trabalhadores mais jovens e aqueles com menor tempo de atividade rural. Além disso, a maioria dos trabalhadores relatou consumir carne de caça, o que está associado à transmissão da DC em áreas endêmicas. Assim, observa-se a necessidade da promoção de medidas educativas em saúde, as quais podem contribuir para a minimização de riscos frente aos vetores.

PALAVRAS-CHAVE: Atividade Rural; Educação em Saúde; *Trypanosoma cruzi*.

SEROPREVALENCE OF CHAGAS DISEASE AND LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT THE DISEASE AMONG RURAL WORKERS IN SERRANÓPOLIS, GOIÁS

ABSTRACT: Chagas disease is an illness discovered in 1909 that affects approximately 20 million people worldwide, mainly in Latin America. The protozoan *Trypanosoma cruzi* is responsible for the disease, and its transmission occurs mainly through the feces and/or urine of infected hematophagous triatomines. While surveillance, control and prevention efforts have helped reduce transmission, there is still a lack of investment in education and awareness to combat misinformation. This study evaluated the prevalence of CD in rural workers at a power plant in Serranópolis-GO and investigated the workers' level of knowledge about the disease. The serological test used was the recombinant Chagatest® v.3.0 ELISA, and statistical analysis was performed using the Chi-square test (χ^2). The study involved 127 farmworkers, none of whom tested positive for CD, but 75.60% of whom were unfamiliar with the disease. The results showed significant statistical differences between age groups, housing history, length of rural activity and presence of the vector in the residence or workplace. The lack of information about the disease was more prevalent among younger workers and those with less time working in rural areas. Furthermore, most workers reported consuming game meat, which is associated with CD transmission in endemic areas. Thus, there is a need to promote educational health measures, which can contribute to minimizing risks from vectors.

KEYWORDS: Rural Activity; Health Education; *Trypanosoma cruzi*.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) afeta aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo, principalmente na América Latina. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o responsável pela infecção. Mais de 62 espécies de triatomíneos foram catalogadas no Brasil, a maioria delas selvagens (JURBERG et al., 2014). Os gêneros de maior importância epidemiológica são *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus* (BRASIL, 2020; SOUZA JUNIOR et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a infecção como uma doença tropical negligenciada (DTN) e, em 2020, o Brasil foi o primeiro país do mundo a tornar obrigatória a notificação da fase crônica da DC (Portaria nº 1.061). Essa pode ser considerada uma conquista da luta coletiva contra a invisibilidade dos portadores crônicos, afinal, até então, apenas casos agudos eram notificados (BRASIL, 2018).

A DC afeta predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Indivíduos que vivem em condições precárias de moradia, residem e/ou trabalham em áreas rurais têm maior probabilidade de adquirir a infecção. A falta de conscientização dos trabalhadores sobre o risco de convivência com triatomíneos e a ausência de programas de controle e monitoramento epidemiológico envolvendo a comunidade são considerados fatores de risco para aquisição da doença (DIAS, 2006; DIAS et al., 2016).

Segundo Dias (2007), 48,6% dos indivíduos chagásicos tinham histórico de trabalho em fazendas, e Godoy (2003) constatou que além da baixa escolaridade, os indivíduos com resultados positivos também tinham atividades laborais em seu histórico que não exigiam qualificação técnica. O fato de o perfil epidemiológico da DC apresentar um cenário de exposição tradicionalmente vinculado às áreas rurais, a falta de conscientização dos trabalhadores sobre o risco de convivência com triatomíneos e a ausência de programas de controle e monitoramento epidemiológico envolvendo a comunidade são considerados fatores de risco para aquisição da doença (HERNÁNDEZ et al., 2018).

Apesar da doença ser reconhecida como um problema de saúde pública no cenário internacional, o país ainda carece de incentivos para combater a desinformação. Diante desse cenário, o estudo teve como objetivo identificar a soroprevalência da infecção por *T. cruzi* em trabalhadores rurais do município de Serranópolis, bem como avaliar o nível de conhecimento sobre a DC por meio da aplicação de um questionário socioeconômico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de prevalência envolvendo trabalhadores rurais de uma usina de energia localizada na região sudoeste de Goiás, no município de Serranópolis, cuja base econômica é a agricultura e pecuária. Para a aplicação, o mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Jataí (CEP/UFJ), com parecer número 22985919.3.0000.8155. Para serem incluídos no estudo, os participantes deveriam ter mais de 18 anos e atuar como trabalhador rural. Após esclarecimento e consentimento, todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participaram deste estudo 127 trabalhadores voluntários, os quais 126 eram do sexo masculino e 01 do sexo feminino, de diferentes regiões do país, principalmente das regiões onde há maior ocorrência de DC, como o Nordeste. A idade dos trabalhadores variou entre 18 e 63 anos e as atividades exercidas na usina incluíam corte, engate, irrigação e aplicação de herbicidas.

As coletas sorológicas foram realizadas em uma dependência da usina, sendo essa cedida pela mesma. Os trabalhadores foram submetidos à coleta de 5 mL de sangue por venopunção em tubo de soro com gel separador. O material foi armazenado em caixa de transporte, refrigerado e enviado para ao Laboratório de Bioquímica Clínica e Líquidos Corporais da Universidade Federal de Jataí-GO.

Para a realização dos testes de soroprevalência, foi utilizado o Kit comercial *Chagatest® ELISA IgG recombinante v.3.0* (*Wiener lab*), de acordo com as normas do fabricante. Foram utilizados 200 uL de diluente de amostra, 10 uL de amostras de soro e controles positivo e negativo. Após homogeneização e incubação, foram realizadas 5 lavagens com tampão preparado com 100 ml de solução concentrada e 400 ml de água destilada. Após a eliminação completa do líquido residual da policuveta, foi adicionada 1 gota (50 uL) do Conjugado e a placa foi novamente incubada e o processo de lavagem repetido.

Em seguida, foi adicionada 1 gota de cada revelador (A e B) e incubada à temperatura ambiente (18-25 °C). Após isso, foi adicionada 1 gota (50 uL) de *Stopper* para interromper a oxidação, a fim de evitar resultados falso-positivos. A leitura foi realizada em espectrofotômetro a 450 nm, e a presença ou ausência de anticorpos IgG foi determinada relacionando a absorbância da amostra com o valor de corte, determinado a partir da densidade óptica média dos controles negativos mais o desvio padrão.

Assim como as coletas biológicas, a aplicação do questionário foi realizada em uma sala disponibilizada pela usina, as quais ocorreram individualmente para evitar constrangimentos. O questionário aplicado juntamente com o TCLE abordou a região de origem dos trabalhadores, área de residência, atividade laboral e questões relacionadas às características da DC com o objetivo de determinar o nível de conhecimento quanto aos determinantes fundamentais da transmissão e prevenção da doença. É importante ressaltar que o participante teve total liberdade para não responder quaisquer perguntas que fossem consideradas constrangedoras.

Por fim, foi criada uma planilha no programa *Microsoft Excel* para comparar se a frequência de respostas apresentou ou não diferença significativa, utilizando o teste Qui-quadrado (χ^2) e foi obtido o valor de p associado a cada variável estudada, tendo significância de 5% ($p<0,05$).

RESULTADOS

Nenhum dos 127 trabalhadores analisados no estudo teve laudo soropositivo para a doença de Chagas, uma vez que as absorbâncias das amostras apresentaram valores abaixo do corte e, portanto, foram consideradas negativas. No entanto, a partir da análise dos questionários, constatou-se que há uma significativa desinformação em relação à DC, pois 75,60% (96/127) declararam desconhecer a DC, enquanto apenas 24,41% (31/127) tinham conhecimento prévio da doença.

Os resultados não foram discriminados por gênero e a maioria dos participantes tinha entre 29 e 38 anos (35,43% dos casos). O estudo demonstrou que os mais jovens são os que menos sabem sobre a DC, com notável diferença estatística entre as faixas etárias confirmada pelo teste χ^2 ($p= 0,0004$). A relevância estatística também foi observada ao comparar a frequência de respostas com a cor da pele autodeclarada pelo participante no questionário, sendo a maioria dos participantes negra ou parda e afirmando desconhecer a infecção ($p= 0,0219$) (Tabela 1).

Categoria	Conhece a Doença de Chagas				Total	<i>p</i> -valor	
	Sim		Não				
	Qtd.	%	Qtd.	%	Qtd		
Idade						0,0004	
18-28	5	13%	35	88%	40	0,0795	
29-38	7	16%	38	84%	45	0,1668	
39-48	13	38%	21	62%	34	0,0605	
49-58	4	67%	2	33%	6	0,0159	
59-68	2	100%	0	0%	2	0,0128	
Nível de Escolaridade						0,3981	
Analfabeto	2	15%	11	85%	13	0,4487	
Ensino Fundamental Incompleto	26	29%	63	71%	89	0,2914	
Ensino Fundamental Completo	1	25%	3	75%	4	0,9781	
Ensino Médio Incompleto	0	0%	9	100%	9	0,0882	
Ensino Médio Completo	2	18%	9	82%	11	0,6306	
Ensino Superior Completo	0	0%	1	100%	1	0,5699	
Autodeclaração de Cor						0,0219	
Branco	7	29%	17	71%	24	0,5874	
Moreno	6	60%	4	40%	10	0,0088	
Preto	3	12%	23	88%	26	0,1265	
Pardo	15	22%	52	78%	67	0,7001	
Renda						0,8505	
Abaixo de 1 S.M.*	10	25%	30	75%	40	0,9307	
Entre 1 e 2 S.M	15	23%	51	77%	66	0,7504	
Entre 2 e 3 S.M.	3	38%	5	63%	8	0,3887	
Entre 3 e 4 S.M.	1	50%	1	50%	2	0,3995	
Mais de 4 S.M.	0	0%	1	100%	1	0,5699	
Não respondeu	2	20%	8	80%	10	0,7455	
Região de Origem						0,0693	
Nordeste	28	23%	95	77%	123	0,6710	
Centro-Oeste	1	100%	0	0%	1	0,0784	
Sudeste	1	100%	0	0%	1	0,0784	
Não respondeu	1	50%	1	50%	2	0,3995	

Tabela 1. Análise das principais características sociodemográficas de 127 trabalhadores rurais de Serranópolis-GO, quanto à questão “Você conhece a doença de Chagas?”

* Salário mínimo

Os resultados não foram discriminados por gênero e a maioria dos participantes tinha entre 29 e 38 anos (35,43% dos casos). O estudo demonstrou que os mais jovens são os que menos sabem sobre a DC, com notável diferença estatística entre as faixas etárias confirmada pelo teste χ^2 ($p= 0,0004$). A relevância estatística também foi observada ao comparar a frequência de respostas com a cor da pele autodeclarada pelo participante no questionário, sendo a maioria dos participantes negra ou parda e afirmando desconhecer a infecção ($p= 0,0219$) (Tabela 1).

Em relação ao levantamento do conhecimento dos participantes quanto à questão “Você conhece o ‘barbeiro’ transmissor?”, apenas 25,20% (32/127) dos trabalhadores afirmaram conhecer e os 74,80% restantes (95/127) desconhecem o vetor transmissor. Assim como na questão anterior, houve relevância estatística quando associada à idade dos participantes, $p=0,0289$ (Tabela 2).

Categoria	Conhece o transmissor “barbeiro”				Total	<i>p</i> -valor		
	Sim		Não					
	Qtd.	%	Qtd.	%				
Idade						0,0289		
18-28	7	18%	33	83%	40	0,2622		
29-38	7	16%	38	84%	45	0,1363		
39-48	15	44%	19	56%	34	0,0110		
49-58	2	33%	4	67%	6	0,6462		
59-68	1	50%	1	50%	2	0,4191		
Nível de Escolaridade						0,4241		
Analfabeto	1	8%	12	92%	13	0,1460		
Ensino Fundamental Incompleto	27	30%	62	70%	89	0,2640		
Ensino Fundamental Completo	1	25%	3	75%	4	0,9928		
Ensino Médio Incompleto	1	11%	8	89%	9	0,3304		
Ensino Médio Completo	2	18%	9	82%	11	0,5920		
Ensino Superior Completo	0	0%	1	100%	1	0,5617		
Autodeclaração de Cor						0,0065		
Branco	5	21%	19	79%	24	0,6224		
Moreno	7	70%	3	30%	10	0,0011		
Preto	4	15%	22	85%	26	0,2491		
Pardo	16	24%	51	76%	67	0,8040		
Renda						0,3525		
Abaixo 1 S.M.*	12	30%	28	70%	40	0,4841		
Entre 1 e 2 S.M	15	23%	51	77%	66	0,6440		
Entre 2 e 3 S.M.	4	50%	4	50%	8	0,1061		
Entre 3 e 4 S.M.	0	0%	2	100%	2	0,4118		
Mais de 4 S.M.	0	0%	1	100%	1	0,5617		
Não respondeu	1	10%	9	90%	10	0,2683		
Região de Origem						0,2614		
Nordeste	30	24%	93	76%	123	0,8367		
Centro-Oeste	0	0%	1	100%	1	0,5617		
Sudeste	1	100%	0	0%	1	0,0849		
Não respondeu	1	50%	1	50%	2	0,4191		

Tabela 2. Análise das principais características sociodemográficas de 127 trabalhadores rurais de Serranópolis-GO, quanto à questão “Você conhece o ‘barbeiro’ transmissor?”

* Salário mínimo

Posteriormente, foram calculados também os percentuais de trabalhadores que afirmaram conhecer a DC, relacionados a diferentes características, como histórico de moradia, tempo de atividade rural, atividade anterior, transfusão sanguínea, consumo de carne de caça e presença de “barbeiro”.

A análise demonstrou que há diferença significativa entre o valor obtido no questionário e o valor esperado nos seguintes casos: histórico de moradia ($p=0,0028$), tempo de atividade rural ($p=0,0018$) e presença de barbeiro na residência ou trabalho ($p=0,0425$), considerando $p<0,05$ (Tabela 3).

Dos trabalhadores rurais envolvidos no estudo, 14,96% (19/127) afirmaram já ter morado em casas de pau-a-pique ou tábua, destes, 63,16% (12/19) responderam que não conheciam a DC e 73,68% (14/19) desconhecem o inseto vetor.

Observou-se que 55,12% (70/127) já haviam exercido atividades rurais e 29,92% (38/127) atuavam em outras profissões como construção civil, taxista, carpinteiro, pintor, trabalho rural, motorista, lava-jato e comércio. Em relação ao tempo de trabalho na área rural (Tabela 3), aqueles que atuam em atividades rurais há menos tempo apresentaram maior índice de desinformação.

Categoria	Conhece a Doença de Chagas				Total	<i>p</i> -valor		
	Sim		Não					
	Qtd.	%	Qtd.	%				
Histórico de Habitação								
Casa de Tijolos	15	27%	41	73%	56	0,6789		
Casa de Pau-a-Pique	6	75%	2	25%	8	0,0008		
Alojamentos	1	9%	10	91%	11	0,2369		
Não respondeu	9	17%	43	83%	52	0,2332		
Tempo de Atividade Rural								
Menos de 1 ano	3	11%	25	89%	28	0,0916		
2 a 30 anos	23	25%	70	75%	93	0,9424		
31 a 60 anos	2	67%	1	33%	3	0,0884		
Não respondeu	3	100%	0	0%	3	0,0018		
Atividade Realizada Anteriormente								
Atividade Rural	22	31%	48	69%	70	0,1716		
Outras Atividades	8	21%	30	79%	38	0,6300		
Não respondeu	1	5%	18	95%	19	0,0520		
Já realizou transfusão de sangue								
Sim	3	38%	5	63%	8	0,4388		
Não	28	24%	90	76%	118	0,6777		
Não respondeu			1	100%	1	0,7954		
Consumo de carne de caça								
Sim	19	23%	64	77%	83	0,748		
Não	11	26%	31	74%	42	0,788		
Não respondeu	1	50%	1	50%	2	0,399		
Verificação do Barbeiro								
No Local de Trabalho	6	60%	4	40%	10	0,1763		
Na Residência	8	1	0	0	8	0,1306		

Tabela 3. Análise estatística das condições de risco biológico dos trabalhadores rurais da usina de Serranópolis-GO em relação ao conhecimento sobre a Doença de Chagas

Ao analisar os hábitos alimentares, 65,35% (83/127) consomem carne de caça, sendo o consumo de carne de animais silvestres associado à transmissão da DC, principalmente em áreas onde a doença é endêmica. Quando questionados se já tinham visto o vetor, 6,30% (8/127) notaram sua presença em casa e 7,87% (10/127) no local de trabalho. Desse último grupo de trabalhadores, 40% desconheciam a DC.

DISCUSSÃO

Segundo estudo realizado por Moraes et al. (2017), entre 2006 e 2011, 14,8% dos óbitos no país decorrentes de DC ocorreram em Goiás, onde a taxa de mortalidade é cinco vezes maior em comparação ao restante do território brasileiro. Além disso, os trabalhadores envolvidos na pesquisa são oriundos de diferentes regiões do país, sendo que 96,85% (123/127) são oriundos do Nordeste, região mais vulnerável à transmissão do *T. cruzi*. Enquanto 0,79% (1/127) são oriundos do Sudeste, que também é considerada uma região altamente endêmica devido ao fluxo migratório (LIMA et al., 2021). Quanto aos demais, apenas 0,79% (1/127) já residiam no Centro-Oeste e 1,57% (2/127) se abstiveram de responder a essa questão no questionário.

A DC está na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), com influência nos casos de morbidade, incapacidade e mortalidade entre populações pobres e vulneráveis no Brasil e no mundo. O indicador utilizado para avaliar o impacto na sociedade e na economia são os DALYs – Disability-adjusted life years (SILVA & MIORANZA, 2016). Há também um levantamento epidemiológico mundial, o *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD), que tem como objetivo quantificar a mortalidade, morbidade e incapacidade das principais doenças, lesões e fatores de risco por localização, sexo, faixa etária e período de tempo (MARTINS MELO et al., 2018). Por meio deste estudo, Melo e colaboradores concluíram que a DC foi a principal causa de DALYs entre todas as DTNs em 2016 e que a carga da doença foi maior em homens, mais jovens e mais velhos, em estados endêmicos para as principais DTNs.

A maioria dos trabalhadores que já residiram em casa de pau-a-pique ou tábua desconhece a DC (63,16%) e o inseto vetor (73,68%), pois desconhecem a infecção e consequentemente desconhecem as medidas de proteção. Segundo informações do Ministério da Saúde, algumas medidas para evitar o vetor são o uso de mosquiteiros ou telas metálicas, inseticidas, além de evitar frestas e detritos. Caso sejam encontrados triatomíneos, as orientações são não esmagar, espremer, bater ou machucar o inseto. Proteja a mão com luva ou saco plástico e, de preferência, armazene-as vivas em recipientes plásticos, com tampa de rosca para evitar vazamentos.

Em relação à transmissão oral, as principais medidas de prevenção são a intensificação das inspeções de vigilância sanitária em todas as etapas da cadeia produtiva de alimentos como açaí, caldo de cana e carne de caça que são suscetíveis à contaminação, bem como a realização de medidas preventivas de capacitação para manipuladores de alimentos e profissionais de informação, educação e comunicação (DIAS et al., 2016). Levando em consideração que uma parcela significativa respondeu que já consumiu carne bovina, vale

destacar a importância de orientar sobre os riscos associados ao consumo desses animais silvestres, potenciais reservatórios do parasita, para que possam tomar medidas preventivas, como cozinhar os bens antes de consumi-los.

A característica mais relevante para que as pessoas tenham conhecimento sobre temas relacionados à DC, como prevenção e cuidados com a saúde, é a comunicação efetiva com outros membros da comunidade (RODRÍGUEZ TRIANA, 2014). Os mais jovens demonstraram maior índice de desconhecimento, o que sugere que o conhecimento sobre a DC era comumente passado oralmente; essa forma de comunicação permitiu que os mais velhos adquirissem conhecimento sobre um tema que fazia parte de sua realidade.

Nas últimas duas décadas e meia, o Brasil conseguiu controlar substancialmente a transmissão vetorial, conseguindo a interrupção da transmissão intradomiciliar pelo *Triatoma infestans* em 2006. No entanto, apesar da certificação recebida pelo estado de Goiás em 2000, a DC continua sendo um importante problema de saúde pública na região, pois afeta principalmente as populações mais pobres de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, sendo considerada uma doença negligenciada devido às poucas pesquisas sobre novos medicamentos investidos nela, devido ao baixo retorno financeiro que oferecem (SIRIANO et al., 2020).

Apesar do seu impacto sanitário, econômico e social, poucos estudos avaliando o nível de conhecimento de trabalhadores em áreas rurais foram realizados no Brasil até o momento. Autores como Vivas et al. (2021) com uma avaliação do conhecimento sobre a doença de Chagas em escolares de áreas rurais e urbanas de municípios endêmicos de Minas Gerais e Fidalgo et al. (2020), que avaliaram a soroprevalência e os fatores de risco para doença de Chagas em uma população rural do município de Quixeré, Ceará, Brasil, já demonstraram em seus estudos que o baixo nível educacional e a informação limitada sobre DC são questões críticas que precisam ser abordadas.

CONCLUSÃO

Como a Doença de Chagas é uma doença endêmica no país e está fortemente relacionada às condições em que os trabalhadores se apresentam, o estudo possibilitou coletar informações sobre as percepções dos trabalhadores rurais da usina de Serranópolis-GO em relação à doença. Os resultados obtidos no questionário evidenciam a necessidade de promover ações de educação em saúde para os trabalhadores da usina, incluindo aspectos gerais da DC, características ecológicas dos triatomíneos, forma de transmissão e principais formas de profilaxia.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. p. 135, 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas. Disponível em: <http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril – Dia Mundial. Bol Epidemiol [Internet], v. 51, n. esp., p. 1-43, abr. 2020. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas: sucessos e desafios. **Cad. Saúde Pública**, R.J. 22(10): 2020-202, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000001>.

DIAS, J.C.P. Globalização e doença de Chagas. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001300003>.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. esp, p. 7-86, jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000500002>.

FIDALGO, A. S. O. B. V. et al. Seroprevalence and risk factors of chagas disease in a rural population of the quixeré municipality, ceará, brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. October 2020, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0247-2020>.

GODOY, I. de. Soroprevalência da infecção chagásica em moradores de municípios da Direção Regional de Saúde XI do Estado de São Paulo. São Paulo, 2003. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/100613/godoy_i_dr_botfm_prot.pdf?sequence=1.

HERNANDÉZ et al. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. **Revista Médicadel Hospital General de México**. V 81, Issue 3, Pages 154-164. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>.

JURBERG, J. et al. **Atlas Iconográfico dos triatomíneos do Brasil: vetores da doença de Chagas**. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz. Laboratório Nacional e Internacional de Referência em Taxonomia de Triatomíneos, 2014. 58 p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/64218>.

LIMA, M. M. et al. Stratification of priority territories for surveillance of chronic Chagas disease: multicriteria analysis for decision-making in health. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 1–16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00175920>.

MARTINS-MELO F. R. et al. The load of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, p. e0006559, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006559>.

MORAES, C. A. et al. Prportionail mortality ratio due to Chagas disease is five times higher for the state of Goias tanh rest to Brazil. **Rev. De Patologia Tropical**, v. 46, n. 1. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5216/rpt.v46i1.46303>.

RODRÍGUEZ TRIANA, D. R. Prevenção e controle da Doença de Chagas em Honduras: análise de redes sociais de comunicação e colaboração. 2014. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/16984>.

SILVA, S. L.; MIORANZA, S. D. L. DALYs: um indicador de impacto sócio-econômico das Doenças Tropicais Negligenciadas. p. 2810, 2016. Disponível em: <https://eventosunioeste.unioeste.br/images/cosimp/anais/pages/artigos/13578.pdf>.

SIRIANO, L. R. et al. Mandatory notification of chronic chagas disease: Confronting the epidemiological silence in the state of goiás, Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2414-6366/5/2/92#>.

SOUZA JUNIOR, A. S., et al. Análise espaço-temporal da doença de Chagas e seus fatores de risco ambientais e demográficos no município de Barcarena, Pará, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 742-755, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700040015>.

VIVAS, Anita Luiza Prado et al. Avaliação do conhecimento sobre a doença de Chagas em escolares das zonas rural e urbana de municípios endêmicos em Minas Gerais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 32, p. e320319, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312022320319>.

CAPÍTULO 11

AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS DE *Echinodorus macrophyllus* NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE EXPERIMENTAL

Data de submissão: 23/01/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Yasmim Mesquita Breunig

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4833275037684327>

Vanessa Bridi

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2507549337510476>

Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8396448559063761>

Mônica Rodrigues Ferreira Machado

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Biociências, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7962178263544668>

Débora Pereira Gomes do Prado

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/1564090371585374>

Ludimila Paula Vaz Cardoso

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5434857923089593>

Nadya da Silva Castro Ragagnin

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5581172635334890>

Hanstter Hallison Alves Rezende

Universidade Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Jataí – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4982752673858886>

RESUMO: A toxoplasmose é uma parasitose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório. É transmitida aos seres humanos através das fezes de animais contaminados pelo agente transmissor, e caracteriza-se por afetar vários sistemas do corpo humano, incluindo o linfático, cardiorrespiratório e em especial, o nervoso. O tratamento comum da toxoplasmose envolve o uso de fármacos combinados ou não, como Pirimetamina e Sulfadiazina. No entanto, esse recurso terapêutico pode resultar em efeitos adversos, como alterações no sistema nervoso que podem causar sequelas neurológicas. Este estudo avaliou um tratamento alternativo, determinando a embriotoxicidade de compostos de *Echinodorus macrophyllus* em diferentes concentrações, analisando o desenvolvimento embrionário da espécie *Danio rerio* ou Zebrafish, um modelo experimental vivo promissor. Os resultados

evidenciaram que os compostos de Extrato Bruto, mesmo em altas concentrações, apresentaram maior taxa de sobrevivência, em comparação à fração Diclorometano, que apresentou taxa de toxicidade significativa. Além disso, foram observados comportamentos fisiológicos e alterações morfológicas em resposta à *E. macrophyllus*. Apesar da falta de estudos prévios e comparativos com a espécime vegetal e o Zebrafish, esta pesquisa apresentou-se relevante positivamente, com taxas de toxicidade inferiores, contraposto com os tratamentos convencionais. Portanto, os compostos de *E. macrophyllus* podem ser avaliados em estudos futuros para o possível desenvolvimento de fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: *Toxoplasma gondii*, embriotoxicidade, zebrafish, tratamento alternativo.

EVALUATION OF *Echinodorus macrophyllus* COMPOUNDS IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL NEUROTOXOPLASMOSIS

ABSTRACT: Toxoplasmosis is a parasitic disease caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, an obligate intracellular parasite. It is transmitted to humans through the feces of animals contaminated with the infectious agent and is characterized by affecting various systems of the human body, including the lymphatic, cardiorespiratory, and especially the nervous system. The common treatment for toxoplasmosis involves the use of drugs, either combined or alone, such as Pyrimethamine and Sulfadiazine. However, this therapeutic approach can lead to adverse effects, such as alterations in the nervous system that may cause neurological sequelae. This study evaluated an alternative treatment, determining the embryotoxicity of compounds from *Echinodorus macrophyllus* at different concentrations by analyzing the embryonic development of the species *Danio rerio* or Zebrafish, a promising live experimental model. The results showed that the compounds from the Crude Extract, even at high concentrations, demonstrated a higher survival rate compared to the Dichloromethane fraction, which exhibited significant toxicity levels. Additionally, physiological behaviors and morphological alterations were observed in response to *E. macrophyllus*. Despite the lack of previous studies and comparative data on the plant species and Zebrafish, this research proved to be positively relevant, showing lower toxicity rates compared to conventional treatments. Therefore, the compounds from *E. macrophyllus* may be further evaluated in future studies for the potential development of new drugs.

KEYWORDS: *Toxoplasma gondii*, embryotoxicity, zebrafish, alternative treatment.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença de caráter zoonótico de distribuição geográfica mundial, que possui grande relevância para a saúde pública, é provocada por um protozoário intracelular obrigatório, *Toxoplasma gondii*. A infecção é muito frequente em animais de sangue quente, incluindo mamíferos e aves, sendo que, os felídeos, principalmente os gatos, são os hospedeiros definitivos, e o homem e os outros animais são hospedeiros intermediários. (Neves *et al.*, 2005).

Toxoplasma gondii é um parasito pertencente ao Reino Protista, sub-reino Protozoa, filo Apicomplexa e família Sarcocystidae (Levine, 1988). As formas infectantes que o parasito apresenta durante seu ciclo biológico são taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Os taquizoítos são a forma encontrada durante a fase aguda da infecção, sendo também denominada a forma proliferativa, ficam alojados nas células do epitélio intestinal do hospedeiro. Os bradizoítos são comumente encontrados na fase crônica da doença, e são denominados de cistozoítos, pois estão organizados em cistos teciduais que se multiplicam vagarosamente e apresentam resistência à resposta imunológica do hospedeiro, o que lhes permite manter sua viabilidade por longos períodos. Os esporozoítos são encontrados dentro de oocistos. Os oocistos, por sua vez, são produzidos nas células intestinais de felídeos não-imunes e eliminados imaturos junto com as fezes (Souza et al., 2023).

A patogenia em seres humanos depende de alguns fatores determinantes, como, a virulência da cepa do parasito, a forma de infecção e fatores imunossupressores do sistema imunológico. As infecções agudas ocorrem devido a multiplicação dos taquizoítos e, normalmente não causam sintomas em indivíduos imunocompetentes, resultando apenas em sintomas gerais e inespecíficos, como, febre, fadiga, cefaleia, mialgia, entre outros (Sanchez; Besteiro et al., 2021).

Apesar dos sintomas leves, há uma intensa reprodução e disseminação dos taquizoítos, principalmente no cérebro e músculos esqueléticos, resultando na conversão em bradizoítos encapsulados em cistos teciduais, que podem permanecer latentes ao longo da vida do hospedeiro. Em casos de imunossupressão, ocorre a reativação desses cistos, desencadeando um novo ciclo de infecção aguda, estimulando uma resposta inflamatória exacerbada e o desenvolvimento de formas mais graves da doença, como neurotoxoplasmose, toxoplasmose ocular e toxoplasmose congênita. Os principais sintomas nessa fase incluem lesões cerebrais, oculares, pulmonares, além de dores de cabeça, febre, confusão mental, entre outros (Cerutti et al., 2020).

A neurotoxoplasmose (NTX) é uma condição clínica grave de doença neurológica causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, em que ocorre reativação cística no cérebro, provocando uma resposta inflamatória intensa que leva à morte celular neuronal. Os neurônios infectados sofrem mudanças tanto morfológicas quanto funcionais, resultando na perda de circuitos neurais e sintomas clínicos como encefalopatia difusa, meningoencefalite, lesões cerebrais em massa, dores de cabeça, confusão mental, alterações na fala e visão, falta de coordenação motora e convulsões. (Wohlfert et al., 2011).

O tratamento da toxoplasmose baseia-se na combinação de fármacos, incluindo a sulfadiazina, que atua inibindo a diidropteroato sintase (XADHPS), e a pirimetamina, que inibe a diidrofolato redutase (DHFR). Essas enzimas são essenciais na síntese de folato para a produção de RNA e DNA do parasita (Lapinskas; Bem-harari, 2019). Apesar da eficácia desses medicamentos, eles frequentemente causam uma variedade de efeitos colaterais nos pacientes, o que muitas vezes leva à interrupção do tratamento. Os principais

efeitos colaterais incluem supressão da medula óssea devido à inibição do ácido fólico, alterações hematológicas (como neutropenia, eosinofilia, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia), erupções cutâneas, diarreia, insuficiência hepática, disfunção renal e efeitos mais graves, como síndrome de Steven-Johnson, necrose hepática, hipersensibilidade e efeitos teratogênicos durante o início da gravidez. (Da Silva *et al.*, 2017).

Além dos efeitos mencionados, a terapia medicamentosa da toxoplasmose tem enfrentado desafios de resistência medicamentosa, decorrentes do surgimento de novas cepas parasitárias. Esses medicamentos, aprovados há mais de 60 anos e amplamente utilizados, carecem de alternativas igualmente eficazes. Além disso, sua eficácia se concentra principalmente nos taquizoítos durante a fase aguda da infecção, sendo ineficazes na forma crônica da doença devido à complexidade de sua penetração através da barreira hematoencefálica (Montazeri, *et al.*, 2018; Daher, *et al.*, 2021).

As plantas medicinais são empregadas desde as épocas ancestrais, reconhecidas por desempenhar um papel relevante na cura e no tratamento de diversas doenças. A diversidade biológica das plantas proporciona uma ampla gama de compostos que podem ser isolados, permitindo a descoberta de novos agentes terapêuticos. Além dos compostos naturais, existe a possibilidade de desenvolver medicamentos sintéticos semelhantes com base no conhecimento prévio dos compostos encontrados nas plantas. (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005; Pedroso; Andrade; Pires *et al.*, 2021).

Echinodorus macrophyllus, uma planta da família *Alismataceae*, conhecida popularmente por diferentes nomes, como chapéu-de-couro, erva do bugre, erva do pântano, congonha do brejo, chá mineiro e chá de pobre, variando conforme a região. Em sua composição, estão presentes diversos compostos, tais como, saponinas, alcalóides, polifenóis, esteróides, entre outros. Na medicina popular, é frequentemente empregada para tratar condições como reumatismo, artrite, distúrbios estomacais e dermatológicos, problemas renais, vesicais e hepáticos, além de ser reconhecidas por suas propriedades anti-treponêmicas e diuréticas (Kobayashi *et al.*, 2000; Leite *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2017). Além disso, apresenta atividades anti-inflamatórias e nefroprotetoras (Portella *et al.*, 2012).

O Zebrafish, também conhecido como *Danio rerio*, emerge como um modelo experimental promissor para investigações de embriotoxicidade. Sua viabilidade no contexto acadêmico é fortalecida por uma variedade de mecanismos fisiológicos que se assemelham aos encontrados em outros vertebrados, incluindo estrutura celular, respostas e sinalizações fisiológicas (Truong; Tanguay, 2017). Isso sugere que a replicabilidade dos testes realizados com esse peixe pode oferecer resultados comparáveis aos observados em seres humanos. Além disso, sua alta sensibilidade a agentes químicos é uma contribuição significativa para a avaliação de testes farmacológicos (Canedo *et al.*, 2022).

A pesquisa dedicada à embriologia proporciona uma compreensão mais profunda da biologia da espécie *Danio rerio*, abrangendo aspectos morfológicos, fisiológicos e comportamentais, enquanto também auxilia na identificação e resolução de problemas que afetam a mortalidade larval (Dos Anjos *et al.*, 2006). Isso se deve à maior vulnerabilidade do animal a distúrbios abióticos durante o ciclo embrionário. De acordo com Luz *et al.* (2018), entender os estágios iniciais da vida animal é crucial para compreender seu ritmo biológico, permitindo o controle da reprodução e a compreensão dos anexos embrionários e sua função durante o desenvolvimento do embrião.

Desta maneira, considerando os desafios enfrentados com os medicamentos atuais, é de extrema importância a descoberta de novos princípios ativos, que possam servir como base para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, *Echinodorus macrophyllus* emerge como uma candidata promissora, demonstrando efeitos significativos na proteção renal e redução da inflamação, podendo ser benéfica no tratamento da toxoplasmose, especialmente considerando a exacerbada resposta inflamatória na forma crônica da doença.

Além disso, esta planta contém compostos como saponinas e alcalóides, conhecidos por suas propriedades anti-parasitárias conforme descrito na literatura. Dado que ainda não existem estudos sobre sua eficácia contra *T. gondii* e nem quanto à eficácia e às características toxicológicas desta planta, esta pesquisa objetivou avaliar a toxicidade tanto do extrato bruto quanto da fração diclorometano de *E. macrophyllus* em zebrafish, visando identificar as frações seguras e promissoras para testes futuros de combate a neurotoxoplasmose.

METODOLOGIA

Comitê de Ética e depósito da espécime vegetal em herbário

O estudo foi submetido para avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEUA-Jataí), sendo aprovado conforme o protocolo nº 16/2022. A espécime vegetal foi incluída e registrada no herbário Jataiense da Universidade Federal de Jataí, sob número HJ9359.

Preparação do extrato bruto e fração diclorometano de *E. macrophyllus*

Para preparar o extrato bruto (EB), a planta foi colhida e levada para uma estufa de circulação a 40°C para secagem, depois foi Triturada e reduzida a pó em um moinho e submetida a várias extrações sequenciais com etanol, sendo concentrada por rota-evaporação para obter o extrato bruto. Os solventes foram recuperados por filtração ou destilação e armazenados para possível reutilização.

A fração diclorometano (FDC) foi preparada através do fracionamento do extrato bruto utilizando o método de extração líquido-líquido. Uma porção do extrato bruto foi misturada com água destilada e então transferida para um funil de separação. Em seguida, adicionou-se o solvente diclorometano, permitindo a extração de componentes com polaridade alta a intermediária, formando assim a fração diclorometano de *E. macrophyllus*. Todas as etapas experimentais foram realizadas no Laboratório de Química Orgânica e Inorgânica da UFJ.

Animais experimentais

Para realização dos testes de embriotoxicidade, foram empregados embriões de Zebrafish (*Danio rerio*) da linhagem AB, com uma idade de 2 células, originários do Biotério do Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia de Peixes (LABFISH) da Universidade Federal de Jataí – UFJ. Os embriões foram contados após a reprodução, transferidos para placas de petri contendo meio E3 e classificados com base em critérios como coloração, disposição e proliferação celular, além de avaliação da fecundação e ocorrência de malformações, conforme padrões estabelecidos por Kimmel *et al.* (1995) e Lammer *et al.* (2009). Todos os procedimentos envolvendo os embriões foram realizados em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela OECD (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) e ISO (Organização Internacional de Normalização).

Controles

Para realizar os controles dos testes, utilizou-se o meio de cultura embrionária E3, enriquecido com íons essenciais para o desenvolvimento embrionário, e o solvente DMSO (1%), empregado para dissolver a planta *Echinodorus macrophyllus*. Ambos foram empregados como controles negativos, permitindo a avaliação da viabilidade da reprodução dos peixes e do meio embrionário.

Concentrações utilizadas

Foi realizado um projeto piloto com o objetivo de avaliar uma gama de concentrações que variam desde 0% até 100% de mortalidade, sendo testadas 12 concentrações diferentes, das quais aquelas que demonstraram melhor resultado foram selecionadas para os testes de embriotoxicidade subsequentes de embriotoxicidade. Considerando que não há estudos da presente espécime vegetal testada em Zebrafish, foi conduzido este processo de triagem, baseando-se em concentrações utilizadas em estudos de outras espécimes vegetais. Portanto, após o teste piloto, as concentrações definidas para avaliar a embriotoxicidade foram as mesmas tanto para o extrato bruto, quanto para o dicloro, totalizando 6 concentrações: 0,310ug, 0,155ug, 0,077ug, 0,038ug, 0,019ug, 0,009ug.

Montagem da placa e análises realizadas

O processo experimental foi realizado em placas de polipropileno, de cor branca, fundo transparente e reto, contendo 24 poços, organizados em 4 linhas (A, B, C, D - representando repetições das concentrações) e 6 colunas (1, 2, 3, 4, 5, 6 - indicando diferentes concentrações). Os embriões classificados como bons foram distribuídos em todos os poços da placa, onde cada poço continha 5 embriões de zebrafish. Isso resulta em (2 extratos X 6 concentrações X 5 peixes em cada concentração = 60 embriões). Como os testes são realizados em triplicatas, no total, foram utilizados 180 embriões para avaliar a toxicidade e 2 placas. Além disso, foram incluídos controles com DMSO 1% e meio E3, com 6 poços para cada controle e 5 embriões por poço. Portanto, (2 controles X 6 poços para cada controle X 5 embriões em cada poço = 60 embriões). Por ser em triplicata, somando as concentrações dos extratos e controle, tem-se 360 embriões ao final do experimento. Posteriormente, foram colocadas as seis concentrações testadas em contato com os embriões (linha A e B - poços 1 ao 6) e controles negativos (linha C e D - poços 1 ao 6), com volume final de 2 mL por poço. A figura 1 expressa abaixo demonstra a montagem da placa experimental.

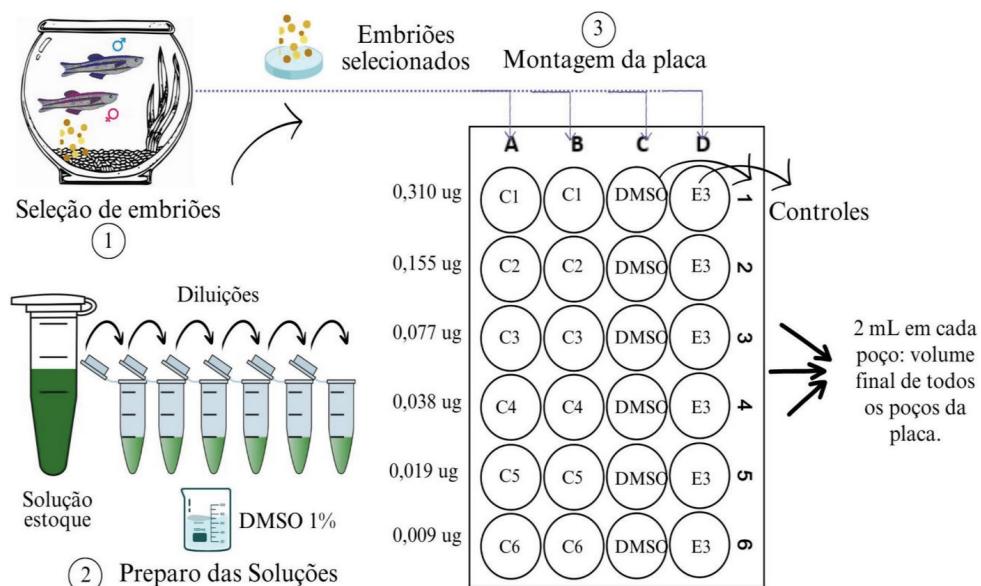


Figura 1: Fluxograma com as etapas seguidas para a montagem da placa experimental.

Na etapa 1 foram selecionados os embriões que apresentaram bons aspectos morfológicos. Na etapa 2, a solução estoque foi preparada a partir do extrato puro recebido, sendo este pesado em novo eppendorf e posteriormente diluído em solução preparada com DMSO 1% e E3. A partir da solução estoque foram feitas diluições seriadas, as quais contemplam as concentrações analisadas. Na etapa 3, foi realizada a montagem da placa, onde inicialmente os embriões (n.5), foram alocados na placa e posteriormente as soluções previamente preparadas. C1 - concentração 1; C2 - concentração 2, C3 - concentração 3, C4 - concentração 4, C5 - concentração 5, C6 - concentração 6, DMSO - diluente do extrato e controle negativo, E3 - meio embrionário dos animais e controle negativo.

Fonte: Autoria própria.

As análises de embriotoxicidade foram realizadas em intervalos de 24, 48, 72, 96 e 120 horas, sendo realizadas observações detalhadas dos embriões ao longo de um período de cinco dias. Na Tabela 1 abaixo, estão descritas as análises conduzidas a cada intervalo de 24 horas.

Período	Observações
24 horas	Movimentos involuntários/embriões vivos e mortos
48 horas	Batimentos cardíacos/embriões vivos e mortos
72 horas	Alterações teratogênicas/embriões vivos e mortos
96 horas	Alterações teratogênicas/embriões vivos e mortos
120 horas	Alterações teratogênicas/embriões vivos e mortos

Tabela 1. Análises realizadas durante o experimento.

Fonte: Autoria própria.

Eutanásia do Zebrafish

Para eutanásia dos embriões de peixe-zebra que sobreviveram, as larvas foram submersas em uma solução de benzocaina a 3% até a cessação dos movimentos cardíacos por imersão direta.

Análises estatísticas

Os resultados adquiridos foram calculados através do teste Cochran Armitage, sendo que, os dados paramétricos em teste ANOVA seguido de Tukey para comparação média, para dados não paramétricos será empregado o Teste de Kruskall Wallis seguido de Dunn. Os gráficos foram gerados pelo software Graph Pad Prism 8.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise embriotóxica referente ao Extrato Bruto, demonstrou taxas de sobrevivência ao final de todas as concentrações avaliadas de aproximadamente 80%, dentre os 60 embriões testados. Dentre as seis concentrações examinadas, a concentração 0,310 ug expressou menor taxa de sobrevivência, correspondendo a 25% de embriões vivos analisados após 120 horas, indicando um potencial tóxico. Porém, as demais concentrações obtiveram um valor significativo em relação a embriotoxicidade, apresentaram aproximadamente 90% de sobrevivência.

Os controles negativos utilizados nestas análises demonstraram taxas de sobrevivência de aproximadamente 98%, tanto para E3 e DMSO. O gráfico 1 expresso abaixo demonstra as taxas de sobrevivência durante as horas de experimento, tanto para as diversas concentrações do extrato testadas, quanto para os controles utilizados. Em relação aos aspectos morfológicos dos embriões, foi possível observar que durante as 120 horas, apenas a maior concentração testada apresentou embriões com alguma alteração, sendo visualizados apenas 2 embriões com edema de saco vitelino já nas primeiras 24 horas de experimento.

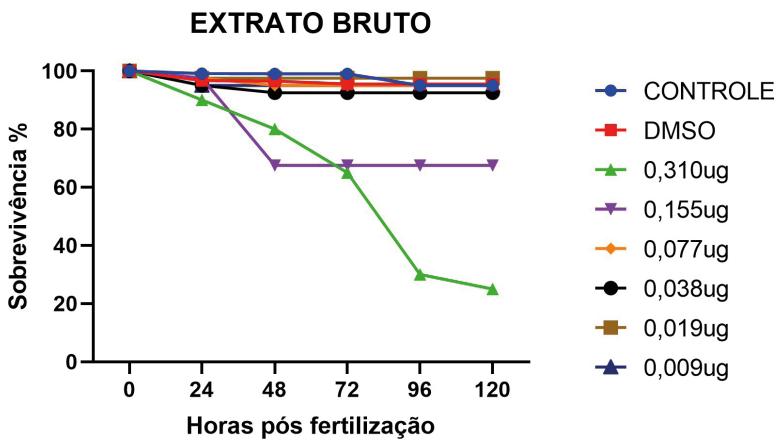


Gráfico 1. Taxa de sobrevivência em (%) de embriões tratados com Extrato Bruto.

Fonte: Autoria própria

Embriões submetidos à fração diclorometano isoladamente, demonstraram que, dos 60 embriões testados em todas as concentrações após 120 horas, a taxa de sobrevivência apresentou aproximadamente 60%, indicando resultados inferiores quando comparado ao extrato bruto. Entre as 6 diluições analisadas, a concentração de 0,310 ug após 120 horas apontou mortalidade total dos embriões, sugerindo ser altamente tóxico. As demais concentrações, também exprimiram resultados significativos de toxicidade, mesmo em menores concentrações, assim como demonstrado no gráfico 2.

Para os controles negativos, a taxa de sobrevivência de E3 foi de 96% e para o DMSO 1% foi de 97 %. Assim, demonstra-se que as altas taxas de mortalidade são decorrentes dos compostos provenientes da fração diclorometano de *E. macrophyllus*. Morfologicamente, foram observadas diversas malformações durante todo o ciclo de desenvolvimento das 120 horas analisadas (figura 2). Foram observadas alterações de edema de saco vitelino, edema de pericárdio, lordose e, nas primeiras horas, observou-se aumento de movimentos involuntários e diminuição da frequência cardíaca nas concentrações em geral. A concentração que apresentou maiores alterações foi a que também apresentou maior mortalidade, sendo a concentração de 0,310 ug. Desta forma, observamos que o animal que apresentava malformações, na análise do dia seguinte, estava morto.

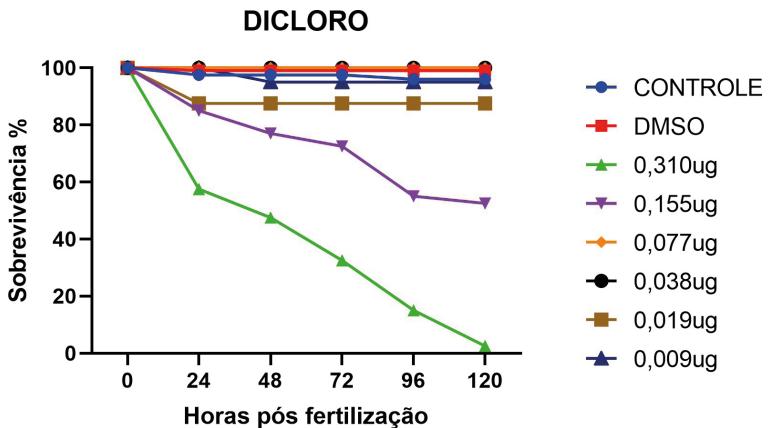


Gráfico 2. Taxa de sobrevivência em (%) de embriões tratados com a fração diclorometano.

Fonte: Autoria própria

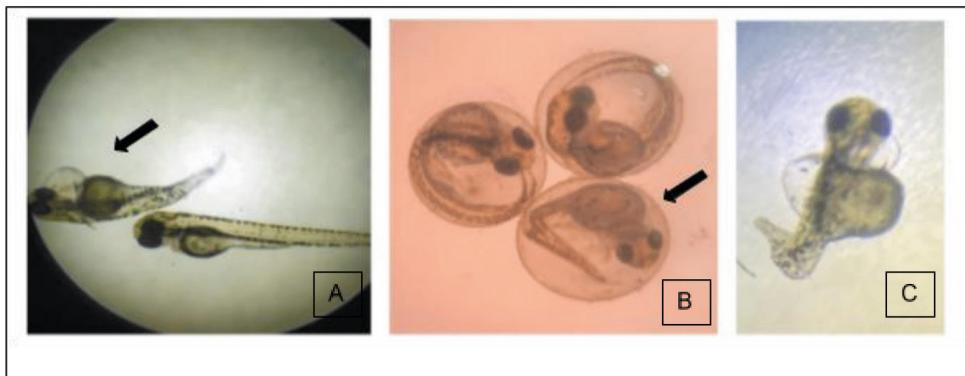


Figura 2. Alterações morfológicas observadas em concentrações Diclorometano

Em A, edema de pericárdio indicado pela seta. Em B, lordose indicada pela seta. Em C, o embrião apresenta lordose, edema de pericárdio e edema de saco vitelino. Fonte: Autoria própria

Comparando o extrato bruto e a fração diclorometano, foi possível observar que a taxa de sobrevivência após 120 horas de exposição, para a maior concentração testada (0,310 ug), foi de 25% e 5% para os respectivos extratos. Além disso, analisando o perfil expresso durante todos os dias de experimento, foi possível demonstrar que o número de mortalidade na fração diclorometano foi maior em todas as horas de experimento, quando comparado às taxas provenientes do extrato bruto, sendo possível inferir que os compostos extraídos por esta fração, foram consideravelmente mais tóxicos aos embriões. O gráfico 3 ilustra a taxa de sobrevivência, ao longo dos dias experimentais, comparando as duas partes da planta testadas na maior concentração estabelecida (0,310 ug), sendo esta a que apresentou maiores efeitos embriotóxicos.

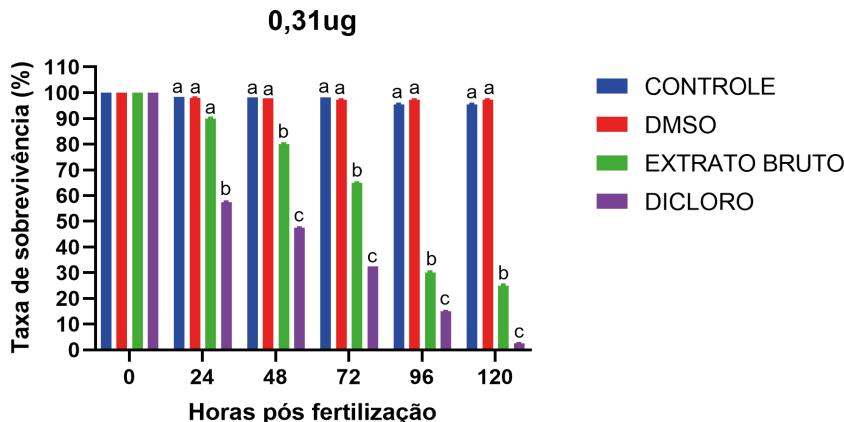


Gráfico 3. Comparação entre as taxas de sobrevivência (%) do extrato bruto e da fração diclorometano.

Fonte: Autoria própria.

Devido à falta de estudos com Zebrafish e *Echinodorus macrophyllus*, os resultados encontrados neste estudo trazem subsídios em relação aos potenciais toxicológicos do extrato bruto e da fração diclorometano de *E. macrophyllus*. Os efeitos observados neste estudo podem ser equiparados aos encontrados em outras pesquisas, como aquelas conduzidas com camundongos.

Um estudo realizado por discentes do curso de enfermagem da Universidade de São Paulo, com título, “Efeito renoprotetor da *Echinodorus macrophyllus* na lesão renal induzida”, avaliaram a ação diurética da espécime, além de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes em camundongos *Wistar*. Os resultados apresentados por esta pesquisa, evidenciaram que o pré-condicionamento com *E. macrophyllus* demonstrou efeito renoprotetor caracterizado pela redução do estresse oxidativo na lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida (Nascimento *et al.*, 2014).

Os resultados do estudo da espécime vegetal com os camundongos, encontram-se lineares ao estudo conduzido por Portella *et al.* (2012), onde evidenciou-se que os extratos das folhas de *E. macrophyllus* são utilizados no tratamento de distúrbios no sistema urinário, pois possuem ação diurética e anti-inflamatório. O emprego medicinal da planta é registrado entre os indígenas Kaingang, Guarani e Xokleng do sul do país (Marquesini, 1995).

Em relação a fitoquímica desta planta, são descritos em literatura que esta possui compostos de antinocicepção, isto é, redução na capacidade de perceber a dor, sendo importante componente para o organismo, quando este está envolvido em situações de emergência. Esses compostos identificados, apresentam perfis fitoquímicos compatíveis com os flavonoides os quais devem estar associados à ação antinociceptiva observada. (Martins, 2020). Apesar da falta de relação entre esta espécie e a neurotoxoplasmose, devido a falta de estudos, pode-se sugerir que esta detenha potenciais contra a patologia, visto a presença destes compostos.

Em vista disso, a partir dos dados levantados, nota-se que a espécime possui grande potencial para a indústria farmacêutica, sendo necessário mais estudos químicos e farmacológicos de qualificação em relação à embriotoxicidade da planta em organismos vivos.

CONCLUSÃO

Os resultados indicam que a ausência de estudos prévios com *Zebrafish* e *Echinodorus macrophyllus* dificulta comparações diretas com trabalhos anteriores, mas pesquisas com camundongos e humanos podem trazer esclarecimentos relevantes. A fração diclorometano mostrou reduzir a sobrevivência dos embriões, possivelmente devido aos compostos extraídos. Houve variação nas respostas aos extratos e concentrações, com doses mais altas resultando em menor sobrevivência, sugerindo que ajustes nas concentrações do extrato bruto podem melhorar os resultados. O estudo destaca a necessidade de avaliar a embriotoxicidade e a complexidade das interações dos compostos da planta, contribuindo para futuras investigações sobre sua segurança e eficácia no tratamento alternativo da neurotoxoplasmose.

REFERÊNCIAS

- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; MORAIS, S. M; SANTOS, L.F. L.; ROCHA, M. F. G.; BEVILAQUA, C. M. L. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2005.
- CANEDO, A.; SAIKI, P.; SANTOS, A. L.; CARNEIRO, K. S.; SOUZA, A. M.; QUALHATO, G.; BRITO, R. S.; MELLO-ANDRADE, F.; ROCHA, T. L. Zebrafish (*Danio rerio*) meets bioethics: the 10Rs ethical principles in research. **Ciência Animal Brasileira**, v. 23, e-70884, 2022.
- CERUTTI, A.; BLANCHARD, N.; BESTEIRO, S. The bradyzoite: A key developmental stage for the persistence and pathogenesis of toxoplasmosis. **Pathogens**, v. 9, n. 3, p. 234, 2020.
- DAHER, D. et al. Comprehensive overview of *Toxoplasma gondii*-induced and associated diseases. **Pathogens**, v. 10, n. 11, p. 1351, 2021.
- DA SILVA, C. M. et al. Toxoplasma gondii—soroprevalência em pacientes HIV no sul do Brasil. **Saúde (Santa Maria)**, v. 43, n. 2, p. 73-80, 2017.
- DOS ANJOS, H. D. B.; DOS ANJOS, C. R. Biologia reprodutiva e desenvolvimento embrionário e larval do cardinal tetra, *Paracheirodon axelrodi* Schultz, 1956 (Characiformes: Characidae), em laboratório. **Boletim do Instituto de Pesca**, São Paulo, 32.2: 151-160, 2006.
- KIMMEL, C. B. et al. Stages of embryonic development of the zebrafish. **Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists**, v. 203, n. 3, p. 253–310, 1995.
- KOBAYASHI, J. et al. Echinophyllins A and B, novel nitrogen-containing clerodane diterpenoids from *Echinodorus macrophyllus*. **Tetrahedron letters**, v. 41, n. 16, p. 2939–2943, 2000.

LAMMER, E. et al. Is the fish embryo toxicity test (FET) with the zebrafish (*Danio rerio*) a potential alternative for the fish acute toxicity test? **Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP**, v. 149, n. 2, p. 196–209, 2009.

LAPINSKAS, P. J.; BEN-HARARI, R. R. Perspective on current and emerging drugs in the treatment of acute and chronic toxoplasmosis. **Postgraduate medicine**, v. 131, n. 8, p. 589–596, 2019.

LEITE, J. P. V. et al. Contribuição ao estudo farmacobotânico de *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (Chapéu de couro – Alismataceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.17, n.2, p.1-6, 2007.

LEVINE, N. D. **The Protozoan Phylum Apicomplexa: Volume 2**. [s.l.] CRC Press, 2018.

LUZ, R. K., REYNALTE-TATAJE, D. A., FERREIRA, A. A., ZANIBONI-FILHO, E. Desenvolvimento embrionário e estágios larvais do mandi-amarelo *Pimelodus maculatus*. **Boletim do Instituto de Pesca**, 27(1), 55-55, 2018.

MARQUESINI, N. R. **Plantas Usadas como Medicinais pelos Índios do Paraná e Santa Catarina – Sul do Brasil**. Tese de Doutorado, Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 1995.

MARTINS, B. P. **Análise fitoquímica de frações do extrato aquoso de *Echinodorus macrophyllus* e de seu potencial antinociceptivo**. 2020. 82 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

MONTAZERI, M. et al. Drug resistance in *Toxoplasma gondii*. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 2587, 2018.

NASCIMENTO, E. L. DO et al. Renoprotective effect of the *Echinodorus macrophyllus* in induced renal injury. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 27, n. 1, p. 12–17, 2014.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**, 11^a ed, São Paulo, Atheneu, 2005

PEDROSO, R. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis (Rio de Janeiro, Brazil)**, v. 31, n. 2, 2021.

PORTELLA, V. G. et al. Nephroprotective Effect of *Echinodorus macrophyllus* Micheli on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. **Nephron Extra**, v. 2, n. 1, p. 177-183, 2012.

SANCHEZ, S. G.; BESTEIRO, S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 3095–3114, 2021.

SANTOS, R. R. et al. Fenologia e quimiodiversidade do ‘Chapéu-de-couro’ (*Echinodorus grandiflorus* e *Echinodorus macrophyllus*). **Cad. Ciênc. Agrá.**, p. v. 9, n. 3, páginas 115–118, 2017.

SOUZA, I. M. F. N. B. DE et al. Molecular and serological diagnosis of toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 65, p. e19, 2023.

TRUONG, L.; TANGUAY, R. L. Evaluation of embryotoxicity using the zebrafish model. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1641, p. 325–333, 2017.

WOHLFERT, E. A. et al. GATA3 controls Foxp3⁺ regulatory T cell fate during inflammation in mice. **The journal of clinical investigation**, v. 121, n. 11, p. 4503–4515, 2011.

CAPÍTULO 12

A IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLOS DE REABILITAÇÃO CARDÍACA, DAS COMPLICAÇÕES AO CUSTO-BENEFÍCIO

Data de submissão: 24/01/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Isabelle Coelho da Silva

Centro Universitário do Estado do Pará
(CESUPA), Belém – PA
<http://lattes.cnpq.br/6206389852166701>

Anna Paula Nascimento Sousa

Centro Universitário do Estado do Pará
(CESUPA), Belém – PA
<https://lattes.cnpq.br/0397129723532414>

Larissa Cristini Barbosa Pinheiro

Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém – PA
<http://lattes.cnpq.br/3247330004224233>
<https://orcid.org/0009-0000-5787-9659>

Rafaela Pinto Borges

Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém – PA
<https://lattes.cnpq.br/1548379593593018>

Aila Ferreira Gurjão

Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém – PA
<https://lattes.cnpq.br/8022653746948068>
<https://orcid.org/0000-0002-7256-2155>

Lohana Lislei Conceição Mendes

Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém – PA
<http://lattes.cnpq.br/9637816712202059>

Juliana Fonseca Ferreira

Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Belém – PA
<https://orcid.org/0009-0002-7970-1557>

Patricia Vitoria de Souza Maciel

Centro Universitário da Amazônia
(UNIESAMAZ), Belém – PA
<http://lattes.cnpq.br/4841928319460483>

Lasmin Fonseca Lisboa

Centro Universitário da Amazônia
(UNIESAMAZ), Belém – PA
<https://orcid.org/0009-0009-8555-5163>

Taysse Nicole da Silva Cohen

Faculdade Integrada Brasil Amazônia
(FIBRA), Belém – PA
<https://lattes.cnpq.br/4478133179554564>

RESUMO: **Introdução:** Ao adotar um programa de reabilitação cardíaca, busca-se a melhora na hemodinâmica e prevenção de doenças, embora o custo em sua aplicação seja elevado e a maior parte da população diagnóstica seja de baixa ou média renda, os protocolos de exercícios podem sofrer manutenção e colaborar com custo-benefício. **Objetivo:** Descrever os protocolos de reabilitação cardíaca em pacientes com doenças coronarianas

e insuficiência cardíaca, a fim de evidenciar o custo-benefício da técnica aplicada em hospitais e domicílios. **Metodologia:** Revisão integrativa e descritiva da literatura, realizada entre fevereiro e maio de 2024, utilizou o modelo PRISMA para triagem de dados. Foram pesquisadas as bases PubMed, Cochrane Library e LILACS, com descritores e operadores booleanos controlados: (Rehabilitation cardiac AND Exercise) OR (Cardiac rehabilitation AND Coronary heart disease) OR (Cardiac rehabilitation AND Heart failure) OR (High-intensity interval training AND Cardiac rehabilitation). Buscou-se produções baseadas na aplicação da reabilitação cardíaca visando condicionamento físico em estudos de revisão sistemática, ensaio clínico, com presença de meta-análises ou randomização e estudos prospectivos, entre 2019 e 2024, sem restrição de idioma. **Resultados:** Os programas de RC mostraram-se eficazes na melhoria principalmente da capacidade cardiorrespiratória. Métodos como HIIT e TA são os mais vantajosos, porém TC6MIN, MICT e MISS também apresentam bons resultados. Além disso, é essencial analisar sua aplicação tanto em hospitais quanto a domicílio para estratégias de adesão mais eficazes. **Conclusão:** A RC apresenta aplicabilidade e eficiência. A implementação de modalidades de atendimentos híbridos é crucial para a adesão, e apesar da divergência, os métodos apresentam boas evidências.

PALAVRAS-CHAVE: Reabilitação Cardíaca; Insuficiência Cardíaca; Exercício; Doença Coronária Cardíaca.

THE IMPLEMENTATION OF CARDIAC REHABILITATION PROTOCOLS, FROM COMPLICATIONS TO COST-EFFECTIVENESS

ABSTRACT: **Introduction:** When adopting a cardiac rehabilitation program, the aim is to improve hemodynamics and prevent disease. Although the cost of its application is high and most of the population diagnosed is of low or middle income, exercise protocols can be maintained and collaborate with cost-effectiveness. **Objective:** To describe cardiac rehabilitation protocols for patients with coronary heart disease and heart failure, in order to show the cost-benefit of the technique applied in hospitals and at home. **Methodology:** An integrative and descriptive literature review, carried out between February and May 2024, using the PRISMA model for data screening. The PubMed, Cochrane Library and LILACS databases were searched using the following descriptors and Boolean operators: (Cardiac rehabilitation AND Exercise) OR (Cardiac rehabilitation AND Coronary heart disease) OR (Cardiac rehabilitation AND Heart failure) OR (High-intensity interval training AND Cardiac rehabilitation). We searched for productions based on the application of cardiac rehabilitation aimed at physical conditioning in systematic review studies, Last update: 16 de set. de 2024 clinical trials, with the presence of meta-analyses or randomization and prospective studies, between 2019 and 2024, without language restriction. **Results:** CR programs have been shown to be effective in improving mainly cardiorespiratory capacity. Methods such as HIIT and AT are the most advantageous, but 6MWT, MICT and MISS also show good results. In addition, it is essential to analyze its application both in hospitals and at home for more effective adherence strategies. **Conclusion:** CR has applicability and efficiency. The implementation of hybrid care modalities is crucial for adherence, and despite the divergence, the methods present good evidence.

KEYWORDS: Cardiac Rehabilitation; Heart Failure; Exercise; Coronary Heart Disease.

INTRODUÇÃO

Globalmente estima-se que 80% dos casos de Doenças Cardíacas (DC) são consideradas evitáveis, nesse sentido a prática de exercícios físicos tornou-se um importante hábito de vida preventivo (Long L, et al. 2019). Portanto, a Reabilitação Cardíaca (DC) corrobora para a inibição de complicações por eventos trombóticos, bradicardias súbitas e doenças coronarianas, embora sua aplicação possua custo elevado, o investimento impacta diretamente nas internações (McDonagh STJ, 2022).

A prevalência das DC é estimada em 6,1% da população, segundo os dados analisados no Sistema Único de Saúde (SUS) em parceria com a Global Burden of Disease (GBD) no ano de 2019. Embora o crescimento exponencial ocorra desde 1990 à atualidade, baseado em fatores de risco como o envelhecimento da população, consumo exacerbado de álcool e drogas não lícitas, somado a hábitos alimentares inadequados (Oliveira GMM, et al. 2022).

Nesse sentido, o programa de RC inclui uma equipe multiprofissional, embora o Fisioterapeuta seja considerado como um dos principais profissionais da área, devido a qualidade na avaliação funcional através das escalas de Classificação de Força Muscular (MRC), escala de Ashworth e aplicação de métodos como Teste de Degrau (TD), Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6m) e diversos outros métodos de avaliação (Bozkurt B, et al. 2021).

A RC eficazmente beneficia o paciente através da melhora na aptidão cardiorrespiratória, aumento na tonicidade muscular, contratilidade e amplitude de movimento, elevando aspectos psicológicos e ocasionando a redução da flacidez muscular, intolerância respiratória durante o exercício, fadiga crônica e dos fatores de risco e sintomas das DC (Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ, 2022).

Atualmente a RC possui diversos programas de treinamento físico para pacientes com DC, principalmente voltados para patologias coronarianas e Insuficiência Cardíaca (IC). Contudo, ao ser continuamente disseminada no meio profissional e acadêmico, a mesma continua subutilizada devido à baixa adesão dos pacientes, a qual é motivada por fatores como desconhecimento dos benefícios da RC e difícil adaptação, bem como fatores psicossociais e econômicos (Mamataz T, et al. 2022).

Em vista disso, busca-se com esta produção descrever os protocolos de reabilitação cardíaca associada ao treinamento físico em pacientes com doenças coronarianas e insuficiência cardíaca, abordando a qualidade da técnica na redução dos sintomas, a fim de evidenciar o custo-benefício da técnica aplicada em hospitais e domicílios.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa e descritiva da literatura, no qual buscou-se evidências a partir da seguinte questão norteadora: “A reabilitação cardíaca é custo-benefíc当地, e possui eficácia na prevenção de eventos cardíacos?”. Pesquisa iniciada em fevereiro de 2024 atualizada em dezembro de 2025, utilizando o modelo PRISMA (Itens de relatório de Revisão Sistemática e Meta-análise), para triagem e seleção por dados disponível em: <https://www.prisma-statement.org>.

Visando a estratégia de busca três plataformas de dados foram utilizadas: PubMed, Cochrane Library e LILACS, associadas aos seguintes descritores em saúde e operação booleana “AND” e “OR” de forma controlada: (Rehabilitation cardiac AND Exercise) OR (Cardiac rehabilitation AND Coronary heart disease) OR (Cardiac rehabilitation AND Heart failure) OR (High-intensity interval training AND Cardiac rehabilitation).

Buscou-se produções baseadas na aplicação da reabilitação cardíaca (tempo, intensidade, número de repetições e valores pagos), em exercícios com carga visando condicionamento físico, deambulação, teste de caminhada de 6 minutos e degrau, cicloergômetro e esteira, em pacientes na faixa etária de 18 a 40 anos diagnosticados com doença coronariana e insuficiência cardíaca. Estudos de revisão sistemática, ensaio clínico e estudos prospectivos, com presença de meta-análise ou randomização, entre janeiro de 2019 a maio de 2024 e sem restrição ao idioma também foram admitidos.

Foram excluídos estudos em associação à técnica de treinamento muscular inspiratório, assim como, utilização da telerreabilitação cardíaca. Os dados coletados foram armazenados no Microsoft Excel, organizados em diagrama no modelo PRISMA e discutidos posteriormente.

RESULTADOS

No decorrer desta produção, seis pesquisadores dividiram-se em trios para construção do diagrama PRISMA e coleta de dados. A primeira equipe realizou o cruzamento das operações booleanas nas plataformas, somando 1.125 produções em inglês, a segunda equipe efetuou a leitura de resumos e textos em sua integralidade, organizando os dados coletados em uma planilha no Microsoft Excel 365 (Figura I).

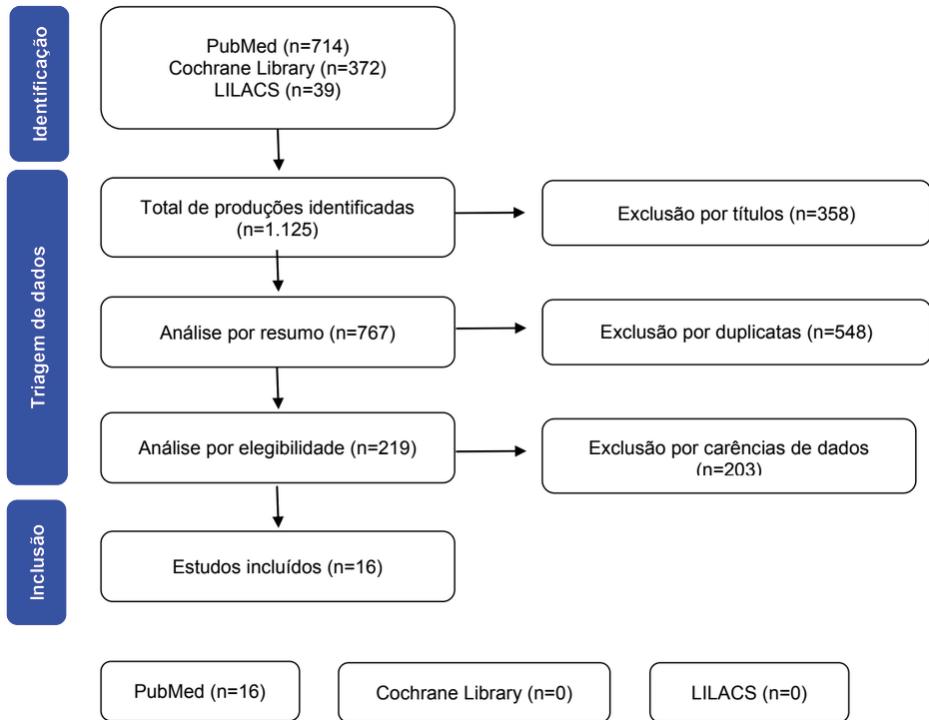


Figura 1 - Diagrama da seleção de dados em plataformas indexadas.

Fonte: Dados a própria pesquisa.

Procedeu-se com a exclusão por duplicatas, textos com evidências escassas de resultados e inclusão dos critérios exemplificados na metodologia, um total de 16 produções foram consideradas elegíveis para descrição em tabela e posteriormente discussão. Destacou-se que a plataforma PubMed obteve a maior quantidade de produções incluídas, sobre RC em pacientes com Doença Coronariana (DC) e Insuficiência Cardíaca (IC).

No que tange aos protocolos de RC, a literatura diverge ostensivamente em relação a frequência, intensidade e duração da aplicação, carecendo de um padrão para atestar a efetividade de diversos programas ligados às modalidades não resistidas de exercício físico.

Ao se investigar a efetividade da RC em DC e IC os exercícios físicos mais relevantes foram da modalidade resistida, sendo estes o Exercício Aeróbico (EA), o Treinamento Intervalado de Alta-Intensidade (HIIT), o Treinamento Contínuo de Intensidade Moderada (MICT) e por fim o Teste de Degrau (TD) (Tabela I).

Apesar de o método HIIT ser mais efetivo se comparado ao MICT e demais métodos, o mesmo apresenta evidência nível A (efetividade e aplicabilidade superiores em benefício), sendo considerado pela literatura com custo-benefício elevado. Os demais métodos como EA, MICT e TD proporcionaram uma discussão interessante sobre o custo-benefício, embora o EA continue sendo o método soberano descrito em todos os artigos científicos.

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	MÉTODO E PRINCIPAIS RESULTADOS
1	Taylor JL, et al.(2020)	Viabilidade, segurança e eficácia de curto e longo prazo do treinamento intervalado de alta intensidade na reabilitação cardíaca.	Ensaio clínico randomizado unicêntrico. O método HIIT e MICT aplicados individualmente por 4 semanas obteve efetividade em relação ao VO2 pico, qualidade de vida e adesão dos pacientes pós-hospitalização.
2	Li J, et al. (2021)	Efeito do treinamento de reabilitação cardíaca em pacientes com doença coronariana.	Revisão sistemática e meta-análise. O HIIT com alta intensidade de 30s a 4 min e o MICT com intensidade moderada por 20 a 60 min por 2 a 5 vezes na semana, combinados reduzem a incidência e DCV e apontam significativo consumo de VO2.
3	Yue T, et al. (2022)	Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade vs. treinamento contínuo de intensidade moderada na reabilitação cardíaca em pacientes com doença cardiovascular.	Revisão sistemática e meta-análise. No período de 4 a 24 semanas de 30 a 60 min o HIIT de alta intensidade se comparado ao MICT com intensidade moderada em média de 4 a 24 semanas de 30 a 60 min, possui maior efetividade se aplicado por mais de 12 semanas, resultando na melhora cardiorrespiratória e aptidão dos pacientes.
4	Gu S, et al. (2023)	Efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade versus treinamento contínuo de intensidade moderada na capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca.	Revisão sistemática e meta-análise. Em média de 4 a 24 semanas de 30 a 60 min o HIIT com alta intensidade possui superioridade se comparado ao MICT com intensidade moderada, principalmente na melhora do consumo máximo de oxigênio e custo-benefício relacionado ao tempo de terapia.
5	Lai P, et al. (2023)	Treinamento intervalado de alta e moderada intensidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.	Revisão sistemática e meta-análise. o HIIT no período de 4 a 12 semanas por 2 a 4 min com alta intensidade, possui superioridade ao MIIT 5 vezes na semana com 40 min por sessão, na função diastólica e aptidão cardiorrespiratória de pacientes com insuficiência cardíaca.
6	McGregor G, et al. (2023)	Treinamento intervalado de alta intensidade na reabilitação cardíaca.	Ensaio clínico randomizado multicêntrico, o HIIT com exercício vigoroso de 10x1min em comparação ao MISS com exercício de intensidade moderada por 20 a 40 min no período de 8 semanas, possui melhor eficácia na aptidão cardiorrespiratória em relação ao tempo.
7	Fan Y, et al. (2021)	Eficácia e segurança do treinamento resistido para reabilitação de doenças coronarianas.	Revisão sistemática. O TR combinado com o TA de 3 semanas a 1 ano, com intensidade de 15 a 85% de 1RM, possui maior efetividade do que a TA aplicada isoladamente. Aumentando o escore de qualidade de vida e reduzindo o quadro grave de paciente com doenças coronarianas.
8	Dibben GO, et al. (2023)	Reabilitação cardíaca baseada em exercício para doença coronariana.	Revisão sistemática com meta-análise. No acompanhamento de 6 a 12 meses com 1 a 7 sessões por semana entre 20 a 90 min, evidencia-se que o TD e EA possuem custo-benefício na qualidade de vida, aptidão cardiorrespiratória e redução da mortalidade.

9	Nakaya Y, et al. (2024)	A reabilitação cardíaca precoce para insuficiência cardíaca aguda descompensada melhora com segurança a função física (estudo PE-ARL).	Ensaio clínico randomizado. O exercício AE 5 vezes por semana, entre 20 a 40 min e caminhada de 6 minutos melhoraram o desempenho físico em pacientes com insuficiência cardíaca aguda.
10	Tegegne TK, et al. (2022)	Efeitos dos modos de reabilitação cardíaca baseados em exercícios na capacidade de exercício e na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com insuficiência cardíaca.	Revisão sistemática e meta-análise. O TC-6min, com duração de 12 semanas de 30 a 60 minutos, apresentou eficácia no aumento do oxigênio pico, tanto em ambiente especializado como domiciliar e redução dos sintomas relacionados à patologia.

Tabela 1 – Protocolos terapêuticos em pacientes com DC e IC.

Legendas: HIIT - Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; MICT - Treinamento Contínuo de Intensidade Moderada; MIIT - Treinamento Intervalado de Intensidade Moderada; MISS - Treinamento Físico de Intensidade Moderada em Estado Estacionário; VO2 - Volume de Oxigênio; RV - Realidade Virtual; EA - Exercício Aeróbico; ENE - Exercícios Não Especificados; TD - Teste do Degrau; TR - Treinamento Resistido; TA - Treinamento Aeróbico; MCT - Treinamento com Intensidade Moderada; DCV - Doenças Cardíacas Vasculares.

DISCUSSÃO

Dados da American College of Medicine Sports (ACMS) e American Heart Association (AHA), promulgam em suas diretrizes que a realização de atividade física regular, com média de 3 sessões por semana e duração de 30 minutos, contribuem para redução dos sintomas de DC como DC e IC (Oldridge N, Taylor RS, 2020). Em semelhante contexto, compartilhado no estudo de Mamataz T, et al. (2022), no qual descreve que os cuidados cardiovasculares em países de baixa e média renda, dependem da promoção do exercício físico nas modalidades de resistência, visando a qualidade de vida e redução dos sintomas.

O estudo ressalta que o custo elevado, carência de informações sobre a RC e mortalidade precoce por DC, representam elevado fardo econômico e social aos familiares dos pacientes (Mamataz T, et al. 2022). Considerando os gastos com saúde pública, os americanos e europeus são os principais responsáveis pelo aumento dos gastos com saúde, estimativas demonstram que 53,8 a 24,7 milhões de dólares são gastos anualmente com RC (Manresa-Rocamora A, et al. 2021; Shields GE, et al. 2023).

De acordo com Shieldes GE, et al. (2023), a RC deverá ser empregada como método prevenção e tratamento, destacando-se que após os acometimentos cardiovasculares, a RC domiciliar em comparação aos centros de tratamento é mais custo-benefícias aos pacientes pós internação.

Referente às práticas de exercícios físicos, o ensaio clínico randomizado de Taylor JL, et al. (2020), compara o Intervalado de Alta-Intensidade (HIIT) como o Treinamento Contínuo de Intensidade Moderada (MICT), ambos apresentaram benefícios na redução dos sintomas e promoção de qualidade de vida.

Referente ao método empregado, o HIIT apresenta maior velocidade e facilidade de aplicação, oferecendo aumento no Volume de Oxigênio pico (VO_2 pico) em 10% se comparado ao MICT no período de 4 semanas. O MICT apresenta benefícios, embora deva ser implementado a longo prazo na RC, pois os seus resultados ocorrem de forma gradual (Shields GE, et al. 2023).

Nesta perspectiva, a meta-análise de Li J, et al. (2021), evidenciou que não há necessidade de escolher um método ou outro, ambos podem ser eficazes se os protocolos respeitarem a individualidade do paciente. O HIIT com aplicação de 30 segundos a 4 minutos por 2 a 5 vezes por semana e MICT de 20 a 60 minutos por 2 a 5 vezes por semana, se alternados, aprimoram os indicadores de função cardíaca, reduzindo a incidência de DCV. Embora o estudo de Taylor JL, et al. (2020) indique que o método HIIT possua maior eficiência, sendo adotado em diversos ambientes.

O impacto do exercício físico é notável, não apenas pelos resultados da sua performance, mas pelos ajustes internos que o corpo realiza para otimizar o exercício físico realizado. Ao adotar um programa de RC, ocorre a otimização da função das células progenitoras endoteliais, podendo contribuir para a expansão das artérias coronárias. Isso promove a circulação colateral e o aumento do fluxo sanguíneo, consequentemente, do aporte miocárdico (Yue T, et al. 2022; Gu S, et al. 2023).

Nesse sentido, alguns índices como o volume sistólico e sanguíneo, a frequência cardíaca e o débito cardíaco, são essenciais para a regulação do VO_2 pico. Os protocolos como o HIIT a longo prazo influenciam significativamente, tanto no aumento do débito cardíaco como no volume sistólico, além de otimizar a função autonômica cardíaca na qual é mediado pelo barorreflexo elevando a VO_2 pico, tornando um dos melhores protocolos de RC já aplicados em pacientes com DC e IC (Yue T, et al. 2022; Gu S, et al. 2023).

O estudo proporcionado por Lai P, et al. (2023) e McGregor G, et al. (2023), propõem o método HIIT associado a outros dois métodos, o Treinamento Intervalado de Intensidade Moderada (MIIT) e o Treinamento Físico de Intensidade Moderada em Estado Estacionário (MISS). Dessa forma, exemplifica-se que para o HIIT ser diferenciado dos demais métodos, o mesmo propõem um intervalo de 10x1min de exercícios vigorosos, ou seja, cerca de 80% da capacidade máxima de execução do paciente, intercalado pela recuperação de 1 minuto.

Enquanto o método MISS aplicado em 20 a 40 minutos possui uma capacidade relativa de média de 80% e o MIIT em 40 minutos por sessão apresenta taxa relativa de 70%, ambos aplicados em comparação ao HIIT não possuem a mesma eficiência. Embora, apresentem significativo aumento da aptidão cardiorrespiratória a curto prazo e melhora na função diastólica, sendo utilizados em associação ao método HIIT (Lai P, et al. 2023; McGregor G, et al. 2023).

Outros protocolos de RC foram baseados em outros treinamentos, destacam-se o Treinamento Resistido (TR) e o Treinamento Aeróbico (TA), combinados ou aplicados de forma isolada com duração de meses a um ano, influenciam na força muscular esquelética, na capacidade aeróbica e por fim na função estrutural e contratilidade ventricular esquerda (McGregor G, et al. 2023).

No estudo em questão, a intervenção por um período de cerca 12 meses comparada a grupos de controle que não realizam exercício ou seguiram cuidados usuais, mostra-se economicamente vantajosa por reduzir hospitalizações decorrentes do alto risco de mortalidade cardiovascular, pois otimiza os recursos de saúde e melhora significativamente os resultados clínicos, destacando-se como uma estratégia custo-efetiva na prevenção de eventos adversos como infarto do miocárdio (McGregor G, *et al.* 2023).

O estudo realizado por Dibben GO *et al.* (2023), reforça a necessidade de práticas que incorporem múltiplos exercícios na RC, o estudo relata que a combinação de TR e TA é potencialmente eficaz em vários parâmetros clínicos como a função cardiopulmonar e a qualidade de vida. Com isso, a adição da TR com a prescrição de exercícios com halteres, aparelhos de elevação ou a utilização do próprio peso possuem melhores resultados comparados aos cuidados usuais, otimizando então, a saúde cardiovascular (Dibben GO, *et al.* 2023; McGregor G, *et al.* 2023).

Além disso, a eficácia da RC pode variar substancialmente em relação ao ambiente em que a conduta está sendo realizada. Sendo assim, é fundamental avaliar a implementação da RC seja em ambientes domiciliares quanto hospitalares para determinar a melhor estratégia terapêutica. O estudo conduzido por Tegegne K. T, *et al.* (2022), relata que tanto os exercícios realizados em domicílio quanto em centros especializados ou de forma híbrida são capazes de otimizar a capacidade funcional e qualidade de vida, sem haver superioridade (Nakaya Y, *et al.* 2021).

No entanto, a implementação de modos alternativos como a forma híbrida de atendimentos são cruciais para a adesão da intervenção e diminuição de barreiras logísticas, tornando o tratamento mais acessível. Apesar dos métodos alternativos não alcançarem outros resultados como a redução de hospitalizações e mortalidade, foi obtido melhorias do VO² pico podendo reduzir o risco de mortalidade (Tegegne K. T, *et al.* 2022).

No contexto hospitalar, em um estudo dirigido por Nakaya Y, *et al* (2021) demonstra-se que em um programa adicional a RC, a inclusão de intervenções como o ciclismo ergométrico e treinamentos de cadeia cinética fechada e aberta demonstraram ser capazes de auxiliar no aumento da capacidade de movimento e força física durante a hospitalização em qualquer tipo de insuficiência cardíaca.

Embora o custo seja elevado e não exista um padrão de RC para a DC ou IC, as diversas produções científicas contraditórias, aliadas à desvalorização do profissional fisioterapeuta cardiovascular, resultam numa menor adesão dos pacientes às pesquisas e, consequentemente, ao tratamento. Como resultado, surgem evidências limitadas sobre o impacto do exercício físico na qualidade de vida dos pacientes cardiovasculares (Molloy C, *et al.* 2024).

CONCLUSÃO

Embora a literatura possa divergir no padrão de aplicação, os métodos apresentados possuem evidência elevada. A RC não apenas promove a recuperação física e melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também desempenha um papel crucial na redução dos fatores de risco e na prevenção de futuros eventos cardíacos, apesar de desafios econômicos dos pacientes e o custo elevado.

REFERÊNCIAS

Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, Lin G, Lindenfeld J, O'Connor C, Panjwani G, Piña IL, Shah T, Sinha SS, Wolfel E; ACC's Heart Failure and Transplant Section and Leadership Council. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 23;77(11):1454-1469.

Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023 Feb 7;44(6):452-469.

Fan Y, Yu M, Li J, Zhang H, Liu Q, Zhao L, Wang T, Xu H. Efficacy and Safety of Resistance Training for Coronary Heart Disease Rehabilitation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 5;8:754794.

Gu S, Du X, Wang D, Yu Y, Guo S. Effects of high intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Aug 17;18(8):e0290362.

Lai P, Xue JH, Xie MJ, Ye JH, Yang N, Zhong YM, Liao YL. High-intensity and moderate-intensity interval training in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e33010.

Long L, Anderson L, He J, Gandhi M, Dewhirst A, Bridges C, Taylor R. Exercise-based cardiac rehabilitation for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019 Jun 5;6(1):e000989.

Li J, Li Y, Gong F, Huang R, Zhang Q, Liu Z, Lin J, Li A, Lv Y, Cheng Y. Effect of cardiac rehabilitation training on patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Nov;10(11):11901-11909.

Mamataz T, Uddin J, Ibn Alam S, Taylor RS, Pakosh M, Grace SL; ACROSS collaboration. Effects of cardiac rehabilitation in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022 Jan-Feb;70:119-174.

Manresa-Rocamora A, Sarabia JM, Sánchez-Meca J, Oliveira J, Vera-García FJ, Moya-Ramón M. Are the Current Cardiac Rehabilitation Programs Optimized to Improve Cardiorespiratory Fitness in Patients? A Meta-Analysis. *J Aging Phys Act*. 2021 Apr 1;29(2):327-342.

McGregor G, Powell R, Begg B, Birkett ST, Nichols S, Ennis S, McGuire S, Prosser J, Fiassam O, Hee SW, Hamborg T, Banerjee P, Hartfiel N, Charles JM, Edwards RT, Drane A, Ali D, Osman F, He H, Lachlan T, Haykowsky MJ, Ingle L, Shave R. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a multi-centre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jul 12;30(9):745-755.

Molloy C, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Mar 7;3(3):CD003331.

Nakaya Y, Akamatsu M, Ogimoto A, Kitaoka H. A reabilitação cardíaca precoce para insuficiência cardíaca descompensada aguda melhora com segurança a função física (estudo PEARL): um ensaio clínico randomizado. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 dezembro;57(6):985-993.

Oldridge N, Taylor RS. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jul;27(10):1045-1055.

Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, Souza MFM, Lorenzo AR, Fagundes Júnior AAP, Schaan BD, Castilho FM, Cesena FHY, Soares GP, Xavier Junior GF, Barreto Filho JAS, Passaglia LG, Pinto Filho MM, Machline-Carrion MJ, Bittencourt MS, Pontes Neto OM, Villela PB, Teixeira RA, Sampaio RO, Gaziano TA, Perel P, Roth GA, Ribeiro ALP. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Jan;118(1):115-373. English, Portuguese.

Shields GE, Rowlandson A, Dalal G, Nickerson S, Cranmer H, Capobianco L, Doherty P. Cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart*. 2023 May 26;109(12):913-920.

Tegegne TK, Rawstorn JC, Nourse RA, Kibret KT, Ahmed KY, Maddison R. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation delivery modes on exercise capacity and health-related quality of life in heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Open Heart*. 2022 Jun;9(1):e001949.

Taylor JL, Holland DJ, Keating SE, Leveritt MD, Gomersall SR, Rowlands AV, Bailey TG, Coombes JS. Short-term and Long-term Feasibility, Safety, and Efficacy of High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation: The FITR Heart Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Dec 1;5(12):1382-1389.

Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Mar;19(3):180-194

Yue T, Wang Y, Liu H, Kong Z, Qi F. Effects of High-Intensity Interval vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiac Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 23;9:845225.

CAPÍTULO 13

IMPACTO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL E NO METABOLISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 24/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Lucas Rezende de Sousa

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras – RJ

<http://lattes.cnpq.br/4012215364171119>

Pedro Henrique da Silva Martins Cardoso

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/1385169200010563>

Tales Furtado de Almeida Santos

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/7504131245044556>

Alisson Bonoto Calil

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/7835345021541406>

Victor Datrino Barbosa

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/2900563671651018>

Vinicius Sousa Dias

Discente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/7582137424852705>

Fabio Jorge Neubaner Kistenmacker

Docente Universidade de Vassouras
Vassouras - RJ

<http://lattes.cnpq.br/0869835198231265>

RESUMO: **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo revisar e discutir os principais impactos da cirurgia bariátrica sobre a microbiota gastrointestinal e suas implicações para o metabolismo, aprofundando a compreensão sobre os mecanismos envolvidos e sugerindo possibilidades futuras de intervenção terapêutica. **Métodos:** A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão integrativa da literatura, com busca de artigos nas bases de dados PubMed e BVS do Ministério da Saúde, utilizando os descritores “Bariatric Surgery”, “Gastrointestinal Microbiome” e “Metabolism”, combinados pelo operador booleano “and”. Foram incluídos estudos publicados entre 2022 e 2025, disponíveis em português ou inglês, enquanto artigos duplicados ou que não abordavam diretamente o tema foram excluídos. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que a cirurgia bariátrica promove alterações significativas

na diversidade e composição da microbiota intestinal, destacando-se a redução relativa de Firmicutes e o aumento de Bacteroidetes e Proteobacteria, mudanças diretamente relacionadas à melhora da resistência insulínica, do metabolismo glicêmico e redução de processos inflamatórios sistêmicos. A microbiota pós-operatória também influencia positivamente o metabolismo hepático e dos ácidos biliares, embora alguns estudos tenham apontado possíveis efeitos adversos, como aumento da permeabilidade intestinal e alterações no metabolismo ósseo. Além disso, a composição microbiana pré-operatória demonstrou potencial como indicador prognóstico de resultados clínicos após o procedimento.

Considerações Finais: A revisão reforça a importância da microbiota intestinal como mediadora central dos benefícios metabólicos associados à cirurgia bariátrica, sugerindo a necessidade de intervenções terapêuticas que explorem a modulação da microbiota como estratégia complementar para otimizar os resultados clínicos e metabólicos dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia Bariátrica, Microbiota Gastrointestinal, Metabolismo, Obesidade.

IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON GASTROINTESTINAL MICROBIOTA AND METABOLISM: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: **Objective:** This study aimed to review and discuss the main impacts of bariatric surgery on the gastrointestinal microbiota and its implications for metabolism, deepening the understanding of the underlying mechanisms and suggesting future possibilities for therapeutic intervention. **Methods:** The research was conducted through an integrative literature review, searching databases such as PubMed and the Virtual Health Library (BVS). Original articles published between 2022 and 2025 in Portuguese or English were included, while duplicate articles or those not directly related to the topic were excluded. The search descriptors were “Bariatric Surgery”, “Gastrointestinal Microbiome”, and “Metabolism”, combined with the boolean operator “and”. **Results:** The reviewed studies demonstrated that bariatric surgery significantly alters the diversity and composition of intestinal microbiota, highlighting a relative reduction in Firmicutes and notable changes such as increased Proteobacteria. These microbial shifts were related to improvements in insulin resistance, glycemic control, and systemic inflammation. Moreover, preoperative microbiota composition showed potential as a prognostic marker for clinical outcomes after surgery. However, potential adverse effects such as increased intestinal permeability and negative impacts on bone metabolism were also observed. **Final Considerations:** The review reinforces the role of gastrointestinal microbiota as a critical mediator of the metabolic benefits following bariatric surgery, suggesting future therapeutic approaches aimed at modulating microbiota to optimize clinical and metabolic outcomes.

KEYWORDS: Bariatric Surgery, Gastrointestinal Microbiome, Metabolism, Obesity.

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um dos maiores desafios globais de saúde pública nas últimas décadas, sendo responsável por diversas comorbidades graves como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, esteatose hepática, apneia do sono e condições inflamatórias crônicas, que afetam negativamente a qualidade de vida e aumentam o risco de mortalidade precoce (ALQAHTANI SJ, et al., 2023; ZHANG L, et al., 2024). Nesse contexto, a cirurgia bariátrica emerge como a opção terapêutica mais eficaz para o controle sustentável do peso em pacientes com obesidade severa, especialmente quando os métodos tradicionais de intervenção, como dieta, atividade física e farmacoterapia, mostram-se insuficientes para a perda de peso adequada e duradoura (GENTILE JKA, et al., 2022; DANG JT, et al., 2022; TU JC, et al., 2022).

Atualmente, dentre os principais procedimentos bariátricos realizados destacam-se o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e a gastrectomia vertical (Sleeve Gastrectomy - SG), ambos amplamente empregados devido à sua capacidade comprovada em promover redução significativa do peso corporal e melhoria expressiva em doenças associadas, como diabetes tipo 2, dislipidemias e doença hepática gordurosa não alcoólica (COIMBRA VOR, et al., 2022; DE MAIO F, et al., 2024). Entretanto, apesar do conhecimento consolidado sobre os benefícios na redução ponderal, os mecanismos fisiológicos e metabólicos exatos responsáveis por tais efeitos ainda não estão completamente esclarecidos, especialmente em relação à participação da microbiota gastrointestinal nesse processo (LATTERI S, et al., 2023; YE L, et al., 2025).

Nesse sentido, estudos recentes têm destacado a microbiota intestinal como um elemento crucial na compreensão das alterações metabólicas decorrentes da cirurgia bariátrica. A microbiota intestinal é composta por uma ampla e diversa comunidade de microrganismos que desempenham papel essencial na digestão, absorção de nutrientes, síntese de metabólitos bioativos e regulação da permeabilidade intestinal, com influência direta sobre o metabolismo energético, glicêmico e lipídico, além da imunidade e inflamação sistêmica (ANHÊ FF, et al., 2022; HUANG H, et al., 2022; YADAV J, et al., 2023). Alterações nessa comunidade microbiana têm sido consistentemente associadas a doenças metabólicas como diabetes tipo 2, obesidade e esteatohepatite metabólica, evidenciando uma relação complexa e interativa entre microbiota e saúde metabólica (CALABRESE M, et al., 2024; REN M, et al., 2025).

Diante dessa complexidade, destaca-se também a importância de considerar as particularidades relacionadas à idade, especialmente no caso de crianças e adolescentes submetidos à cirurgia bariátrica. A obesidade infantil vem aumentando significativamente, e as intervenções cirúrgicas nessa população têm demonstrado alterar precocemente a microbiota intestinal, influenciando potencialmente o desenvolvimento metabólico a longo prazo. Compreender os impactos específicos dessas intervenções sobre a microbiota em

faixas etárias mais jovens é fundamental, visto que alterações bacterianas precoces podem interferir diretamente na saúde metabólica futura, sendo necessário avaliar criteriosamente os riscos e benefícios envolvidos nesses procedimentos precoces (AKAGBOSU CO, et al., 2022; AKAGBOSU CO, et al., 2025).

Outro fator relevante, ainda pouco explorado, é o papel da microbiota intestinal pré-operatória como indicador prognóstico para os resultados pós-cirúrgicos. Evidências recentes sugerem que uma composição microbiana menos diversa e com predominância de espécies bacterianas pró-inflamatórias antes da cirurgia pode comprometer a eficácia clínica do procedimento, reduzindo a magnitude da perda de peso e limitando os benefícios metabólicos obtidos. Esse cenário reforça a importância de considerar a microbiota intestinal não apenas como resultado do procedimento bariátrico, mas também como um potencial preditor dos desfechos clínicos e metabólicos, permitindo intervenções mais personalizadas e assertivas (MORÁN-RAMOS S, et al., 2024; GENTILE JKA, et al., 2022; RAMÍREZ-OCHOA S, et al., 2023).

Considerando a relevância clínica e metabólica da microbiota intestinal, torna-se essencial compreender melhor como a cirurgia bariátrica pode modular esse ambiente microbiano e quais os impactos diretos sobre o metabolismo do indivíduo operado, para otimizar os resultados clínicos e minimizar possíveis efeitos adversos. Dessa forma, esta revisão teve como objetivo investigar a relação entre cirurgia bariátrica, microbiota gastrointestinal e saúde metabólica, aprofundando o entendimento dos mecanismos envolvidos e sugerindo possibilidades futuras de intervenções terapêuticas.

MÉTODOS

A metodologia adotada neste trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, por meio de pesquisa bibliográfica criteriosa. As bases de dados utilizadas para busca dos artigos foram a National Library of Medicine (PubMed) e o Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde.

A pesquisa dos artigos foi realizada utilizando os descritores em inglês: “Bariatric Surgery”, “Gastrointestinal Microbiome” e “Metabolism”, combinados pelo operador booleano “and”. Para garantir a qualidade e relevância da revisão, as seguintes etapas metodológicas foram seguidas: definição clara do tema central, determinação dos critérios de elegibilidade dos artigos, definição específica dos critérios de inclusão e exclusão, busca estruturada nas bases selecionadas, leitura cuidadosa dos resumos para triagem inicial e avaliação detalhada dos textos completos para verificar a relevância ou exclusão em relação ao objetivo do estudo.

Foram incluídos os artigos originais encontrados nas plataformas PubMed e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (MS), publicados no período de 2022 a 2025. Como critérios de exclusão, optou-se por não considerar artigos publicados em idiomas diferentes do português ou inglês, aqueles sem relação direta com o tema proposto ou artigos duplicados nas bases de dados pesquisadas.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 497 trabalhos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 25 artigos, sendo 22 artigos da base de dados PubMed e 3 artigos do Portal BVS do Ministério da Saúde, conforme mostra a **Figura 1**.

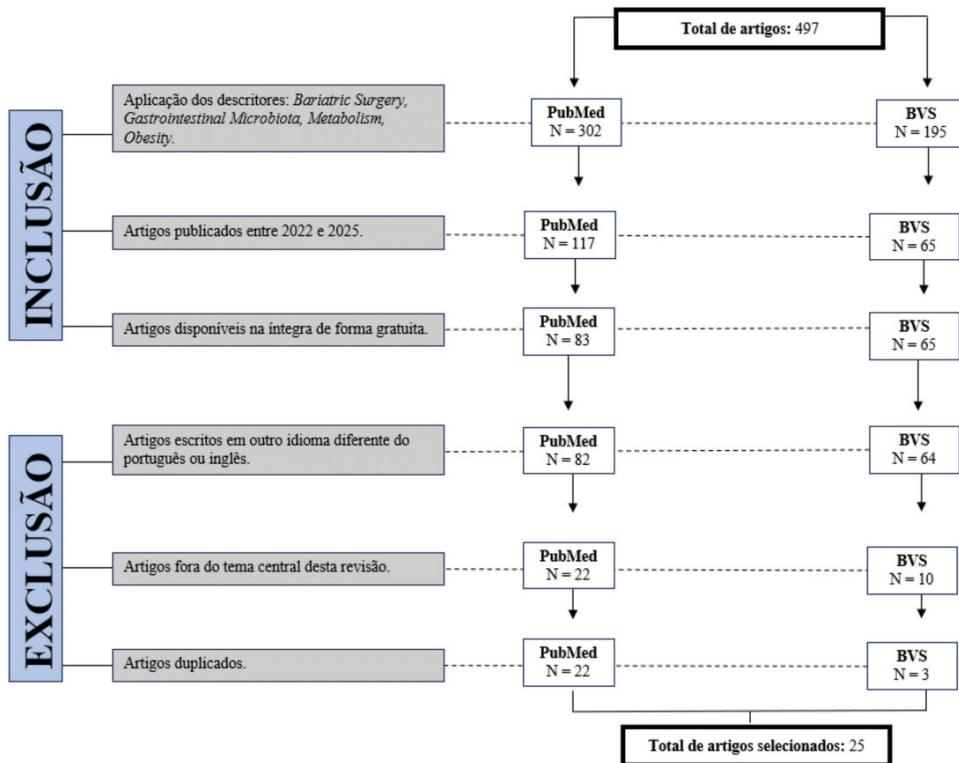


Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (MS)

Fonte: Autor, 2025.

No **Quadro 1** serão apresentados todos os estudos selecionados, junto com suas principais considerações, e, na sequência, serão apresentados os resultados gerais da busca.

Nº	Autor	Ano	Principais considerações
1	Wu KC, et al.	2024	A cirurgia bariátrica induz alterações na microbiota intestinal, afetando o metabolismo ósseo. Reduções específicas de Firmicutes relacionam-se a mudanças na composição óssea e metabólica após cirurgia.
2	Alqahtani SJ, et al.	2023	Após gastrectomia vertical, ocorrem mudanças na microbiota intestinal e melhora metabólica significativa. Contudo, mesmo após cirurgia, a microbiota ainda difere da observada em indivíduos de peso normal.
3	Huang H, et al.	2022	Cirurgia metabólica melhora diabetes e síndrome metabólica pela alteração da microbiota intestinal e padrões metabolômicos séricos. Reduções específicas de grupos bacterianos correlacionam-se com parâmetros metabólicos melhorados.

4	Dang JT, et al.	2022	O bypass gástrico promove mudanças significativas na microbiota intestinal e vias metabólicas, reduzindo inflamação e resistência à insulina. Em contraste, a gastrectomia vertical causa poucas alterações na diversidade microbiana.
5	Vily-Petit J, et al.	2022	A cirurgia bariátrica modifica a microbiota intestinal e reduz metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta. Essas mudanças estão ligadas à melhora da homeostase glicêmica e redução da dismetabolia dietética.
6	Akagbosu CO, et al.	2025	Adolescentes submetidos à cirurgia bariátrica têm alterações significativas na microbiota intestinal, aumentando potencial inflamatório. Essa mudança microbiana pode elevar riscos relacionados a doenças inflamatórias intestinais pós-cirúrgicas.
7	Hankir MK, et al.	2023	O bypass gástrico melhora o controle glicêmico independente da perda de peso, associado à modificação da microbiota intestinal. Algumas bactérias específicas (<i>Erysipelotrichaceae</i>) correlacionam-se fortemente com a melhora metabólica.
8	De Maio F, et al.	2024	Cirurgias bariátricas tipo bypass modificam dramaticamente a composição microbiana intestinal, independentemente da técnica utilizada. Essas alterações podem ser biomarcadores para resultados metabólicos pós-operatórios.
9	Morán-Ramos S, et al.	2024	O bypass gástrico altera significativamente a diversidade microbiana intestinal, sendo algumas mudanças associadas a menor sucesso na perda de peso. Perfil microbiano pré-cirúrgico pode prever resultados metabólicos.
10	Ke Z, et al.	2025	O bypass gástrico melhora o metabolismo glicêmico por meio do aumento da excreção intestinal de glicose, diretamente influenciada pela microbiota alterada pós-cirurgia. Isso sugere novos alvos terapêuticos para diabetes tipo 2.
11	Ren M, et al.	2025	O bypass duodenajejunal reduz esteatose hepática e resistência à insulina pela modulação da microbiota intestinal e metabolismo dos ácidos biliares. Essa via envolve especificamente a ativação do receptor FXR hepático.
12	Ramírez-Ochoa S, et al.	2023	A cirurgia metabólica melhora significativamente comorbidades metabólicas pela modulação complexa da microbiota intestinal, diminuindo bactérias patogênicas e reduzindo inflamações associadas à obesidade.
13	Anhê FF, et al.	2022	A microbiota intestinal pós-cirurgia bariátrica (restritiva ou disabsortiva) melhora o controle glicêmico independente da perda de peso, alterando a absorção intestinal de glicose. Bactérias específicas (<i>Parabacteroides</i> , <i>Blautia</i>) são correlacionadas diretamente a esses benefícios.
14	Zhang L, et al.	2024	A cirurgia bariátrica promove alterações positivas na microbiota intestinal, contribuindo diretamente para benefícios metabólicos sustentáveis. Estratégias futuras focadas em modulação microbiana são promissoras para manejo da obesidade e diabetes.
15	Akagbosu CO, et al.	2022	Cirurgia bariátrica pediátrica modifica significativamente a microbiota intestinal infantil, potencialmente restaurando um equilíbrio microbiano saudável. Essas mudanças microbianas podem ajudar a prevenir ou mitigar comorbidades metabólicas associadas à obesidade infantil.
16	Gentile JKA, et al.	2022	Pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica apresentam melhora substancial na disbiose intestinal, com aumento na diversidade microbiana. Essa recuperação microbiana correlaciona-se à reversão de comorbidades metabólicas, como resistência à insulina e diabetes tipo 2.
17	Yadav J, et al.	2023	Alterações da microbiota intestinal após bypass gástrico estão diretamente relacionadas à melhora da sensibilidade insulínica e ao perfil metabólico. Esse efeito foi confirmado por transplante fecal, demonstrando aumento significativo na sensibilidade à insulina em animais colonizados com microbiota pós-cirúrgica.
18	O'Brien JW, et al.	2024	Cirurgia bariátrica altera a permeabilidade gastrointestinal, influenciada diretamente pela mudança na microbiota intestinal. Essa alteração pode impactar o metabolismo, sugerindo riscos potenciais associados ao aumento da permeabilidade colônica após gastrectomia vertical.

19	Latteri S, et al.	2023	Cirurgia bariátrica melhora metabolismo hepático e lipídico ao modificar a microbiota intestinal. Essa mudança microbiana atua diretamente sobre vias metabólicas, beneficiando especialmente a doença hepática gordurosa não alcoólica.
20	Benson-Davies S, Frederiksen K, Patel R	2025	A cirurgia bariátrica demanda atenção nutricional específica devido às alterações significativas na microbiota intestinal e metabolismo. Essas mudanças requerem abordagem clínica especializada para correção nutricional e prevenção de deficiências metabólicas.
21	Tu JC, et al.	2022	Cirurgia bariátrica melhora homeostase metabólica via alteração da microbiota intestinal e ácidos biliares. As modificações microbianas pós-cirúrgicas são essenciais para regulação de glicose e lipídios, abrindo caminhos terapêuticos alternativos para obesidade e diabetes.
22	Coimbra VOR, et al.	2022	Cirurgia bariátrica promove alterações substanciais na microbiota intestinal, destacando-se a redução de Firmicutes e o aumento de Bacteroidetes e Actinobacteria. Essas mudanças bacterianas estão diretamente ligadas aos benefícios metabólicos pós-operatórios.
23	Calabrese M, et al.	2024	Pacientes obesos com perfil metabólico alterado apresentam mudanças microbianas intestinais específicas associadas à inflamação e disfunções metabólicas. A cirurgia bariátrica pode reequilibrar esse ambiente microbiano, reduzindo riscos cardiométrabólicos relacionados à obesidade.
24	Hussan H, et al.	2024	Cirurgia bariátrica reduz ácidos biliares secundários fecais e suas enzimas microbianas associadas. Essa redução correlaciona-se com melhor perfil metabólico pós-operatório e menor risco potencial para câncer colorretal.
25	Ye L, et al.	2025	Gastrectomia vertical reduz o risco e progressão da esteato-hepatite por meio da alteração da microbiota intestinal. Espécies específicas alteradas pela cirurgia, como Akkermansia muciniphila, relacionam-se diretamente a benefícios metabólicos e hepáticos.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação e principais considerações

Fonte: Autor, 2025.

Os estudos analisados demonstraram que a cirurgia bariátrica provoca alterações significativas na composição e na diversidade da microbiota gastrointestinal, resultando em importantes implicações para o metabolismo. Entre os tipos de procedimentos cirúrgicos mais frequentes, destacam-se o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical (sleeve gastrectomy), ambos associados a mudanças relevantes no perfil microbiano intestinal, como o aumento da abundância relativa de Bacteroidetes e Proteobacteria e a diminuição de Firmicutes (DANG JT, et al., 2022; COIMBRA VOR, et al., 2022; AKAGBOSU CO, et al., 2025). Embora esses procedimentos compartilhem efeitos similares, o bypass gástrico frequentemente resulta em modificações microbianas mais amplas e persistentes, associadas à redução de inflamação sistêmica e a uma maior melhora metabólica pós-operatória (KE Z, et al., 2025; DE MAIO F, et al., 2024).

Diversas pesquisas destacaram que as mudanças na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica estão associadas diretamente a benefícios metabólicos específicos, como o controle glicêmico aprimorado, redução da resistência à insulina e melhora das condições associadas à síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (HUANG H, et al., 2022; YADAV J, et al., 2023; ANHÊ FF, et al., 2022). Essa relação foi confirmada por meio de estudos com transplante de microbiota fecal de pacientes operados para modelos animais, indicando que a microbiota intestinal alterada pós-cirurgia é suficiente para induzir melhorias metabólicas independentemente da perda de peso (KE Z, et al., 2025; VILY-PETIT J, et al., 2022; HANKIR MK, et al., 2023).

Além disso, alterações na microbiota após a cirurgia também afetam significativamente o metabolismo hepático e intestinal através da regulação de ácidos biliares e metabólitos microbianos específicos. Reduções nas concentrações fecais de ácidos biliares secundários e alterações nas bactérias que metabolizam esses compostos têm sido correlacionadas positivamente à diminuição do risco de doenças hepáticas e câncer colorretal após cirurgia bariátrica (HUSSAN H, et al., 2024; REN M, et al., 2025; TU JC, et al., 2022). Em modelos experimentais, procedimentos como a gastrectomia vertical também mostraram eficácia na prevenção da progressão da esteato-hepatite metabólica, diretamente relacionada à modulação específica da microbiota intestinal e de seus metabólitos associados (YE L, et al., 2025; LATTERI S, et al., 2023).

Por outro lado, evidências apontaram que nem todas as alterações microbianas induzidas pela cirurgia bariátrica são benéficas ou neutras. Alguns estudos observaram um aumento em microrganismos potencialmente inflamatórios ou associados à saúde bucal em adolescentes após a gastrectomia vertical, indicando um possível risco para doenças inflamatórias intestinais em longo prazo (AKAGBOSU CO, et al., 2025). Além disso, algumas pesquisas relataram alterações na permeabilidade gastrointestinal após procedimentos como a gastrectomia vertical, o que pode ter implicações negativas para a saúde intestinal e metabólica, incluindo riscos para a saúde colônica (O'BRIEN JW, et al., 2024).

A obesidade infantil também foi abordada como fator determinante de alterações na microbiota intestinal que precedem o desenvolvimento das comorbidades metabólicas associadas. Nesse contexto, a cirurgia bariátrica em crianças e adolescentes demonstrou provocar mudanças específicas na microbiota, aumentando a diversidade microbiana intestinal e modificando a abundância relativa de grupos bacterianos associados à inflamação e à saúde metabólica. Esses achados sugerem que intervenções cirúrgicas realizadas precocemente podem modular a microbiota intestinal e, potencialmente, interromper ou reduzir processos metabólicos prejudiciais já instalados desde a infância (AKAGBOSU CO, et al., 2022; AKAGBOSU CO, et al., 2025).

Outro aspecto destacado pelos estudos revisados foi a relação entre a diversidade microbiana pré-operatória e os resultados clínicos após a cirurgia. Evidências indicaram que pacientes com menor diversidade microbiana intestinal antes do procedimento podem apresentar uma resposta menos satisfatória quanto à perda de peso após o bypass gástrico. Isso reforça a possibilidade de utilizar a composição microbiana pré-cirúrgica como biomarcador para predizer resultados metabólicos e estabelecer estratégias personalizadas que incluem intervenções direcionadas à modulação microbiana para otimizar resultados pós-operatórios em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica (MORÁN-RAMOS S, et al., 2024; GENTILE JKA, et al., 2022; RAMÍREZ-OCHOA S, et al., 2023).

Outra importante descoberta dos estudos revisados foi o impacto das alterações da microbiota intestinal induzidas pela cirurgia bariátrica no metabolismo ósseo. Pesquisas identificaram uma associação entre a mudança na composição microbiana intestinal e alterações significativas na densidade óssea e em marcadores de remodelação óssea, sugerindo que essas mudanças microbianas podem influenciar a saúde esquelética de pacientes operados (WU KC, et al., 2024).

Por fim, o conjunto das evidências avaliadas nesta revisão permite concluir que a cirurgia bariátrica provoca modificações substanciais na microbiota gastrointestinal, influenciando positivamente múltiplos aspectos do metabolismo, especialmente em relação ao controle glicêmico, resistência insulínica, perfil lipídico, metabolismo hepático e ósseo. No entanto, ressalta-se a necessidade de considerar potenciais efeitos adversos associados a essas alterações, enfatizando a importância do acompanhamento multidisciplinar dos pacientes no pós-operatório (LATTERI S, et al., 2023; DE MAIO F, et al., 2024; O'BRIEN JW, et al., 2024; GENTILE JKA, et al., 2022; ZHANG L, et al., 2024; CALABRESE M, et al., 2024; MORÁN-RAMOS S, et al., 2024; RAMÍREZ-OCHOA S, et al., 2023; YE L, et al., 2025; WU KC, et al., 2024).

DISCUSSÃO

Os estudos revisados reforçam, de maneira consistente, que a cirurgia bariátrica promove efeitos profundos na microbiota gastrointestinal, impactando não apenas a redução do peso corporal, mas também múltiplas vias metabólicas. Essa relação evidencia um panorama no qual a microbiota intestinal desempenha papel fundamental nos benefícios observados após a cirurgia bariátrica, ressaltando que o sucesso do tratamento vai além do aspecto restritivo ou malabsortivo tradicionalmente considerado (COIMBRA VOR, et al., 2022; DANG JT, et al., 2022). Ao longo das análises realizadas, ficou evidente que a microbiota intestinal não é apenas um fator secundário, mas um mediador crucial nas respostas metabólicas pós-operatórias.

Uma das considerações importantes é a variabilidade dos resultados observados em relação às diferentes técnicas cirúrgicas. Embora procedimentos como o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical apresentem efeitos metabólicos positivos semelhantes, percebe-se que o bypass promove mudanças mais acentuadas e duradouras na microbiota intestinal, principalmente na diversidade bacteriana e no equilíbrio entre filos, favorecendo melhorias metabólicas mais amplas (DE MAIO F, et al., 2024; KE Z, et al., 2025). Nesse contexto, fica evidente a importância de avaliar, além da eficácia na redução ponderal, a capacidade que cada técnica cirúrgica possui de promover mudanças sustentadas e benéficas na microbiota intestinal como critério adicional para escolha da abordagem terapêutica mais adequada.

Também ficou claro nos estudos revisados que as mudanças na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica não representam apenas consequências passivas da perda de peso. Pelo contrário, a literatura evidencia que alterações microbianas precedem e até potencializam as melhorias metabólicas, especialmente no controle glicêmico, na sensibilidade à insulina e na redução de processos inflamatórios crônicos, o que sugere uma influência direta e ativa desses microrganismos sobre vias metabólicas essenciais (HANKIR MK, et al., 2023; YADAV J, et al., 2023; HUANG H, et al., 2022). Essa visão amplia o entendimento sobre os mecanismos de ação da cirurgia bariátrica e fortalece a ideia de que estratégias complementares direcionadas à modulação da microbiota podem potencializar os resultados metabólicos pós-cirúrgicos.

Outro ponto relevante é a observação sobre o papel preditivo da composição pré-operatória da microbiota intestinal sobre os resultados metabólicos após a cirurgia. Estudos indicaram que pacientes com baixa diversidade bacteriana antes da cirurgia podem ter respostas menos efetivas na redução do peso ou até desenvolver uma microbiota mais inflamatória após o procedimento (MORÁN-RAMOS S, et al., 2024; GENTILE JKA, et al., 2022). Essa consideração levanta uma importante questão clínica sobre a possibilidade de avaliar previamente a microbiota intestinal como um fator prognóstico e, inclusive, como alvo terapêutico antes mesmo da cirurgia, possibilitando intervenções personalizadas para melhorar os resultados cirúrgicos.

Além das implicações positivas já descritas, é importante considerar potenciais consequências negativas decorrentes das alterações na microbiota intestinal pós-operatória. Estudos demonstraram que a cirurgia bariátrica pode levar a uma maior permeabilidade intestinal em certos segmentos do trato gastrointestinal, gerando preocupação sobre possíveis efeitos adversos, como inflamação crônica ou maior risco para o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais e até câncer colorretal em longo prazo (O'BRIEN JW, et al., 2024; HUSSAN H, et al., 2024). Essa observação reforça a necessidade de monitoramento e acompanhamento clínico rigoroso dos pacientes submetidos à cirurgia, ampliando o foco para além da simples perda de peso e considerando integralmente os efeitos metabólicos e intestinais.

A questão da idade em que a cirurgia é realizada também merece atenção especial. Pesquisas apontaram que, em crianças e adolescentes, as alterações na microbiota podem ser distintas, inclusive com o aumento de táxons bacterianos potencialmente prejudiciais ou associados a processos inflamatórios, especialmente após a gastrectomia vertical (AKAGBOSU CO, et al., 2025). Tal aspecto enfatiza a necessidade de estudos adicionais nessa população específica, destacando a importância de avaliar criteriosamente riscos e benefícios a longo prazo antes de indicar cirurgia bariátrica em idades mais jovens, justamente por conta das mudanças ainda pouco compreendidas na microbiota em desenvolvimento.

Também é relevante destacar a estreita relação observada entre a microbiota intestinal alterada pela cirurgia bariátrica e o metabolismo ósseo. Embora o procedimento seja altamente benéfico para melhorar comorbidades metabólicas, estudos recentes sugerem que algumas alterações bacterianas e metabólicas pós-cirúrgicas podem contribuir negativamente para a saúde óssea, com redução significativa da densidade mineral e aumento de marcadores bioquímicos de remodelação óssea (WU KC, et al., 2024; LATTERI S, et al., 2023). Esse aspecto sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar e cuidadosa no pós-operatório, para garantir que benefícios metabólicos não sejam acompanhados por prejuízos musculoesqueléticos significativos.

Um dos achados mais promissores revisados diz respeito às possibilidades futuras de intervenções que visem modular a microbiota intestinal para melhorar resultados metabólicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Estudos de transplante de microbiota fecal realizados em modelos animais revelaram que a microbiota pós-operatória isoladamente pode replicar diversos benefícios metabólicos do procedimento cirúrgico, abrindo caminho para terapias complementares e não invasivas com base na manipulação microbiana (ANHÉ FF, et al., 2022; KE Z, et al., 2025; YADAV J, et al., 2023). Essa perspectiva é especialmente relevante em casos onde a cirurgia é inviável ou não recomendada por fatores clínicos ou riscos específicos do paciente.

A literatura analisada também reforçou a complexidade e diversidade das respostas à cirurgia bariátrica, destacando a importância de reconhecer a heterogeneidade dos pacientes quanto a fatores genéticos, dietéticos, metabólicos e de estilo de vida que afetam a microbiota e, consequentemente, os resultados pós-operatórios. O reconhecimento dessa variabilidade entre indivíduos reforça a necessidade de personalizar intervenções e tratamentos, considerando o perfil metabólico e microbiano específico de cada paciente para maximizar os resultados positivos da cirurgia bariátrica (CALABRESE M, et al., 2024; ALQAHTANI SJ, et al., 2023).

Por fim, as evidências analisadas sustentam fortemente a necessidade de abordagens multidisciplinares no acompanhamento pós-cirúrgico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com especial atenção à microbiota intestinal. Recomenda-se que o acompanhamento clínico pós-operatório inclua não apenas avaliação nutricional, mas também estratégias para monitorar e eventualmente intervir diretamente na composição microbiana intestinal, seja através de probióticos, prebióticos ou intervenções dietéticas específicas (BENSON-DAVIES S, et al., 2025; ZHANG L, et al., 2024; TU JC, et al., 2022).

Em síntese, os estudos revisados reforçam a ideia de que a cirurgia bariátrica atua como uma intervenção metabólica complexa, na qual as alterações na microbiota gastrointestinal ocupam posição central nos benefícios e potenciais riscos associados ao procedimento. O reconhecimento dessa relação permite não só uma compreensão mais profunda sobre os mecanismos envolvidos, mas também abre caminho para o desenvolvimento de novas estratégias clínicas e terapêuticas que possam otimizar os resultados alcançados pelos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão permitiu concluir que a cirurgia bariátrica exerce efeitos importantes sobre a microbiota gastrointestinal, sendo estes efeitos diretamente associados a melhorias significativas em diversos parâmetros metabólicos. O impacto do procedimento envolve não apenas modificações na composição e na diversidade bacteriana intestinal, mas também alterações específicas em metabólitos microbianos essenciais, que estão diretamente relacionados ao controle glicêmico, resistência à insulina, metabolismo de ácidos biliares, e até mesmo à saúde hepática e óssea. Essas mudanças revelam que os benefícios clínicos e metabólicos da cirurgia bariátrica vão além da simples perda ponderal ou das tradicionais explicações de restrição alimentar e má absorção de nutrientes, destacando a microbiota como um componente-chave na eficácia do tratamento. Além disso, identificou-se claramente que a composição pré-operatória da microbiota intestinal pode influenciar significativamente os resultados pós-cirúrgicos, sugerindo o potencial da microbiota como biomarcador e alvo terapêutico antes e após o procedimento. Assim, abre-se um novo caminho para intervenções futuras, como o uso estratégico de probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e abordagens dietéticas específicas que possam potencializar ou prolongar os benefícios metabólicos da cirurgia. Por fim, fica evidente que a compreensão aprofundada desses mecanismos pode melhorar o cuidado clínico e oferecer estratégias mais individualizadas e eficazes no manejo da obesidade e das doenças metabólicas associadas, reforçando a importância de um acompanhamento multidisciplinar abrangente. As perspectivas futuras apontam para abordagens cada vez mais personalizadas e preventivas, nas quais a manipulação da microbiota intestinal terá papel decisivo no tratamento da obesidade e de suas complicações metabólicas, podendo tornar-se, inclusive, uma alternativa ou complemento à cirurgia bariátrica tradicional.

REFERÊNCIAS

1. AKAGBOSU CO, et al. **Gut microbiome shifts in adolescents after sleeve gastrectomy with increased oral-associated taxa and pro-inflammatory potential.** Gut microbes, 2025, 17(1): 833.
2. AKAGBOSU CO, et al. **The Role of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity and Bariatric Surgery.** International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(23): 15421.
3. ALQAHTANI SJ, et al. **Bariatric Surgery as Treatment Strategy of Obesity in Saudi People: Effects of Gut Microbiota.** Nutrients, 2023, 15(2): 361.
4. ANHÈ FF, et al. **Human gut microbiota after bariatric surgery alters intestinal morphology and glucose absorption in mice independently of obesity.** Gut, 2022, 99(14): 185.
5. BENSON-DAVIES S, FREDERIKSEN K, PATEL R, **Bariatric nutrition and evaluation of the metabolic surgical patient: Update to the 2022 Obesity Medicine Association (OMA) bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome clinical practice statement (CPS),** Obesity Pillars, 2025, 13(35): 100154.
6. CALABRESE M, et al. **Gut microbiota and fecal volatile profile inspection in metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes,** J Endocrinol Invest, 2024, 5(44): 3077–3090.

7. COIMBRA VOR, et al. **Gut Microbiota Profile in Adults Undergoing Bariatric Surgery: A Systematic Review**, Nutrients, 2022, 14(23): 4979.
8. DANG JT, et al. **Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways**, Gut Microbes, 2022, 14(1): 175–185.
9. DE MAIO F, et al. **Short-term gut microbiota's shift after laparoscopic Roux-en-Y vs one anastomosis gastric bypass: results of a multicenter randomized control trial**, Surgical endoscopy, 2024, 38(11): 43–56.
10. GENTILE JKA, et al. **THE INTESTINAL MICROBIOME IN PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW**, ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), 2022, 35(78): e1707.
11. HANKIR MK, et al. **Gut Microbiota Contribution to Weight-Independent Glycemic Improvements after Gastric Bypass Surgery**, Microbiology spectrum, 2023, 11(3): e0510922.
12. HUANG H, et al. **Impact of Metabolic Surgery on Gut Microbiota and Sera Metabolomic Patterns among Patients with Diabetes**, International journal of molecular sciences, 2022, 23(14): 7797.
13. HUSSAN H, et al. **Bariatric Surgery Is Associated with Lower Concentrations of Fecal Secondary Bile Acids and Their Metabolizing Microbial Enzymes: A Pilot Study**, Obesity Surgery, 2024, 34(9): 3420–3433.
14. KE Z, et al. **Gut microbiota alterations induced by Roux-en-Y gastric bypass result in glucose-lowering by enhancing intestinal glucose excretion**, Gut Microbes, 2025, 17(1): 34–47.
15. LATTERI S, et al. **Mechanisms linking bariatric surgery to adipose tissue, glucose metabolism, fatty liver disease and gut microbiota**, Langenbeck's Archives of Surgery, 2023, 408(1): 101.
16. MORÁN-RAMOS S, et al. **Role of Presurgical Gut Microbial Diversity in Roux-en-Y Gastric Bypass Weight-Loss Response: A Cohort Study**, Lifestyle genomics, 2024, 17(1): 12–21.
17. O'BRIEN JW, et al. **Gastrointestinal Permeability After Bariatric Surgery: A Systematic Review**, Cureus, 2024, 16(5): e60480.
18. RAMÍREZ-OCHOA S, et al. **Efectos potenciales de la cirugía metabólica sobre la microbiota intestinal: nuevas perspectivas**, Cirugía y Cirujanos, 2023, 91(5): 11–16.
19. REN M, et al. **Duodenal-jejunal bypass ameliorates MASLD in rats by regulating gut microbiota and bile acid metabolism through FXR pathways**, Hepatology communications, 2025, 9(2): e0615.
20. TU JC, et al. **Bile acids, gut microbiota and metabolic surgery**, Frontiers in Endocrinology, 2022, 13(73): 90–98.
21. VILY-PETIT J, et al. **Intestinal gluconeogenesis shapes gut microbiota, fecal and urine metabolome in mice with gastric bypass surgery**, Scientific reports, 2022, 12(1): 1415.
22. WU KC, et al. **Alteration in the gut microbiome is associated with changes in bone metabolism after bariatric surgery**, Journal of Bone and Mineral Research, 2024, 39(2): 95–105.
23. YADAV J, et al. **Gut microbiome modified by bariatric surgery improves insulin sensitivity and correlates with increased brown fat activity and energy expenditure**, Cell Rep Med., 2023, 4(5): 51–67.
24. YE L, et al. **The impact of sleeve gastrectomy on MASH development by regulating the gut microbiota and bile acid metabolism**, Hepatology communications, 2025, 752(61): 151466.
25. ZHANG L, et al. **Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes**, Frontiers in Endocrinology, 2024, 15(56): 70–78.

CAPÍTULO 14

ANÁLISE DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus aureus* DE ORIGEM HOSPITALAR, DO PERÍODO DE 2010 A 2023

Data de submissão: 28/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Julia Franco Mariano

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9794509208238222>

Maria Fernanda Astun Dionísio

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8243453564787518>

Alanis Cassamassimo Cardoso

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2190929220658463>

Alexandre Casonatto

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1532749369617863>

Luana Vilella de Freitas

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9110745052988645>

Jaqueline Dario Capobiango

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Pediatria
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

Felipe Crepaldi Duarte

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

Gerusa Luciana Gomes Magalhães

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina,
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7014276892121341>

Aline Aparecida Bartiniski

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6525018080738771>

Deisy Mara Lima de Oliveira Aurora

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3240041258472208>

Eliana Carolina Vespero

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4592425303792522>

Márcia Regina Eches Perugini

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0396629445823469>

RESUMO: O gênero *Staphylococcus aureus* é classificado como uma bactéria gram-positiva de grande relevância clínica, devido à sua capacidade de causar prejuízos homeostáticos ao hospedeiro, quando identificada em focos infecciosos. Além de ser encontrado colonizando a microbiota natural da pele e mucosas, esse patógeno pode tornar-se oportunista, principalmente quando relacionado a infecções no ambiente hospitalar, porém, com a alteração da resistência antimicrobiana, o perfil de colonização estendeu-se para indivíduos saudáveis em ambiente extra-hospitalar. A importância clínica em âmbito hospitalar está relacionada aos isolados classificados como *Methicillin-sensitive S. aureus* (MSSA), mas com prioridade aos *Methicillin-resistant S. aureus*. O presente estudo teve como objetivo, analisar a sensibilidade a antimicrobianos de isolados de *S. aureus*, realizadas no Hospital Universitário/UEL, no período de 2010 a 2023. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva. As amostras de *S. aureus* foram isoladas de sangue, urina, líquidos cavitários, pele e partes moles, aspirado traqueal e secreção purulenta. A identificação e a sensibilidade a antimicrobianos foram determinadas previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMerieux). Os dados foram obtidos do sistema informatizado do Hospital. Foram classificados como MRSA os isolados resistentes a oxacilina e como MSSA, os sensíveis. Para facilitar a avaliação dos perfis de resistência, foi padronizado internamente no laboratório que, de acordo com a quantidade e os tipos de antimicrobianos resistentes, as amostras de MRSA foram categorizadas em tipos de antibiograma (antibiotipos) de A a G, assim, foi chamado de Antibiotipo A os isolados de *S. aureus* resistentes a todos os oito antimicrobianos testados (oxacilina (OX), penicilina (PEN), eritromicina (E), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GN), sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) e rifampicina (RIF)). Como antibiotipo B os isolados a resistentes a sete antimicrobianos (OX, PEN, E, CLI, CIP, GN e SXT), mas sensíveis a um (RIF); como Antibiotipo C os resistentes a seis tipos (OX, PN, E, CLI, CIP e GN) e sensíveis a dois (SXT e RIF); como Antibiotipo D os resistentes a cinco tipos (OX, PN, E, CLI e CIP) e sensíveis a três (GN, SXT e RIF); como Antibiotipo E os resistentes a quatro tipos de antimicrobianos (OX, PN, E, CLI) e sensíveis a outros quatro (CIP, GN, SXT e RIF); como Antibiotipo F os resistentes a três tipos (OX, PN e E) e sensíveis a cinco (CLI, CIP, GN, SXT e RIF) e como Antibiotipo G os resistentes apenas a dois (OX e PN), e sensíveis aos demais antimicrobianos. Foram analisadas 4.448 amostras de *S. aureus* e, destes, 2.752 (61,8%) como MSSA e 1.696 (38,2%) foram classificados como MRSA. A frequência de MSSA variou de 162 (55,7%) em 2010 a 327 (69,2%) em 2023. Dentre os MRSA verificou-se que 960 (71,6%) foram categorizados como antibiotipo D, 142 (10,6%) como antibiotipo G e 125 (9,3%) como C, 90 (6,7%) como A, 32 (2,4%) como B. A frequência do antibiotipo D variou de 25,3% em 2010 a 84,2% em 2023. Avaliando-se a resistência de *S. aureus* ao longo dos anos verificou-se que MSSA foi mais frequente que MRSA e que esta diferença aumentou ao longo do tempo. O antibiotipo D foi o mais frequente em todo período. Os antibiotipos A, B e C, os quais possuem alta resistência, tiveram um declínio.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus aureus*; MRSA; antimicrobianos; resistência.

ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF HOSPITAL-RECEIVED *Staphylococcus aureus*, FROM 2010 TO 2023.

ABSTRACT: The genus *Staphylococcus aureus* is classified as a gram-positive bacterium of great clinical relevance due to its ability to cause homeostatic damage to the host when identified in infectious foci. In addition to being found colonizing the natural microbiota of the skin and mucous membranes, this pathogen can become opportunistic, especially when related to infections in the hospital environment. However, with the change in antimicrobial resistance, the colonization profile has extended to healthy individuals in the extra-hospital environment. The clinical importance in the hospital setting is related to isolates classified as Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), but with priority given to Methicillin-resistant *S. aureus*. The present study aimed to analyze the antimicrobial sensitivity of *S. aureus* isolates, carried out at the University Hospital/UEL, from 2010 to 2023. This is a retrospective research. *S. aureus* samples were isolated from blood, urine, cavity fluids, skin and soft tissues, tracheal aspirate and purulent secretions. Identification and antimicrobial susceptibility were previously determined by the Vitek2® Automated System (bioMerieux). Data were obtained from the Hospital's computerized system. Isolates resistant to oxacillin were classified as MRSA and those sensitive to MSSA. To facilitate the evaluation of resistance profiles, it was standardized internally in the laboratory that, according to the quantity and types of resistant antimicrobials, MRSA samples were categorized into antibiogram types (antibiotypes) from A to G. therefore, *S. aureus* isolates resistant to all eight antimicrobials tested (oxacillin (OX), penicillin (PEN), erythromycin (E), clindamycin (CLI), ciprofloxacin (CIP), gentamicin (GN), sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT) and rifampicin (RIF) were called Antibiotype A. (OX, PEN, E, CLI, CIP, GN and SXT), but sensitive to one (RIF); Antibiotype C is resistant to six types (OX, PN, E, CLI, CIP and GN) and sensitive to two (SXT and RIF); Antibiotype D is resistant to four types of antimicrobials; (OX, PN, CLI) and sensitive to four others (CIP, GN, SXT and RIF); as Antibiotype E those resistant to three types (OX, PN and E) and sensitive to five (Cli, CIP, GN, SXT and RIF); and as Antibiotype G those resistant to only two (OX and PN), and sensitive to the other antimicrobials. A total of 4,448 samples of *S. aureus* were analyzed, and of these, 2,752 (61.8%) were classified as MSSA and 1,696 (38.2%) were classified as MRSA. The frequency of MSSA ranged from 162 (55.7%) in 2010 to 327 (69.2%) in 2023. Among MRSA, it was found that 960 (71.6%) were categorized as antibiotype D, 142 (10.6%) as antibiotype G and 125 (9.3%) as C, 90 (6.7%) as A, 32 (2.4%) as B. The frequency of antibiotype D ranged from 25.3% in 2010 to 84.2% in 2023. Evaluating the resistance of *S. aureus* over the years, it was found that MSSA was more frequent than MRSA and that this difference increased over time. Antibiotype D was the most frequent throughout the period. Antibiotypes A, B and C, which have high resistance, had a decline.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*; MRSA; antimicrobials; resistance.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus são bactérias esféricas, gram-positivas, com cerca de 1 µm de diâmetro e são agrupadas em forma de cachos irregulares. São microrganismos anaeróbios facultativos, imóveis e não esporulados e são considerados catalase-positivo. Apresenta colônias arredondadas, lisas, de coloração creme e podem degradar hemolisina do agar-sangue produzindo β-hemólise, também possui a capacidade de fermentar o ágar manitol (Ratti; Sousa, 2009).

O primeiro isolamento e identificação foi por Ogston, o qual investigava infecções de feridas, na década de 1880. Com a expansão da medicina, ele rapidamente se tornou um dos principais agentes de infecções associadas a cuidados de saúde, sendo a causa de várias infecções. Ainda que a penicilina tenha oferecido alívio temporário, a resistência apareceu na década de 1940, devido ao gene *blaZ* da β-lactamase (Turner *et al.*, 2019).

S. aureus resistente à meticilina (MRSA) é um sério problema de saúde global que causa considerável morbidade e mortalidade. MRSA está associado principalmente a infecções de pele e tecidos moles, pneumonia, sepse, endocardite, osteomielite, e infecções relacionadas a dispositivos invasivos. As infecções por MRSA estão associadas a uma mortalidade mais elevada do que as infecções por *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA) (Vázquez-Sánchez *et al.*, 2019; Dryden *et al.*, 2010).

Além de ser resistente aos β-lactâmicos, uma parte significativa dos isolados de MRSA também apresenta resistência a outras classes de antimicrobianos, como quinolonas, aminoglicosídeos e macrolídeos, o que reduz as opções terapêuticas disponíveis. Já foi identificada resistência à linezolida, vancomicina e alguns antibióticos da última linha como ceftarolina e daptomicina. Por essas razões, o MRSA foi incluído na lista de patógenos cuja pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos são considerados prioridade (Vázquez-Sánchez *et al.*, 2022).

De acordo com estudos, 20% dos indivíduos são portadores nasais de *S. aureus* e 30% são portadores intermediários. Com isso, *S. aureus* é uma das principais razões para a disseminação de infecções hospitalares e comunitárias, o que causa consequências graves e pode ocasionar doenças fatais (Nandhini *et al.*).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo. Foram realizados estudos epidemiológicos de isolados de *S. aureus* provenientes de amostras de sangue, urina, líquidos cavitários, pele e partes moles, aspirado traqueal, e secreção de abscesso, coletadas de pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2023.

Para realização do estudo, foram analisados dados como espécie, amostra de origem, número de culturas com o microrganismo em estudo e perfil de resistência, obtidos do sistema informatizado (LABHOS®) do Laboratório de Microbiologia do Hospital. A identificação e a sensibilidade a antimicrobianos foram determinadas previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMerieux).

Foram classificados como MRSA os isolados resistentes à oxacilina e como MSSA, os isolados sensíveis. Para efeitos didáticos as amostras de MRSA foram categorizadas em antibióticos, de A a G, de acordo com os tipos de antimicrobianos resistentes, conforme tabela 1 abaixo.

ANTIBIÓTICO	OX	PN	E	CLI	CIP	GN	SXT	RIF
A	R	R	R	R	R	R	R	R
B	R	R	R	R	R	R	R	S
C	R	R	R	R	R	R	S	S
D	R	R	R	R	R	S	S	S
E	R	R	R	R	S	S	S	S
F	R	R	R	S	S	S	S	S
G	R	R	S	S	S	S	S	S

Tabela 1 – Categorias de antibióticos de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

Legenda: oxacilina (OX), penicilina (PEN), eritromicina (E), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GN), sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) e rifampicina (RIF). Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

Foram analisadas, 4.448 amostras consecutivas de *S. aureus* de entre 2010 e 2023. Do total de amostras analisadas, 1.696 (38,2%) foram classificadas como MRSA e 2.752 (61,8%) como MSSA (figura 1).

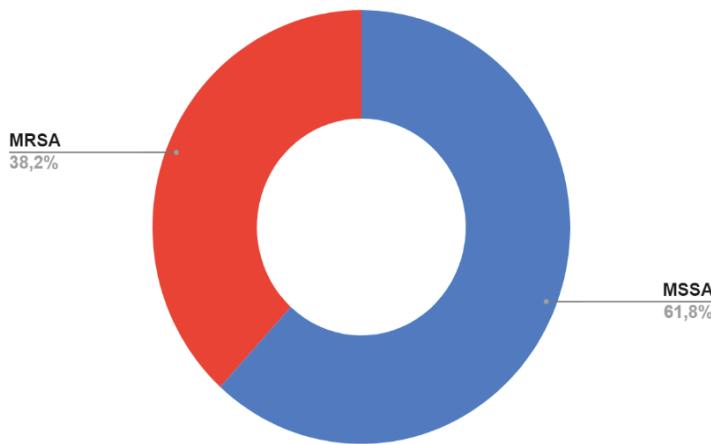


Figura 1: Distribuição da porcentagem de *S. aureus* de 2010-2023 com foco na resistência à Oxacilina.
Legenda: MRSA: *S. aureus* Resistente à Meticilina; MSSA: *S. aureus* Sensível a Meticilina. Fonte: Autoria própria.

Entre 2012 e 2014, o número de MRSA caiu de 150 (47,1%) para 95 (35,3%). Em 2012, o número de MRSA foi o maior, com 150 (47,7%). No ano de 2015 e 2016, foram os menores de registros de MSSA, com 150 e 134, respectivamente. O menor número de MRSA foi registrado em 2013 (38,3%) e 2014 (35,3%), com 95 nos dois anos. Em 2021, o número de MSSA chegou a 327 (69,2%), sendo o maior dentre o período analisado. Em 2023, o total de MSSA alcançou o maior número, com 327 (69,2%). Esses dados estão ilustrados na figura 2.

MRSA e MSSA

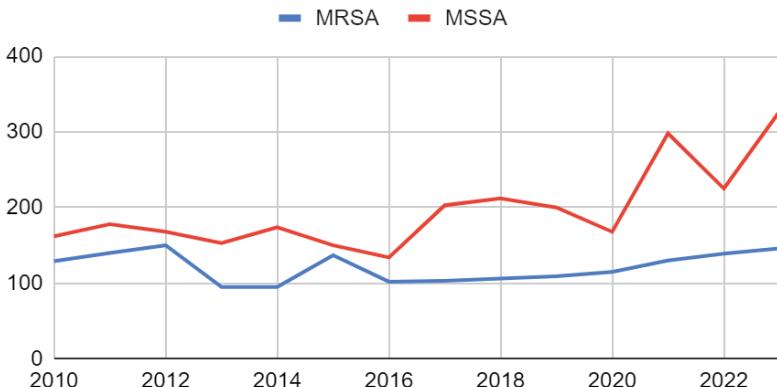


Figura 2: Distribuição temporal de MRSA e MSSA de 2010-2023. Legenda: *S.aureus* Resistente à Meticilina (MRSA); *S.aureus* Sensível a Meticilina (MSSA). Fonte: Autoria Própria.

Entre 1.696 amostras de MRSA avaliadas, verificou-se que 1.340 pertenciam aos antibiotipos A, B, C, D e G. O antibiotipo D foi o mais frequentemente identificado (960 – 71,6%), seguido pelos antibiotipo G (142 – 10,6%), antibiotipo C (125 – 9,3%), antibiotipo A (900 – 6,7%) e antibiotipo B (32 – 2,4%) conforme figura 2.

Avaliando-se a frequência dos antibiotipos ao longo do tempo verificou-se que em 2010 os antibiotipos B, C e D foram identificados em 29,8%, 30,4% e 25,5%, respectivamente.

A frequência do antibiotipo D foi o que mais aumentou ao longo do período analisado. Em 2010, representava 26 (25,5%), subindo para 53 (66,2%) em 2013 e alcançando 80 (84,2%) em 2023. Por outro lado, o antibiotipo C também teve um declínio, passando de 31 (30,4%) em 2010 para 2 (2%) em 2017 e atingindo 0% em 2020. Por fim, o antibiotipo G manteve-se relativamente constante, com 9 (8,8%) em 2010, 15 (15,8%) em 2014, 7 (10%) em 2019 e 13 (13,6%).

DISCUSSÃO

Este estudo identificou uma frequência maior de MSSA do que de MRSA com tendência de aumento ao longo do tempo. Além disto, verificou-se que a frequência de MRSA extremamente resistentes (antibiotipos A e B) reduziram a partir de 2010.

Um estudo realizado no Cairo relatado por Abouelfetouh (2017), obteve uma prevalência de 47,9% de MRSA, sendo semelhante a média de 47% registrada na América do Norte analisado por Diekema e colaboradores (2019), ressaltando que regiões distintas podem compartilhar os mesmos níveis elevados de MRSA.

Na publicação realizada por Diekema, et al. (2019), foram avaliados 191.460 *S. aureus* obtidos num período de 20 anos. A frequência global de MRSA foi de 77.146 (40,3%), tendo variado de 26,8% na Europa e 47,0% na América do Norte. Uma análise da tendência de resistência a meticilina ao longo do tempo, evidenciou que a proporção de MRSA entre isolados de *S. aureus* aumentou de 33,1% de 1997–2000 para 44,2% em 2005–2008, e então diminuiu para 42,3% de 2009–2012 e 39,0% de 2013–2016. Da mesma forma, ocorreu redução na resistência dos isolados de 51 MRSA a vários outros antimicrobianos entre 2010 e 2015. Nossos dados concordam com os apresentados por Diekeman et al., (2019) com relação à tendência temporal de MRSA.

A Alemanha, em particular, demonstra uma redução contínua nas taxas de MRSA, passando de 16% em 2010 para 10% em 2015, hospitalares representados no trabalho de Walter e colaboradores (2017).

O estudo de Tian, Zhang e Sun (2019) mostra a frequência temporal de *S. aureus*, sendo o período de 1998–2002, com a prevalência de apenas 8,4%, enquanto entre 2013–2017, ela aumentou significativamente para 63%.

O estudo de Ahmed et al (2024), analisou a prevalência e susceptibilidade antimicrobiana de MRSA, antes e depois da pandemia de COVID-19 em um hospital terciário Saudita. Mostra que a prevalência de *S. aureus* durante 2019 foi de 35,5%, dos quais MRSA foi de 44,8%. Durante 2020, a frequência de cepas de *S. aureus* foi de 16%, dos quais MRSA foi de 41,2%. Dados que condiz com o presente trabalho onde em 2019 a frequência anual de MRSA foi de 35,3% e em 2020 de 40,6%.

Neste trabalho, tivemos a prevalência do antibiotípico D, o qual é um MRSA e mostra resistência a outros antimicrobianos (OX, PN, E, CLI e CIP) e sensíveis a três (GN, SXT e RIF). Ahmed et al (2024), analisou o período pré e pós pandemia, comparando a resistência, tendo como resultado: Sensível a -sulfametoxazol-trimetoprim em 2019- 106 (88%) e 2020 70(100%). Já com a Eritromicina, como resultado 28 (24%) em 2019 e 15 (21%) em 2020. Tais dados condizem com o presente estudo.

Schulte & Munson, (2019) avaliaram 309 isolados clínicos de *S. aureus* coletados em Wisconsin. Foi observado resistência a penicilina para 86% dos isolados, a meticilina para 56,8%, a levofloxacina para 25%, clindamicina para 20,5%. Além disto, foi constatado que MRSA apresentaram taxas de resistência mais elevadas para clindamicina, eritromicina e levofloxacina quando comparados aos isolados MSSA. A proporção de MRSA diminuiu continuamente de 16% em 2010 para 10% em 2015.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, com o estudo analisado, observa-se um declínio na proporção de MRSA ao longo dos 14 anos, desse modo, o aumento de MSSA, o que chama a atenção para o acompanhamento dos perfis de resistência e sensibilidade do *S. aureus* nos hospitais. Em relação aos antibiotipos, houve uma frequência alta do antibiotipo D no período de 2010-2023. Os antibiotipos B e C, os quais possuem alta resistência, tiveram um declínio.

REFERENCIAS

- AHMED, O. B. et al. The Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Before and After the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Saudi Hospital. **Cureus**, 24 fev. 2024.
- ALGAMMAL, A. M. et al. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 3255–3265, 2020.
- DIEKEMA, D. J. et al. Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, p. S47–S53, 15 mar. 2019.
- DRYDEN, M. et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infection: Current clinical opinion and practice. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, n. SUPPL. 1, p. 3–30, 2010.
- GUO, Y. et al. **Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**Frontiers Media S.A., , 17 mar. 2020
- NANDHINI, P. et al. **Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Treatment: A Review**. **Antibiotics** MDPI, , 1 maio 2022.
- RATTI, RP; SOUSA, CP ***Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* , v. 2, 2009.
- SCHULTE, R. H.; MUNSON, E. *Staphylococcus aureus* resistance patterns wisconsin: 2018 surveillance of Wisconsin organisms for trends in antimicrobial resistance and epidemiology (swotare) program report. **Clinical Medicine and Research**, v. 17, n. 3–4, p. 72–81, 1 dez. 2019.
- TIAN, L.; ZHANG, Z.; SUN, Z. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: A 20-year surveillance study (1998-2017). **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 1, 28 maio 2019.
- TURNER, N. A. et al. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research**. **Nature Reviews Microbiology**. Nature Publishing Group, , 1 abr. 2019.
- VÁZQUEZ-SÁNCHEZ, D. A. et al. Molecular Epidemiology, Antimicrobial Susceptibility, and Clinical Features of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections over 30 Years in Barcelona, Spain (1990–2019). **Microorganisms**, v. 10, n. 12, 1 dez. 2022
- WALTER, J. et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: An analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 23 fev. 2017.

CAPÍTULO 15

CÂNCER DE BOCA: CIRURGIA MULTIDISCIPLINAR PARA REMOÇÃO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE INVASOR COMPROMETENDO REBORDO ALVEOLAR, OSSO DA MANDÍBULA E NERVO INTRAMANDIBULAR – RELATO DE CASO

Data de submissão: 05/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Júlia Malatesta Pereira

PALAVRAS-CHAVE:
Epidermoide, cirurgia, tratamento multidisciplinar.

Carcinoma
tratamento

não foram detectadas adenomegalias ou nódulos tireoidianos. Ao exame da biópsia, foi diagnosticado Carcinoma de células escamosas bem diferenciadas, invasor, medindo 2,8cm x 1,5cm x 1,2cm. Foi observada invasão óssea em exame complementar de Tomografia Computadorizada da face. A proposta de tratamento cirúrgico foi multidisciplinar, envolvendo equipes de Cirurgia de cabeça e pescoço e Microcirurgia Reparadora.

INTRODUÇÃO

Dentre os tipos de câncer de boca, o tipo histológico mais comumente diagnosticado é o Carcinoma Epidermoide. Avanços têm sido relatados na obtenção de diagnóstico, tratamento e nos conhecimentos sobre a patogênese do câncer bucal, mas a taxa de sobrevida global ainda é considerada baixa. Estuda-se o caso de paciente do gênero feminino, 57 anos, que compareceu ao serviço de Estomatologia com lesão ulcerosa no lado esquerdo da mandíbula. A paciente relatou o aparecimento da lesão em assoalho bucal com crescimento progressivo há 1 mês, associado a dor local e dificuldade de mastigação. Nega ser portadora de doença sistêmica tabagismo e etilismo. À palpação

OBJETIVO

Avaliar a importância da equipe multidisciplinar no tratamento do Carcinoma Epidermoide na região bucal.

MÉTODO

Estudo de caso clínico.

RESULTADOS

A paciente foi submetida a ressecção da tumoração endoral com mandibulectomia do ramo horizontal, esvaziamento cervical níveis I a IV a esquerda, excisão de glândula submandibular e fixação dos cotos mandibulares com placa de titânio. No que tange a cirurgia de reconstrução da mandíbula, foi realizado o transplante ósseo vascularizado, com retalho microcirúrgico de fibula, por meio do enxerto de pele, reconstrução do sulco gengival e labial. Além disso, após cirurgia foi indicado 30 sessões de radioterapia devido a evidência de invasão neural e 30 sessões de Laserterapia Profilática e Terapêutica para Mucosite induzida por Radioterapia.

CONCLUSÃO

O tratamento multidisciplinar para carcinoma epidermoide envolve a necessidade de cirurgias de grande porte, com a necessidade de equipe multidisciplinar para recuperação, acompanhamento, reabilitação e mitigação dos danos gerados. No caso relatado, foi confirmado a neoplasia maligna de gengiva localizada no rebordo alveolar com invasão óssea, comprometimento do nervo intramandibular, sem invasão linfática e vascular, classificado como pT4N0M0. Paciente atualmente encontra-se livre de neoplasias, segue em acompanhamento com oncologista e realiza TCs periódicas.

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 Cândido 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 Patogeno-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 Universiade 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 Senso 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

- Adultos 17, 21, 22, 32, 39, 41, 44
Antimicrobianos 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 153, 154, 156, 159
Atividade rural 105, 109, 110
Avanços tecnológicos 62, 69, 73

C

- Carcinoma epidermoide 161, 162
Cirurgia 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 161, 162
Cirurgia bariátrica 63, 65, 70, 74, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151
Cirurgia metabólica 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 131, 132, 144, 145

D

- Diabetes mellitus 36, 49, 50, 51, 52, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 73, 74, 128, 142
Diabetes mellitus tipo 2 59, 60, 62, 63, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 73, 74, 128, 142
Diabetic retinopathy 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61
Doença 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 50, 59, 62, 66, 67, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 96, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 129, 132, 142, 146, 161

E

- Educação em saúde 105, 112
Elderly 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
Embriotoxicidade 114, 115, 117, 119, 121, 125
Enterococcus 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10
Esclerose múltipla 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 35

F

- Fibrose pulmonar idiopática 75, 76, 78, 80, 82

I

- Indicadores de morbimortalidade 2
Infecção hospitalar 2, 15

M

Metabolismo 65, 66, 67, 68, 72, 74, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 163

Microbiota gastrointestinal 127, 128, 129, 130, 133, 135, 137, 140, 141, 142, 143, 146, 148, 150, 151

MRSA 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160

N

Natalizumabe 20, 22, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Neonatal 13, 14, 15, 18, 19

O

Obesidade 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 73, 128, 129, 132, 133, 134, 138, 141, 142, 145, 146, 147, 151

R

Remissão glicêmica 62, 72, 73

Resistência 4, 5, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 65, 66, 67, 68, 71, 116, 117, 127, 131, 132, 133, 135, 137, 141, 145, 146, 148, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160

Resistência a antimicrobianos 12, 13, 14, 153

S

Serratia 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19

Staphylococcus aureus 10, 153, 154, 155, 160

T

Toxoplasma gondii 114, 115, 116, 125, 126

Transtorno mental 39

Tratamento 2, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 36, 37, 38, 40, 41, 44, 46, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 85, 86, 96, 101, 114, 115, 116, 117, 118, 124, 125, 128, 135, 138, 141, 148, 151, 161, 162

Tratamento alternativo 114, 115, 125

Tratamento multidisciplinar 161, 162

Tricotilomania 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46

Trypanosoma cruzi 104, 105

Z

Zebrafish 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126

A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 2

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- ⬇️ www.facebook.com/atenaeditora.com.br



A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 2

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br