

**Benedito Rodrigues da Silva Neto**  
(Organizador)

# **A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 3**

**Atena**  
Editora  
Ano 2025

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

# A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 3

Atena  
Editora  
Ano 2025

**Editora chefe**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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**

- Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª 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  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade Federal de Itajubá  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## A medicina como ciência de diagnóstico e cuidado com a saúde 3

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

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
M489	<p>A medicina como ciência de diagnóstico e cuidado com a saúde 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.</p> <p>Formato: PDF  Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  Modo de acesso: World Wide Web  Inclui bibliografia  ISBN 978-65-258-3332-3  DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.323252404">https://doi.org/10.22533/at.ed.323252404</a></p> <p>1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 610</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

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

## DECLARAÇÃO 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.

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 conseqüentemente cuidado da saúde da população.

Tenham todos uma excelente leitura!


Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto



**CAPÍTULO 1..... 1**

DENSIDADE DE INCIDENCIA DE PATÓGENOS GRAM-POSITIVOS, PERTENCENTES AO GRUPO “ESKAPE” EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL


Mariana Corturato Pontel  
Felipe Crepaldi Duarte  
Mateus da Silva Souza  
Maria Fernanda Astun Dionísio  
Aline Aparecida Bartiniski  
Julia Franco Mariano  
Elisangela de Fátima Gobo Viotto  
Mariana Eches Urbaneja Gasparotti  
Alexandre Casonatto  
Tiago Danelli  
Jaqueline Dario Capobianco  
Márcia Regina Eches Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524041>

**CAPÍTULO 2 ..... 10**

AVALIAÇÃO DA NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE: EMBRIOTOXICIDADE EM ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

Gabrielly dos Santos Alves  
Vanessa Bridi  
Débora Pereira Gomes do Prado  
Marillia Lima Costa  
Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira  
Mônica Rodrigues Ferreira Machado  
Hanstter Hallison Alves Rezende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524042>

**CAPÍTULO 3 ..... 19**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM CRISE FEBRIL EM UM HOSPITAL PARTICULAR NO SUL DE SANTA CATARINA

João Pedro Viapiana Paviani  
Leonardo Pizzolotto Ferreira  
Giselle Guarezi Martins  
Vito Longaretti Miraglia


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524043>

**CAPÍTULO 4 .....26**

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS

Ana Beatriz Vedana  
Ana Paula Correia Farage  
Danielle Caroline Miranda Cavalcante  
Daniela Fernandes Vial  
Amanda Balbinot Benevides


Danieli Takemura Celloni  
 Emilli Pietra Jardimi  
 Pâmela Tainá Barbosa Bezerra  
 Elber Rogério Jucá Ceccon da Silva  
 Anekele Fernandes Ceccon Jucá  
 Isabela Ceni de Oliveira  
 João Vitor Silva de Marco  
 Andreлина Lúcia de Paiva  
 Anna Luiza Dinon  
 Moisés Ceobaniuc Batista de Oliveira  
 Vinicius Nava de Sales

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524044>

**CAPÍTULO 5 .....35**

**MAPEAMENTO DE TECNOLOGIAS BRASILEIRAS PARA A PROMOÇÃO DO AUTOCUIDADO DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**


João Carlos Sedraz Silva Filho  
 Rosana Alves de Melo  
 Karen Ruggeri Saad  
 João Carlos Sedraz Silva  
 Tino Lucas Valença Fernandes  
 Lara Sibelly Ribeiro Coqueiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524045>

**CAPÍTULO 6 .....48**

**CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DE *ENTEROBACTEREALES* MULTIRESISTENTES A ANTIMICROBIANOS DE NEONATOS DE UM HOSPITAL NA ZONA NOROESTE DO PARANÁ**

Luana Vilella de Freitas  
 Jaqueline Dario Capobiango  
 Thaliny Leal Specian Sestak  
 Mariana Eches Urbaneja Gasparotti  
 Deisy Mara Lima de Oliveira Aurora  
 Stefani Lino Cardim  
 Alanis Cassamassimo Cardoso  
 Maria Júlia Moreira Onça  
 Edvaldo Rodrigues de Oliveira Júnior  
 Julia da Silva Pimenta  
 Eliana Carolina Vespero  
 Márcia Regina Eches Perugini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524046>

**CAPÍTULO 7 .....63**

**CORRELAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Irla Alves de Abreu  
 Márcia Sousa Santos


Kelly Cristina Moraes Silva  
 Leula Campos Silva  
 Jacqueline Martins Cantanhede  
 Laiane Cristina dos Santos Ribeiro Coelho  
 Layane Santos Sousa  
 Sergiana Moraes de Oliveira de Brito  
 Lis Ferreira Barbosa  
 Luzinete Araujo Nepumoceno  
 Jordeilson Luís Araújo Silva  
 Erika Joseth Nogueira da Cruz Fonseca  
 Ione Rocha Neves  
 Letícia do Perpétuo Socorro Alves Moraes  
 Isnayara da Rocha de Alencar  
 Monyka Brito Lima dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524047>

**CAPÍTULO 8 .....85**

**APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**


Jaqueline Borges Costa  
 Maria Eduarda Moreira Reis  
 Rubiany Rodrigues da Silva  
 Filipe Claudino Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524048>

**CAPÍTULO 9 .....88**

**O IMPACTO DO DEFIBROTIDE NA SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL NO PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**


Mírian Cezar Mendes  
 Carla Monique Lopes Mourão  
 Francisco Ricael Alexandre

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3232524049>

**CAPÍTULO 10 ..... 100**

**AVALIAÇÃO DA EMBRIOTOXICIDADE EM ZEBRAFISH COM O TRATAMENTO DE PIRIMETAMINA E SULFADIAZINA, FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE**

Josemar Ferreira Guedes Neto  
 Vanessa Bridi  
 Débora Pereira Gomes do Prado  
 Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira  
 Mônica Rodrigues Ferreira Machado  
 Hanstter Hallison Alves Rezende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240410>


**CAPÍTULO 11 ..... 113****AVALIAÇÃO, INTERVENÇÃO E QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR DE FAMÍLIA COM CRIANÇA COM PARALISIA CEREBRAL – ESTUDO DE CASO**

Ana Rita Reis Pádua

José Joaquim Marques Alvarelhão

Marco André Soares Gama


Andreia Sofia Teixeira Soares da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240411>**CAPÍTULO 12..... 129****PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA INFECCIOSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Gabriela Azevedo Nicodemos da Cruz

Aline Cunha Crisóstomo

Maria Elisa Vieira Da Cunha Ramos Miterhof

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240412>**CAPÍTULO 13..... 143****EFICÁCIA DOS RECURSOS FISIOTERAPÊUTICOS NOS DESFECHOS DOR E FUNCIONALIDADE APÓS DISCECTOMIA ENDOSCÓPICA LOMBAR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Meyrian Luana Teles de Souza Luz Soares

Maysa Fernanda Rodrigues dos Santos


Maria Eduarda Souza Ferreira

Camila Emanuele Ferreira Rocha

Isabel da Silva Pereira

Lucas Sued Azevedo Santos

Eduardo Caraciolo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240413>**CAPÍTULO 14..... 152****PREVENÇÃO AO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**

Léa Jenifer Souza Cordeiro

Daniel dos Santos Almeida

Mariana de Souza Oliveira

Sarah Gomes de Sousa

Beatriz Cansanção Maranhão

Gabriel Barrosos Cunha

Iago Santos Rodrigues

Nataly dos Santos Borges

Bruna Cansanção Maranhão

Nelson Tenório Costa

Laura Almeida de Araújo

Lucas Victor da Silva Alves


André Bento Horst

José Fabrício Luís da Silva

Natália Santos dos Anjos

Williana Amorim Loiola


Keliny Cristine Camilo Santana  
 Mirela Rocha Pinto  
 Gustavo dos Santos Silva  
 Felipe de Azevedo Correa Assumpção  
 Júlia Bomfim de Oliveira  
 Karla Karoline de Araújo Vilela Borges  
 Lucas de Miranda Penha Holanda  
 João Vitor Gonçalves dos Santos  
 Gabriela Queiroz de Oliveira Rocha  
 Tailyne de Lima Lins  
 Danielle Lucila Fernandes de Araujo  
 José Romário de Souza Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240414>

**CAPÍTULO 15..... 167**

ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS ECOCARDIAGRÁFICOS DE FUNÇÃO VENTRICULAR DE DIREITA E O ACOPLAMENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, SEUS SINAIS E SINTOMAS

Suzana Santos Ryu  
 Carolina Hamilton Miranda  
 Filipe Ozório  
 Hélder Jorge de Andrade Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.32325240415>

**SOBRE O ORGANIZADOR..... 180**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 182**

# CAPÍTULO 1

## DENSIDADE DE INCIDENCIA DE PATÓGENOS GRAM-POSITIVOS, PERTENCENTES AO GRUPO “ESKAPE” EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

*Data de submissão: 02/03/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **Mariana Corturato Pontel**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/8722548129222800>

### **Felipe Crepaldi Duarte**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

### **Mateus da Silva Souza**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<https://lattes.cnpq.br/3654589785026819>

### **Maria Fernanda Astun Dionísio**

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

### **Aline Aparecida Bartiniski**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/6525018080738771>

### **Julia Franco Mariano**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/9794509208238222>

### **Elisangela de Fátima Gobo Viotto**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/2249934461034827>

### **Mariana Eches Urbaneja Gasparotti**

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

### **Alexandre Casonatto**

Hospital Universitário da Universidade  
Estadual de Londrina  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/1532749369617863>

### **Tiago Danelli**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4587719358362310>

**Jaqueline Dario Capobiango**

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Pediatria  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

**Márcia Regina Eches Perugini**

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

**RESUMO:** Os principais patógenos associados às infecções relacionadas a assistência a saúde, que possuem grande arsenal de resistência e virulência, são chamados de patógenos “ESKAPE”, que inclui *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* Aliado a isso, há tendência de crescimento na taxa de resistência aos antibióticos, especialmente nos isolados de *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE) e bactérias gram- negativas com resistência aos carbapenêmicos. As infecções secundárias de origem bacteriana relacionada à COVID-19 desempenham um papel crucial na morbimortalidade dos pacientes. Diante de uma situação caótica, e de incertezas houve aumento na ocorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos, gerando impacto negativo na propagação da resistência antimicrobiana. O presente estudo teve por objetivo determinar a densidade incidência de colonização de *Enterococcus spp.* e *S. aureus* em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, no período pré (julho de 2018 a março de 2020) e pandêmico (abril de 2020 a julho de 2021). Foram incluídas, no estudo, resultados de culturas, provenientes de materiais clínicos diversos, para investigação de colonização por microrganismos do grupo ESKAPE. Os resultados das culturas foram obtidos do banco de dados do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®, do Laboratório de Análises Clínicas (LAC/HU). Foram admitidos 11.041 nas Unidades de Terapia Intensiva no período, correspondentes a 47.506 pacientes/dia, sendo 12.675 do período pré-pandemia e 34.831 do período da pandemia. Foram identificados 9.026 patógenos do grupo ESKAPE em todo período, dos quais 186 (2%) foram classificados como VRE e 458 (5%) como MRSA. Verificou-se que, para VRE, a densidade de incidência média variou de 2,3/1.000 pacientes-dia no período pré-pandemia para 3,9/1.000 pacientes-dia no período pandêmico. Por outro lado, para MRSA a densidade de incidência média, do período pré-pandemia, de 4,8/1.000 pacientes-dia variou negativamente para 3,5/1.000 pacientes-dia durante a pandemia. Os resultados obtidos demonstram que a pandemia COVID-19 teve impacto na frequência de cocos gram-positivos multirresistentes nas UTIs do HU-UJEL, uma vez que ocorreu um aumento na densidade de incidência de infecções por VRE e uma redução nos números de MRSA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Patógenos multirresistentes; Antimicrobianos; ESKAPE; *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus aureus*.

# INCIDENCE DENSITY OF GRAM-POSITIVE PATHOGENS BELONGING TO THE “ESKAPE” GROUP IN INTENSIVE CARE UNITS OF A UNIVERSITY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

**ABSTRACT:** The main pathogens associated with healthcare-associated infections, which have a large arsenal of resistance and virulence, are the so-called “ESKAPE” pathogens, which include *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.* In addition, there is a trend of increasing antibiotic resistance rate, especially in isolates of *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (VRE) and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Secondary infections of bacterial origin related to COVID-19 play a crucial role in the morbidity and mortality of patients. Faced with a chaotic and uncertain situation, there has been an increase in the occurrence of indiscriminate use of antimicrobials, generating a negative impact on the spread of antimicrobial resistance. The present study aimed to determine the incidence density of colonization by *Enterococcus spp.* and *S. aureus* in patients admitted to Intensive Care Units, in the pre-pandemic period (July 2018 to March 2020) and during the pandemic (April 2020 to July 2021). The study included culture results from several clinical materials to investigate colonization by microorganisms from the ESKAPE group. Culture results were obtained from the AGTA Health Information System database, LABHOS® module, of the Clinical Analysis Laboratory (LAC/HU). A total of 11,041 patients were admitted to Intensive Care Units during the period, corresponding to 47,506 patient-days, 12,675 from the pre-pandemic period and 34,831 from the pandemic period. A total of 9,026 pathogens from the ESKAPE group were identified during the period, of which 186 (2%) were classified as VRE and 458 (5%) as MRSA. It was found that, for VRE, the mean incidence density varied from 2.3/1,000 patient-days in the pre-pandemic period to 3.9/1,000 patient-days in the pandemic period. On the other hand, for MRSA, the mean incidence density, from the pre-pandemic period, of 4.8/1,000 patient-days varied negatively to 3.5/1,000 patient-days during the pandemic. The results obtained demonstrate that the COVID-19 pandemic had an impact on the frequency of multidrug-resistant gram-positive cocci in the ICUs of HU-UEL, since there was an increase in the incidence density of VRE infections and a reduction in the numbers of MRSA.

**KEYWORDS:** Multidrug-resistant pathogens; Antimicrobials; ESKAPE; *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus aureus*.

## INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos medicamentos pode ser compreendida como um grave problema de saúde pública, estando associada a altas taxas de morbimortalidade (Santos, 2004). Neste cenário, os principais patógenos associados às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), possuindo uma gama de mecanismos de virulência e resistência, gerando ainda mais dificuldade na escolha terapêutica a ser empregada, são os chamados de patógenos do grupo “ESKAPE”, que inclui os microrganismos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (Boucher *et al.* 2009).



Embora tais patógenos não possuam mecanismos de resistência em comum, contém capacidade similar de “escaparem” dos efeitos do tratamento antimicrobiano, seja pela aquisição, e expressão, de genes de resistência e virulência (Rice, 2010).

Aliado a isso, a taxa de resistência aos antimicrobianos vem crescendo, de maneira alarmante, entre as espécies pertencentes ao grupo “ESKAPE” (Nordmann *et al.*, 2012). Tal ocorrência afeta, especialmente, três espécies: *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Enterococcus* (VRE) e bactérias gram-negativas com resistência aos carbapenêmicos, tais como – *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Silva, 2016; Macedo *et al.*, 2014).

Com o advento da pandemia de COVID-19, as condições para disseminação desses patógenos foram incrementadas. Outro ponto relevante, é o maior risco a que o paciente em cuidados críticos está submetido, seja pelo uso de dispositivos invasivos ou pelo maior risco de colonização por microrganismos do ambiente hospitalar. Sabe-se que pacientes positivos para o coronavírus, frequentemente, necessitam de internação prolongada, utilização de procedimentos invasivos, como a intubação orotraqueal, cateter venoso central, sonda vesical de demora, entre outros. Tais dispositivos aumentam as portas de entrada para o surgimento de infecções, além de servirem como possíveis reservatórios de microrganismos que possam se alojar nos fômites (Lima *et al.*, 2022).

Infecções bacterianas, conjuntas com à COVID-19, como pneumonia, Infecção do Trato Urinário (ITU) ou de Infecção de Corrente Canguínea (ICS), além de desempenharem um papel crucial na morbimortalidade dos pacientes, aumentam, de forma substancial, o período de internação, elevando os custos para o sistema de saúde e gerando preocupação epidemiológica quanto a dispersão de possíveis microrganismos multirresistentes (Pournajaf *et al.*, 2014).

Diante de uma situação caótica, com mais dúvidas do que certezas, o uso de agentes antimicrobianos, muitas vezes, foi empregado de forma equivocada, por vezes, com recomendações vigentes contradizendo tal emprego. Contrárias vigentes. O aumento do consumo desses agentes gera efeitos adversos para a saúde de pacientes, muitas vezes já debilitados, e aumenta a frequência e dispersão de mecanismo de resistência, aumentando os custos para o sistema de saúde, de forma geral, aumentando o número de mortes e inutilizando antimicrobianos (CDC, 2019; Patel *et al.*, 2021).

Segundo Adebisi e colaboradores (2021) pacientes em vigência de infecções virais podem ter o quadro agravado quando co-infectados com afecções bacterianas. Diante desse fato, o presente estudo teve por objetivo determinar a densidade incidência de colonização de *Enterococcus* spp. e *S. aureus* em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), no período pré e pandemia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Nesse estudo retrospectivo, transversal, observacional de culturas provenientes de pacientes internados em UTI de um hospital terciário da rede pública do sul do Brasil, no período pré-pandemia (julho de 2018 a março de 2020) e durante a pandemia (abril de 2020 a julho de 2021), foram avaliadas culturas de material clínico geral para investigação de colonização por microrganismos pertencentes ao grupo ESKAPE, com enfoque em MRSA e VRE.

Os resultados das culturas foram obtidos através de busca ativa no banco de dados do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®, do Laboratório de Análises Clínicas (LAC/HU).

Os microrganismos foram identificados previamente por metodologia padronizada manual (Jorgensen *et al.*, 2015) e a sensibilidade aos antimicrobianos foi avaliada de acordo com os padrões descritos no documento *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI - 2020).

A densidade de incidência de colonização por 1000 pacientes-dia foi obtida pela razão entre o número de casos novos e o número de pacientes/dia que estiveram internados nestas unidades, no mesmo período, multiplicando-se por 1.000.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 43013315.8.0000.5231.

## RESULTADOS

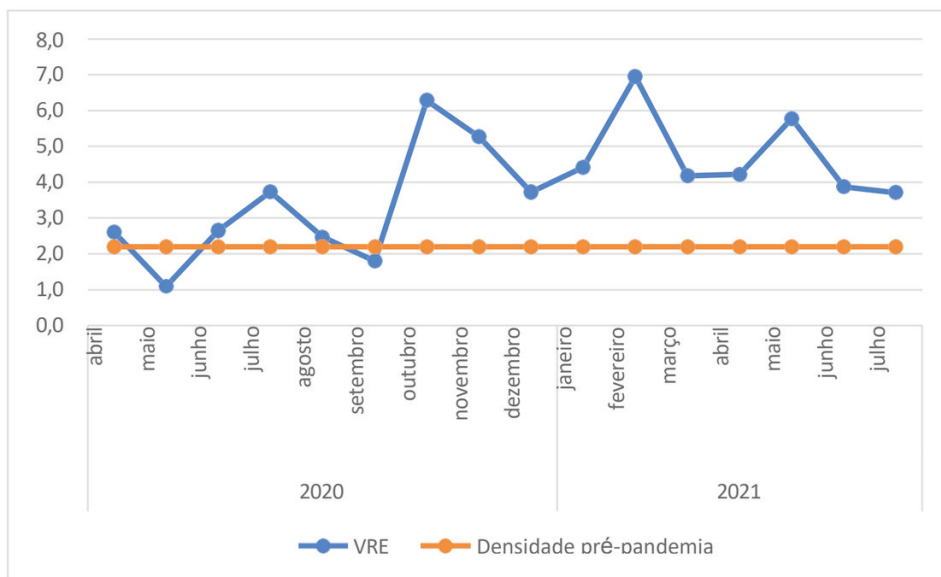
Ao longo de todo período ocorreram 11.041 admissões nas UTIs, correspondendo a 47.506 pacientes/dia, sendo 12.675 do período pré- pandemia e 34.831 do período da pandemia. Foram identificados 9.026 patógenos do grupo ESKAPE, obtidos de materiais clínicos diversos, de pacientes internados nas UTI's no período de estudo. Dentre as amostras, 186 (2%) eram de *Enterococcus* spp. 458 (5%) e de *S. aureus*, dos quais 435 (95%) amostras foram coletadas de material clínico. Ainda, foram identificados 461 (39%) *K. pneumoniae*, 3400 (38%) *A. baumannii*, 1090 (12%) *P. aeruginosa* e 31 (4%) *Enterobacter* spp.

Foram incluídos, no estudo, apenas a primeira amostra identificada de cada paciente para que fosse feito o cálculo da densidade de Incidência. Entre 435 amostras de MRSA e das 458 de *E. faecium*, apenas 180 culturas foram consideradas como casos novos e 198 culturas foram classificadas como VRE.

Comparando-se a densidade de Incidência, por 1.000 pacientes-dia, dos microrganismos gram-positivos durante o período da pandemia de COVID-19 com o período pré-pandemia, observou-se que: no período pré-pandemia o valor da densidade de incidência média era de 2,3 VRE/1.000 pacientes-dia. Durante a pandemia tal número aumentou para 3,9 VRE/1.000 pacientes-dia, tendo variado de 1,1 em maio de 2020 para 6,9/1.000 pacientes-dia em fevereiro de 2021 (figura 1)

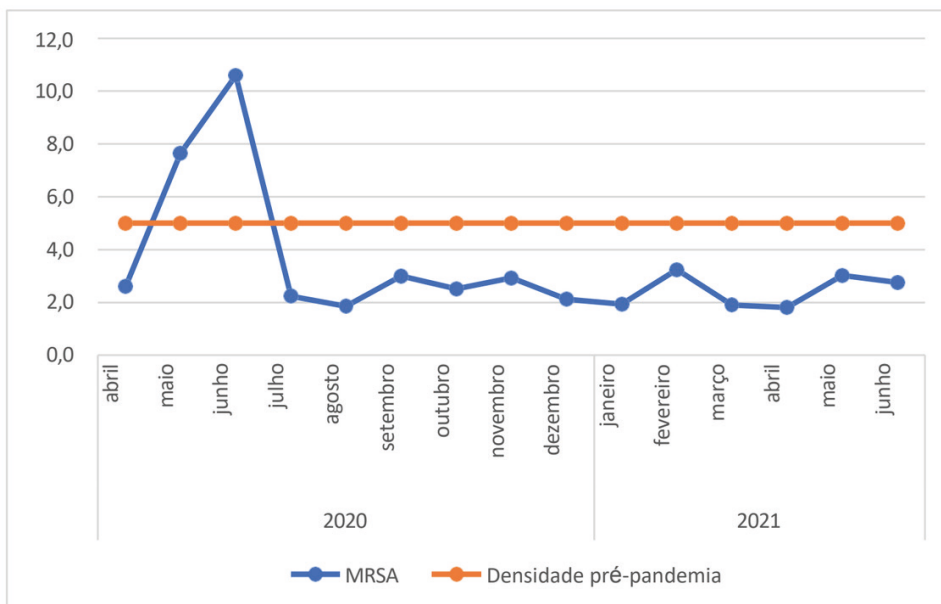
Com relação aos MRSA, no período pré-pandemia, o valor da densidade de incidência média era de 4,8/1.000 pacientes-dia. Em contrapartida, no período da pandemia, a densidade de incidência foi de 3,5/1.000 pacientes- dia, tendo variado de 10,6 em junho

de 2020 a 1,9 MRSA/1.000 pacientes- dia em julho de 2021 (figura 2).



**Figura 1** – Densidade de incidência de colonização por *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE) por 1.000 pacientes/dia, em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital terciário da região sul do Brasil, entre os anos 2020 e 2021.

Legenda: Vancomycin Resistant Enterococcus – VRE;



**Figura 2** – Densidade de incidência de colonização por *Methicillin Resistant S. aureus* (MRSA) por 1.000 pacientes/dia, em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital terciário da região sul do Brasil, entre os anos 2020 e 2021.

Legenda: *Methicillin Resistant S. aureus* – MRSA.

## DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou uma elevada frequência de colonização de pacientes internados em UTI por patógenos do grupo ESKAPE. Dos microrganismos gram-positivos, em enfoque neste estudo, houve tendência de aumento na densidade de incidência apenas para VRE, cujo valor quase dobrou do período pré pandemia para o período pandemia.

Uma provável justificativa para esse aumento seria que: durante a pandemia de COVID-19 a utilização, em larga escala, de antimicrobianos pode ter sido responsável pelo aumento da resistência antimicrobiana. Além disso, COVID-19 e resistência antimicrobiana podem impactar um ao outro, pois pode haver um impulso clínico na utilização dos agentes antimicrobianos em pacientes com COVID-19, gravemente enfermos, na vigência de um de tratamento específico ausente (Mesquita *et al.*, 2022).

Diante do aumento da frequência de VRE em UTI's, é imprescindível a identificação precoce desse microrganismo, através das técnicas microbiológicas e dos serviços de vigilância em instituições de saúde para iniciar os devidos protocolos de prevenção, como isolamento desses pacientes, bem como orientações a cerca do tratamento adequado (Rodrigues *et al.*, 2022).

Em contrapartida, houve uma diminuição da densidade de incidência dos patógenos MRSA, cujo número de culturas aumentou de um período para o outro, porém foi desproporcional para o aumento de pacientes internados e a quantidade de pacientes/dia durante a pandemia de COVID-19. Sendo assim, para esse patógeno, a pressão seletiva não parece ter tido impacto importante, não havendo modificações nas escolhas de terapia empírica (Mesquita *et al.*, 2022).

Esse fato pode ser explicado por uma melhor adesão das medidas de prevenção e controle das infecções durante a pandemia de COVID19, como por exemplo, a lavagem de mãos e a desinfecção de rotina, com clorexidina, dos pacientes nas UTI's (Wee *et al.*, 2021).

Outro provável fator de redução da incidência de infecções por MRSA seria o uso de culturas de vigilância ativa (*Active Surveillance Cultures* - ASC), que representa a triagem dos pacientes no momento da internação hospitalar para identificar os portadores de MRSA, seguido de exames periódicos para identificar os pacientes que adquirem MRSA durante a internação (Alvarez *et al.*, 2010).

As políticas institucionais que visam o melhor controle da utilização de antimicrobianos durante a internação hospitalar de um paciente são de extrema importância, e devem ser, rigorosamente, cumpridas, pois, com elas, além de diminuir os custos efetivos durante a internação e uma possível disseminação de resistência bacteriana, o desfecho negativo mais preocupante, o aumento de mortalidade, pode ser prevenido (Mesquita *et al.*, 2022).

Sugere-se que medidas de maior controle de antibióticos sejam instituídas nos ambientes promotores de saúde, e que as instituições façam registros precisos dos impactos no perfil dos patógenos que causam infecções dentro dos serviços. Dessa forma, haverá uma maior adesão e um monitoramento mais eficaz das ações de prevenção e

controle de agravos as infecções (Mesquita *et al.*, 2022).

Em conclusão, a densidade de incidência de colonização por VRE era baixa no início do período avaliado, mas aumentou gradativamente, com flutuações, ao longo do período pós pandemia estudado. Ainda, houve uma diminuição significativa da densidade de incidência de colonização por MRSA. Além disso, deve-se atentar ao monitoramento contínuo das Unidades de Terapia Intensiva para a identificação de microrganismos e realização de medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas a assistência a saúde.

## REFERÊNCIAS

ADEBISI, Y. A. et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, v. 14, p. 117863372110338, 31 jan. 2021.

ALVAREZ, Carlos, Labarca, Jaime e Salles, Mauro. Prevention strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases [online]**. 2010, v. 14, suppl 2, pp. 107-108. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000800006>>. Epub 05 Jan 2011. Acesso em: 18 sep. 2022.

BOUCHER, H. W. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2009.

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 1, p. 1–113, 2019.

JORGENSEN, J. H. et al. Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition. 11. ed. Washington: American Society of Microbiology, 2015.

LIMA, C. A. L. de O. .; MOREIRA, A. L. G. .; MESQUITA, R. F. .; LIMA, L. V. A. .; AQUINO, B. P. .; MEDEIROS, M. S. . Clinical outcome of patients colonized and infected by multidrug-resistant bacteria in a private hospital in Fortaleza/Ceará, in 2021. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. e58611226032, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.26032.

MACEDO, C. F. C. E. et al. **149 2014**. Bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos: análise de 79 casos de uma Unidade de Terapia Intensiva de adulto. **Anais...Umuarama - PR**: 2014.

MESQUITA, R. F. .; LIMA, C. A. L. de O. .; LIMA, L. V. A. .; AQUINO, B. P. .; MEDEIROS, M. S. . Rational use of antimicrobials and impact on the microbiological resistance profile in times of pandemic by Covid-19. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e58211125382, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25382. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25382>. Acesso em: 19 sep. 2022.

NORDMANN, P. et al. Identification and screening of carbapenemase- producing Enterobacteriaceae. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 5, p. 432–438, 2012.

PATEL, P. R. et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Central Line-Associated Bloodstream Infections during the Early Months of 2020, National Healthcare Safety Network. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, 2021.

POURNAJAF, A. et al. PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their antibiotic resistance profiles. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 1067, p. S293–S297, 2014. RICE, L. Progress and Challenges in Implementing the Research on ESKAPE Pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 7-10, 2010.

RODRIGUES, J.L.N; MARTINS, R.M; SENA, M.I.E.D.O; REIS, H.P.L.C; SOUZA, M.D; AMARAL, G.P; FRAGOSO, L.V.C; GIRÃO, E.S; ARAÚJO, R.M.O.D; SANTOS, B.G.R; SOUSA, P.C.P. Identificação de bactérias multirresistentes em série histórica de 2017 a 2021 em um hospital universitário. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Volume 26, Supplement 1, 2022,101945, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101945>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021004141>>. Acesso em: 19 sep. 2022.

SANTOS, N. S. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. v. 13, p. 64–70, 2004.

SILVA, D. M. DA. **Perfil de susceptibilidade e prevalência de bactérias do grupo ESKAPE em um hospital público do Distrito Federal**. [s.l.] UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CEILÂNDIA, 2016.

WEE LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, Toh HX, Jin P, Zhang J, Wee EGL, Ong SJM, Lee GLX, Wang AE, How MKB, Tan KY, Lee LC, Phoon PC, Yang Y, Aung MK, Sim XYJ, Venkatachalam I, Ling ML. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. **Am J Infect Control**. 2021 Apr;49

# AVALIAÇÃO DA NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE: EMBRIOTOXICIDADE EM ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

Data de submissão: 03/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

### **Gabrielly dos Santos Alves**

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.  
Jataí – GO  
<http://lattes.cnpq.br/6062292616244554>

### **Vanessa Bridi**

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

### **Débora Pereira Gomes do Prado**

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.  
Jataí – GO  
<http://lattes.cnpq.br/1564090371585374>

### **Marillia Lima Costa**

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.  
Jataí – GO  
<http://lattes.cnpq.br/8086940135787765>

### **Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira**

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

### **Mônica Rodrigues Ferreira Machado**

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Biociências, Curso de Ciências Biológicas.  
Jataí – GO  
<http://lattes.cnpq.br/7962178263544668>

### **Hanstter Hallison Alves Rezende**

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

**RESUMO:** A toxoplasmose é uma infecção parasitária mundial, causada pelo parasito *Toxoplasma gondii*. Quando associado ao sistema nervoso central, é denominado neurotoxoplasmose (NTX). Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento são a Pirimetamina e a Sulfadiazina, porém pesquisas mostram que a Nitazoxanida (NTZ) apresenta resultados promissores para o tratamento da infecção tanto em sua fase aguda quanto em sua fase crônica. O trabalho teve como objetivo, por meio de revisão bibliográfica da literatura, fazer um levantamento da avaliação da toxicidade da Nitazoxanida, droga utilizada como tratamento alternativo da neurotoxoplasmose, visando buscar ensaios *in vivo*, principalmente em Zebrafish. Trata-se de um trabalho de revisão de literatura sendo realizadas leituras de artigos científicos, que foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS. Foram encontrados seis artigos relacionados à temática desejada e

no fim foram utilizados três destes. Entretanto, não há uma grande variedade de estudos da toxicidade deste fármaco, sendo assim, é de extrema importância para a saúde pública, a análise toxicológica deste medicamento, podendo ser uma forma alternativa eficaz de tratamento para o quadro de neurotoxoplasmose.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Toxoplasma gondii*; Neurotoxoplasmose; Nitazoxanida; Tratamento

## EVALUATION OF NITAZOXANIDE IN THE TREATMENT OF NEUROTOXOPLASMOSIS: EMBRYOTOXICITY IN ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

**ABSTRACT:** Toxoplasmosis is a worldwide parasitic infection caused by the parasite *Toxoplasma gondii*. When associated with the central nervous system, it is called neurotoxoplasmosis (NTX). The drugs currently used for treatment are Pyrimethamine and Sulfadiazine, but research has shown that Nitazoxanide (NTZ) shows promising results for treating the infection in both its acute and chronic phases. The aim of this study was, by means of a literature review, to assess the toxicity of Nitazoxanide, a drug used as an alternative treatment for neurotoxoplasmosis, with a view to seeking in vivo tests, mainly on Zebrafish. This is a literature review and scientific articles were read and searched on the PubMed, SciELO and LILACS platforms. Six articles related to the desired theme were found and three of these were used in the end. However, there is not a great variety of studies on the toxicity of this drug, so it is extremely important for public health to carry out a toxicological analysis of this medication, which could be an effective alternative form of treatment for neurotoxoplasmosis.

**KEYWORDS:** *Toxoplasma gondii*; Neurotoxoplasmosis; Nitazoxanide; Treatment.

## INTRODUÇÃO

A Toxoplasmose é uma infecção cosmopolita parasitária que afeta milhões de pessoas no mundo, sendo causada pelo parasito *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório, que pode infectar uma ampla variedade de mamíferos e aves, incluindo o homem. A habilidade de infectar animais ajuda na propagação e permanência do parasito no meio ambiente (Dubey, 2010 apud Prad *et al.*, 2011).

O gato e outros felídeos são os principais vetores deste parasito, sendo os únicos hospedeiros definitivos. Estes animais liberam em suas fezes oocistos não esporulados, no solo estes oocistos passam pelo processo de esporulação, tornando-se infectante ao homem e aos animais (Acha e Szyfres, 2003 apud Prado *et al.*, 2011).

O ciclo biológico deste parasito é heteroxeno e possui duas fases distintas: fase assexuada e fase coccidiana (sexuada). A fase assexuada ocorre nos hospedeiros intermediários (homem, aves, etc), após a ingestão do parasito este invadirá vários tipos de célula do organismo, formando um vacúolo parasitóforo onde sofrerão divisões sucessivas por endodiogenia. A fase coccidiana (sexuada) ocorre nas células epiteliais do intestino delgado de felídeos, onde haverá a formação de merontes, que se diferem em microgametas (masculinos) e macrogametas (femininos), ocorrendo a reprodução sexuada (Neves *et al.*, 2005).



Os seres humanos podem adquirir a infecção através da ingestão de oocistos presentes nos alimentos ou água contaminada, através da ingestão de carne crua ou malcozida contaminada, transfusão de sangue, transplante de órgãos e também pode haver casos congênitos e transplacentários. O contato com jardins, caixas de areia, latas de lixo, moscas, baratas e minhocas contaminadas também causam infecção (Neves *et al.*, 2005).

Em gestantes, este agente pode ocasionar aborto espontâneo, nascimento prematuro, morte neonatal, ou sequelas severas no feto. A incidência da infecção congênita é baixa quando a gestante adquire a toxoplasmose durante o primeiro trimestre e aumenta nos últimos dois trimestres. A infecção no início da gestação tende a levar ao aborto ou sequelas severas, já a infecção tardia leva a sequelas relativamente menos severas (Amendoeira e Camillocoura, 2010).

Em certos tecidos, como músculos, cérebro e olhos, os taquizoítos podem se transformar em bradizoítos e formar cistos teciduais, sendo este uma forma de persistência do parasito. Os sintomas clínicos da toxoplasmose variam dependendo da resposta imune do hospedeiro e da localização dos cistos teciduais. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção muitas vezes é assintomática ou causa sintomas leves semelhantes aos da gripe (Prado *et al.*, 2011).

A forma mais grave da infecção é encontrada em crianças recém-nascidas, e é caracterizada por encefalite, icterícia, urticária e hepatomegalia. Apresenta também caso grave de evolução em indivíduos imunossuprimidos, entre eles estão os receptores de órgãos, indivíduos em tratamento quimioterápico e aqueles infectados com HIV.

Quando associado ao sistema nervoso central (SNC), é denominado neurotoxoplasmose (NTX). Essa associação pode ocorrer devido a penetração do parasito no cérebro através da disseminação hematogênica ou por invasão direta a partir de lesões teciduais. Uma vez que adentra o SNC, há a formação de cistos teciduais, principalmente nas células neurais, onde persistem por longos períodos (Gouvêa-e-Silva *et al.*, 2019).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da neurotoxoplasmose humana é o complexo terapêutico dos fármacos Sulfadiazina e Pirimetamina, essas duas drogas atuam sinergicamente, resultando em efeitos nos ácidos nucleicos e no material genético do parasito (Nóbrega, 1991; Kadri *et al.*, 2014). Uma forma de tratamento promissor também abordado em estudos é a Nitazoxanida, este fármaco também apresentou a capacidade de reduzir a inflamação na fase aguda e crônica, sendo uma possível forma de tratamento, por apresentar menos efeitos colaterais.

A nitazoxanida e seus metabólitos são reduzidos pela enzima piruvato-ferredoxina-oxidorrredutase (PFOR) por transferência de elétrons, na forma reduzida a nitazoxanida priva os parasitos de suas energias, assim os erradicando. A atividade antiprotozoária da Annita (nitazoxanida) deve-se à interferência na enzima PFOR, bloqueando a transferência de elétrons. Este mecanismo de ação dificulta no desenvolvimento de resistência, e pode não ser o único método de ação da nitazoxanida (Ministério da saúde, 2012).

No entanto, é importante destacar que pode acarretar em efeitos adversos. Os efeitos secundários frequentemente mais associados ao uso da Annita são: gastrointestinais, apresentando leve mal-estar e dor abdominal, glandular, onde o paciente pode apresentar hiperidrose, pode apresentar também aumento ou diminuição de apetite, dor nas costas, febre, disúria, taquicardia e prurido da pele (Ministério da saúde, 2012). Além dos efeitos adversos, a eficácia em condições crônicas da doença, como ocorre na NTX, pode ser reduzida devido a dificuldade de passar pela barreira hematoencefálica

Desta maneira, é de extrema importância para a saúde pública a avaliação de toxicidade de fármacos, como da Nitazoxanida, tendo como objetivo minimizar tais efeitos colaterais nos seres humanos, determinando um limiar da dose, de modo a torná-la mais segura.

O peixe *Danio rerio*, mais conhecido como “Zebrafish” ou “Peixe Zebra”, tem se mostrado um modelo experimental promissor para estudos de embriotoxicidade. Os estudos com embriões de Zebrafish estão se destacando como uma das principais áreas de pesquisa em toxicidade, graças à rápida reprodução dos Zebrafish e sua notável semelhança genômica com os humanos. Essa rapidez na reprodução proporciona uma vantagem em termos de eficácia e velocidade dos testes. Além disso, a possibilidade de acompanhar todo o desenvolvimento dos animais contribui para uma melhor compreensão dos resultados. (Moussa *et al.*, 2018; Truong, 2011).

Com o conhecimento das fases embrionárias do *Danio rerio*, o estudo torna-se possível. A embriogênese do Zebrafish já é bem descrita e definida em sete estágios bem claros: a fase de zigoto, clivagem, blástula, gástrula, segmentação, farínghula e eclosão da larva, sendo estas fases compreendidas entre as primeiras 72 horas pós-fertilização (Kimmel *et al.*, 1995 apud Siebiel; Bonan; Silva, 2015).

Desta forma, esse estudo objetiva, por meio de revisão bibliográfica da literatura, fazer um levantamento da avaliação da toxicidade da Nitazoxanida, droga utilizada como tratamento alternativo da neurotoxoplasmose, visando buscar ensaios *in vivo*, principalmente em Zebrafish.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de estudo e fonte de dados**

Este estudo foi realizado através de uma revisão literária, sendo realizadas leituras de artigos científicos, que foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS. Os descritores utilizados foram verificados por meio de palavras chave, sendo elas: “tratamento da Neurotoxoplasmose”, “nitazoxanida”, “embriotoxicidade” e “tratamentos alternativos”, e na língua inglesa “neurotoxoplasmosis treatment”, “nitazoxanide”, “embryotoxicity” e “alternative treatments”. Através das buscas foi possível encontrar 6 artigos que foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

## Critério de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, todos os artigos que estivessem adequados ao tema e que houvessem sido submetidos a partir de 2020, na língua portuguesa ou inglesa, foram incluídos. Já como critérios de exclusão, artigos que não fossem relacionados ao estudo da toxicidade, ou envolvessem tratamentos com e Nitazoxanida, foram excluídos deste estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das buscas nas bases de dados citadas anteriormente foram encontrados 5 artigos, sendo 2 deles excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, após a leitura dos resumos, sendo utilizados então 3 artigos que cumpriram com os critérios de inclusão (Quadro 1):

Nº de artigos	Ano de publicação	Autores (as)	Título	Objetivo
01	2021	Beatriz Santiago de Matos Monteiro Lira; Valéria Carlos deSousa; Francisco Ítalo de Sousa Brito; André Luis Menezes Carvalho	Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula.	Abordar os aspectos referentes as características físico-químicas da molécula de Nitazoxanida e sua aplicação no reposicionamento de fármacos.
02	2019	Samy Ibrahim El-Kowrany; AmiraEl-Sayed Abd El Graffar; Zenaib Salah Shoheib; Rasha Fadyly Mady; Ghada Ahmed Moawad Gamea	Avaliação da nitazoxanida como novo medicamento para o tratamento da toxoplasmose aguda e crônica.	Avaliar a eficácia potencial da NTZ no tratamento de infecções, agudas e crônicas, por <i>T. gondii</i> em ratos experimentais.
03	2021	Fanghua Gong; Tianzhu Shen; Jiangnan Zhang; Xuye Wang; Guoqiang Fan; Xiaofang Che; Zhaopeng Xu; Kun Jia; Yong Huang; Xiaokun Li; Huiqiang Lu	A nitazoxanida induziu lesão miocárdica em embriões de peixe-zebra ativando a resposta ao estresse oxidativo.	Avaliar a segurança da Nitazoxanida do ponto de vista de alterações morfológicas, defeitos funcionais, proliferação celular, apoptose e níveis de estresse oxidativo no coração durante o desenvolvimento embrionário.

Quadro 1 – Artigos utilizados após a busca e seleção quanto aos critérios.

Fonte: autora

O tratamento mais utilizado para a neurotoxoplasmose humana é a combinação dos fármacos Sulfadiazina e Pirimetamina, onde, a junção desses dois fármacos tem mostrado ser uma boa conduta quando se fala em tratamento a esse parasitismo (Souza e Belfort Jr., 2014). Um tipo de tratamento promissor também abordado em estudo seria a Nitazoxanida, pois apresentou experimentos capazes de reduzir a inflamação na fase aguda e crônica, sendo uma possível nova forma de tratamento devido a menos efeitos colaterais (El-Kowrany *et al.*, 2019).

A Nitazoxanida (NTZ) foi descrita pela primeira vez em 1984 como um fármaco cestocida humano que foi eficaz em dose única contra *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana* (Rossignol e Maisonneuve, 1984). Apresenta fórmula molecular C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>S, peso molecular de 307,28 g/mol, classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) no Sistema de Classificação Biofarmacêutica e faixa de pH que garante a estabilidade entre 1-4 (Malesuik *et al.*, 2012). É parcialmente absorvida no trato gastrointestinal, sendo a dose oral excretada na urina e nas fezes. No sangue, forma um metabólito ativo, a tizoxanida, seguido pela formação de conjugados glucorídeos e sulfônicos (Lira *et al.*, 2021). Atua inibindo uma enzima chamada piruvato-ferredoxina oxidorreductase (PFOR), essencial para o metabolismo anaeróbico dos parasitos, interferindo na produção de energia das células dos parasitos, levando a sua morte (Lira *et al.*, 2021).

No estudo realizado por El-Kowrany *et al.* (2019) foram utilizados 225 camundongos albinos suíços machos criados em laboratório (6-8 semanas de idade e pesando 15-25g no momento da infecção). Foram divididos em três principais grupos e subgrupos:

Grupo I	Grupo II	Grupo III
Ia: não infectados	Ila: infecção aguda, tratados com nitazoxanida 100mg/kg/dia	Illa: infecção crônica, tratados com nitazoxanida 100mg/kg/dia
Ib: infectados com 20 cistos / camundongo (infecção aguda)	Ilb: infecção aguda, tratados com nitazoxanida 150mg/kg/dia	IIlb: infecção crônica, tratados com nitazoxanida 150mg/kg/dia
Ic: infectados com 10 cistos/ camundongo (infecção crônica)	Ilc: infecção aguda, tratados com pirimetamina e sulfadiazina	IIlc: infecção crônica, tratados com pirimetamina e sulfadiazina

Quadro 2: separação dos grupos e subgrupos para experimento

Fonte: autora

Os camundongos tratados receberam NTZ a partir do terceiro dia de infecção (infecção aguda) e a partir da quinta semana de infecção (infecção crônica), e continuou durante 14 dias consecutivos. Após o período de tratamento, os efeitos da NTZ foram avaliados em comparação com os efeitos da combinação de pirimetamina-sulfadiazina. Entre os efeitos analisados incluiu-se: taxa de mortalidade (TM), contagem de cistos cerebrais, pontuação inflamatória e estudos imunológicos.

A taxa de mortalidade foi calculada de acordo com a equação:

$$TM = \frac{\text{Número de ratos mortos no momento do sacrifício}}{\text{Número de ratos no início do experimento}} \times 100$$

**Número de ratos no início do experimento**

A contagem de cistos cerebrais foi detectada por imuno-histoquímica e calculados conforme descrito por Silva e *cols.* (2010). Para a pontuação inflamatória, foi realizada a contagem em corte sagital, analisando também o manguito dos vasos sanguíneos e a infiltração de células inflamatórias nas meninges. Já os estudos imunológicos (estimativa dos níveis de interferon gama e a produção de óxido nítrico sintase) foram realizados por ELISA.

Nos resultados da análise da taxa de mortalidade (TM), no subgrupo controle

infectados (Ib), 11 dos 25 camundongos sucumbiram à infecção com uma TM de 44%. Na infecção aguda, em ambos os subgrupos tratados com NTZ (IIa e IIb) a TM foi de 24% e 20%, respectivamente. No subgrupo IIc, tratado com a combinação pirimetamina-sulfadiazina houve apenas três camundongos perdidos, apresentando uma TM de 12%. No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

Na análise da carga parasitária, o subgrupo controle (Ib) apresentou em média  $7,9 \pm 2,7$  cistos por seção sagital. Aqueles tratados com NTZ (IIa e IIb) apresentaram uma redução de 78,2% e 87,3% do número de cistos respectivamente. Aqueles tratados com pirimetamina-sulfadiazina houve uma redução de 94,5% de cistos cerebrais. No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

O subgrupo controle (Ib) apresentou lesões inflamatórias no SNC mais graves e pronunciadas. Aqueles tratados com NTZ 100mg/kg/dia reduziram significativamente a inflamação, com uma média de  $1,3 \pm 1,1$ . Os tratados com a dose de 150mg/kg/dia houve uma inflamação menos pronunciada e poucas células mononucleadas, com uma média de  $0,9 \pm 0,9$ . Porém os tratados com pirimetamina-sulfadiazina apresentaram o menor foco de inflamação, com uma média de  $0,4 \pm 0,8$ . No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

Verificou-se que o subgrupo tratado com pirimetamina-sulfadiazina exibiu os níveis detectáveis mais baixos de IFN- $\gamma$  sérico, enquanto os ratos de ambos os subgrupos tratados com NTZ (IIa e IIb) exibiram o nível mais elevado de produção de IFN- $\gamma$ . Os subgrupos tratados com NTZ apresentaram produção aumentada de iNOS em momentos diferentes, já o subgrupo tratado com pirimetamina-sulfadiazina apresentaram um número médio significativamente inferior ao dos tratados com NTZ.

Na análise da infecção crônica, os resultados não apresentaram diferenças significativas entre o tratamento com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina, apresentando resultados similares aos da infecção aguda.

Em contrapartida, no estudo realizado por Gong et al. (2021) onde avaliou-se a embriotoxicidade em Zebrafish (*Danio rerio*) em diferentes concentrações, pode-se observar um aumento da taxa de mortalidade e deformidade dependendo da dosagem e do momento de exposição. Houve também uma diminuição na taxa de eclosão de embriões.

A exposição a concentrações mais elevadas de NTZ (acima de 4 mg/L) fez com que os embriões não se desenvolvessem com altas taxas de mortalidade. Foi utilizada então uma concentração apropriada (0-0,2 mg/L) e um tempo de exposição adequado, as quais causassem efeitos de deformidade sem mortalidade significativa.

Os embriões apresentaram diferentes graus de edema pericárdico e hemorragia no

saco vitelino após o tratamento com as diferentes concentrações de NTZ. A hemorragia do saco vitelino dos embriões tratados com concentrações moderadas a altas levou a reduções significativas na taxa de absorção da gema e a uma maior área vitelina que afetou o desenvolvimento do comprimento corporal.

Apresentaram o coração e o sistema circulatório com defeitos, por apresentarem pouca sobreposição entre os átrios e os ventrículos. Em comparação com o grupo controle, o grupo de tratamento com NTZ apresentou um aumento significativo da área pericárdica e uma diminuição da frequência cardíaca. Com base nos resultados, concluiu-se que a NTZ pode reduzir a eficiência do bombeamento do coração de peixes-zebra.

Foi analisada também a proliferação celular e a apoptose das células cardíacas dos peixes, para testar se a NTZ afetou os cardiomiócitos. Comparando com o grupo controle, aqueles tratados com 2,0 mg/L de NTZ apresentaram a sua proliferação inibida. Os resultados também mostraram que havia cardiomiócitos apoptóticos após o tratamento com a NTZ.

A partir da análise dos estudos, observa-se que há uma escassez de trabalhos que visam avaliar a toxicidade da nitazoxanida, principalmente quando se relaciona a testes *in vivo*, a exemplo do Zebrafish, bem como a patologia da neurotoxoplasmose. Contudo, ao compararmos os resultados dos trabalhos eleitos para esta revisão, foi possível demonstrar que há uma toxicidade presente na NTZ, visto que a mesma proporcionou efeitos adversos tais como problemas cardíacos em Zebrafish (Gong *et al.* 2021).

Por outro lado, El-Kowrany *et al.* (2019) obteve resultados bons visto que ao ser comparado com os efeitos da pirimetamina-sulfadiazina não apresentou diferenças significativas. Apesar dos parâmetros avaliados nos dois estudos serem diferentes, tendo apenas a taxa de mortalidade como parâmetro igualitário, pode-se inferir e comprovar que há toxicidade do fármaco, porém que há também eficácia do mesmo, assim como já é sabido atualmente.

Desta maneira, esta revisão se faz importante por, além de reafirmar dados conhecidos, demonstrar que há a necessidade de novos estudos *in vitro* e *in vivo* de toxicidade, eficácia e também de tentativas de reposicionamento de fármacos, utilizando seus princípios ativos para outras patologias ou criando análogos sintéticos dos mesmos. Além disso, esta revisão proporcionou uma abordagem geral de vários parâmetros, como taxa de mortalidade, contagem de cistos cerebrais, análise de pontuação inflamatória, estudos imunológicos e alterações morfológicas, trazendo uma visão mais completa da ação farmacológica da NTZ e proporcionando observar melhor seus pontos positivos e negativos.

## CONCLUSÃO

Analisando os achados bibliográficos, conclui-se que a Nitazoxanida apresenta bons resultados para o tratamento da neurotoxoplasmose, podendo aumentar as taxas de sobrevivência, apresentando efeitos citotóxicos semelhantes ao da pirimetamina-sulfadiazina, porém com maiores efeitos benéficos. Entretanto, há uma pequena quantidade de estudos relacionados a testes de toxicidade da NTZ, porém é de extrema importância estudos relacionados a esta temática, visto que o fármaco Nitazoxanida pode ser utilizado para o tratamento da neurotoxoplasmose, até mesmo em mulheres grávidas infectadas.

## REFERÊNCIAS

DUBEY, J. P. *et al.* **Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in Zoo Animals in Selected Zoos in the Midwestern United States.** Journal of Parasitology, v. 94, n. 3, p. 648-653, 2008.

EI-KOWRANY, S. I. *et al.* **Avaliação da nitazoxanida como novo medicamento para o tratamento da toxoplasmose aguda e crônica.** ScienceDirect, 2019. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19301949?casa\\_token=4NnVn7hQVF8AAAAA:CRvuu8DmmUbRlhbgnvRDjjPCiJT6EzoZrRAJl1mCAU9xgtD2whle6FVblBc0HvPKqUqoyyODnr0p](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19301949?casa_token=4NnVn7hQVF8AAAAA:CRvuu8DmmUbRlhbgnvRDjjPCiJT6EzoZrRAJl1mCAU9xgtD2whle6FVblBc0HvPKqUqoyyODnr0p). Acesso em: 30 de junho de 2024.

GONG, F. *et al.* **A nitazoxanida induziu lesão miocárdica em embriões de peixe-zebra ativando a resposta ao estresse oxidativo.** Wiley, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.16922>. Acesso em: 29 de junho de 2024.

GOUVÊA-E-SILVA, L. F. *et al.* **Quality of life and handgrip strength of HIV patients diagnosed with neurotoxoplasmosis.** Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano, v. 21, p. e59185, 2019.

KADRI, D. *et al.* **The potential of quinoline derivatives for the treatment of *Toxoplasma gondii* infection.** Experimental parasitology, v. 145, p. 135-144, 2014.

LIRA, B. S. M. M. *et al.* **Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula.** RSD Journal, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11766>. Acesso em: 28 de junho de 2024.

MOUSSA, E. A. *et al.* **Use of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos as a Model to Assess Effects of Mercury on Developing Skeletal Muscle: A Morphometric and Immunohistochemical Study.** International Journal of Morphology, v. 36, n. 3, p. 901-908, 2018.

NEVES, *et al.* Parasitologia Humana. 11<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM CRISE FEBRIL EM UM HOSPITAL PARTICULAR NO SUL DE SANTA CATARINA

*Data de submissão: 07/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **João Pedro Viapiana Paviani**

Curso de Medicina da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense

### **Leonardo Pizzolotto Ferreira**

Curso de Medicina da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense

### **Giselle Guarezi Martins**

Curso de Medicina da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense

### **Vito Longaretti Miraglia**

Curso de Medicina da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense

**RESUMO:** A crise febril pode ser definida como um episódio convulsivo desencadeado por um quadro febril, que ocorre em crianças de 6 meses até 6 anos de idade, excluindo outras afecções. O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil clínico e epidemiológico em crianças admitidas com crise febril em um hospital no município de Criciúma/SC. Estudo retrospectivo transversal com 86 pacientes, de 6 meses a 6 anos de idade, admitidos com crise febril, utilizando coleta de dados de prontuários ele-trônicos durante o período de 2021 a 2023. Nas variáveis sociodemográficas

analisadas, foi possível verificar que a idade média dos indivíduos era de 25,78 ± 14,49 meses, sendo 58,1% dos indivíduos do sexo masculino. Quanto as variáveis clínicas, no estado de admissão, 73,3% dos indivíduos foram admitidos pós crise febril, sendo que destes, 64% não apresentaram presença de estado pós-ictal. A crise do tipo simples representou 77,9% dos casos, e a complexa, 22,1%. Referente a etiologia, 58,1% demonstraram-se infecciosa, 3,5% de causa vacinal e 38,4% de outras causas. A temperatura média na admissão foi de 37,93 ± 0,95°C, com uma duração média de 4 minutos (0 – 30min). Com isso, é possível concluir que os achados do estudo podem ser benéficos tanto para os profissionais da saúde, pois garantem mais conhecimento da doença no contexto local, quanto aos familiares dos pacientes, uma vez que, na maioria dos casos, trata-se de um perfil clínico benigno e autolimitado, o que pode atenuar a preocupação referente ao quadro. **PALAVRAS-CHAVE:** Febre; Convulsões; Pediatria; Epidemiologia.



## EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF CHILDREN WITH FEBRILE CRISIS IN A PRIVATE HOSPITAL IN THE SOUTH OF SANTA CATARINA

**ABSTRACT:** A febrile seizure can be defined as a convulsive episode triggered by a febrile condition, occurring in children aged 6 months to 6 years, excluding other conditions. The present study aims to assess the clinical and epidemiological profile of children admitted with febrile seizures at a hospital in the municipality of Criciúma, SC. This is a retrospective cross-sectional study involving 86 patients, aged 6 months to 6 years, admitted with febrile seizures, using data collection from electronic medical records during the period from 2021 to 2023. Regarding the analyzed sociodemographic variables, the average age of the individuals was  $25.78 \pm 14.49$  months, with 58.% being male. As for clinical variables, upon admission, 73.3% of individuals were admitted after the febrile seizure, and among them, 64% did not present a postictal state. Simple seizures accounted for 77.9% of cases, while complex seizures represented 22.1%. Regarding etiology, 58.1% were of infectious origin, 3.5% were vaccine-related, and 38.4% had other causes. The average temperature at admission was  $37.93 \pm 0.95^\circ\text{C}$ , with an average seizure duration of 4 minutes (0 – 30 min). Thus, it is possible to conclude that the study findings may be beneficial both for healthcare professionals, as they provide greater knowledge of the disease in the local context, and for the patients' families, as in most cases, the clinical profile is benign and self-limiting, which can help alleviate concerns regarding the condition.

**KEYWORDS:** Fever; Seizures; Pediatrics; Epidemiology.

### INTRODUÇÃO

A crise febril pode ser definida como um episódio convulsivo desencadeado por um quadro febril, que ocorre em crianças de 6 meses até 6 anos, excluindo infecções intracranianas, hipoglicemia, desequilíbrio hidroeletrólítico agudo e episódio de convulsão afebril anterior<sup>1</sup>. As crises podem ser classificadas como simples, quando duram menos de 15 minutos, não recorrem em 24 horas e se resolvem espontaneamente; ou como complexas, que tem duração maior que 15 minutos, apresentam sintomas focais no início ou durante a convulsão e podem recorrer dentro de 24 horas ou dentro da mesma doença febril<sup>2</sup>. As crises do tipo simples são mais comuns, com prevalência estimada em 70-80%, e as complexas entre 20-30%<sup>3</sup>.

Na maioria dos casos, caracteriza-se por ser uma condição benigna e autolimitada, porém, em 30-40% dos casos pode haver recorrência do quadro convulsivo, principalmente se o tipo da crise for complexa, onde há maior risco de epilepsia subsequente<sup>4</sup>. Entre as crianças menores de 5 anos, estima-se que 2-5% delas terão ao menos um episódio de crise convulsiva na vida, com pico de incidência aos 24 meses de vida, sendo a causa mais comum de convulsão na infância<sup>3</sup>.

Em relação às causas, a crise febril possui etiologia diversa, envolvendo doenças virais e vacinas, além de fatores de risco, como exposição intra-uterina por tabagismo e estresse materno e admissão em unidade de terapia intensiva por mais de 28 dias<sup>2</sup>.

Além disso, a predisposição genética é um importante fator etiológico, em que até 20-40% das crianças com crise febril apresentam história familiar positiva de convulsões febris ou epilepsia<sup>5</sup>. Síndromes genéticas familiares, como a GEFS+ (epilepsia genética com convulsões febris plus), também são causas da doença e estão relacionadas com maior recorrência dos episódios de convulsão febril<sup>6</sup>.

A apresentação clínica da doença é um quadro convulsivo tônico-clônico generalizado no tipo simples e com comprometimento hemilateral ou focal no tipo complexo e, nesse caso, pode ocorrer acompanhada de um evento pós-ictal persistente, como a paralisia de Todd<sup>3</sup>. Pelo fato de se apresentar como uma convulsão, é uma enfermidade que costuma causar preocupação excessiva e ansiedade aos pais, sendo necessária uma abordagem médica adequada, informando-os acerca da natureza benigna das crises simples<sup>2</sup>.

Nas emergências pediátricas, a crise febril é uma das principais causas de consultas pediátricas ao pronto socorro. Diante disso, são necessários novos estudos para obter uma maior compreensão a respeito da doença, gerando conhecimento para os profissionais da saúde e a comunidade. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar as características clínicas e epidemiológicas da crise febril em crianças admitidas no pronto-atendimento.

## DESENVOLVIMENTO

**Aspectos éticos:** Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o parecer 6.582.010.

**Desenho experimental:** Estudo observacional descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa.

**População:** Foram avaliados 86 pacientes, atendidos no período de 1 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro de 2023, com idade entre 6 meses e 6 anos, admitidos no pronto atendimento de um hospital particular no Extremo Sul Catarinense com crise febril.

**Coleta de dados:** Os pacientes foram avaliados através da análise de prontuários, dos quais foram retirados as seguintes informações: sexo (masculino ou feminino), idade (em meses), estado de admissão (em crise ou pós crise), estado pós-ictal (sim ou não), tipo de crise (simples ou complexa), temperatura na admissão (em C°), duração da crise (em minutos) e etiologia da crise (infecção, vacina ou outros).

**Análise de dados:** Os dados foram coletados e organizados em planilhas, para posterior análise, no software SPSS versão 23.0.

Foi feita análise descritiva das variáveis estudadas, relatando a frequência e porcentagem das variáveis qualitativas (sexo, estado de admissão ao pronto-atendimento, presença de estado pósictal, tipo de crise e etiologia das crises) e a média e o desvio padrão das quantitativas (idade, temperatura na admissão e duração das crises).

Todos os resultados foram expressos por meio de gráficos e/ou tabelas. As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e um intervalo de confiança de 95%. A investigação da distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi realizada por meio da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov.

	Média ± DP, n (%)
	n = 86
Idade (meses)	25,78 ± 14,49
Sexo	
Masculino	50 (58,1)
Feminino	36 (41,9)
Estado de admissão	
Crise febril	23 (26,7)
Pós crise	63 (73,3)
Pós ictal	
Sim	31 (36,0)
Não	55 (64,0)
Tipo de crise	
Focal	67 (77,9)
Complexa	19 (22,1)
Temperatura na admissão (°C)	37,93 ± 0,95
Duração da crise (min.)	4 (0 – 30)
Etiologia Crise	
Vacina	3 (3,5)
Infecção	50 (58,1)
Outros	33 (38,4)

Tabela 1. Perfil clínico e epidemiológico de crianças com crise febril admitidos em um hospital particular no sul de Santa Catarina

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados coletados foram analisados com auxílio do *software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23.0*. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

## RESULTADOS

Na Tabela 1, pode-se observar o perfil clínico epidemiológico de crianças com crise febril admitidas no pronto atendimento de um hospital particular no sul de Santa Catarina. Nas variáveis sociodemográficas analisadas, possível verificar que a idade média dos indivíduos era de  $25,78 \pm 14,49$  meses, sendo 58,1% dos indivíduos do sexo masculino. Quanto às variáveis clínicas, no estado de admissão, 73,3% dos indivíduos foram admitidos pós crise febril, sendo que destes, 64% não apresentaram presença de estado pós-ictal. A crise do tipo simples representou 77,9% dos casos, e a complexa, 22,1%. Referente a etiologia, 58,1% demonstraram-se infecciosas, 3,5% de causa vacinal e 38,4% de outras causas. A temperatura média na admissão foi de  $37,93 \pm 0,95^{\circ}\text{C}$ , com uma duração média de 4 minutos (0 – 30min.).

## DISCUSSÃO

O presente estudo analisou as variáveis clínicas e epidemiológicas envolvidas em pacientes com crise febril no pronto atendimento de um hospital particular. De acordo com Mikkonen<sup>7</sup>, o perfil epidemiológico da crise febril tem um pico de incidência dos 12 aos 18 meses, com uma média de 16 meses, o que difere dos dados da pesquisa, que obteve uma média de 25 meses. Essa variação pode ter ocorrido devido a especificidade do estudo em apenas um pronto atendimento. Além disso, nos dados obtidos no estudo feito na cidade Barra de Bugres/MT<sup>8</sup>, observou-se uma incidência de 50% em cada sexo. Conforme os dados da pesquisa, o sexo masculino teve uma incidência levemente maior, o que também pode ser explicado pela localização específica da coleta de dados do estudo.

As crises febris podem ser divididas em simples e complexas, tendo geralmente a convulsão como primeiro sinal da doença<sup>7</sup>. De acordo com Tiwari<sup>3</sup>, as crises do tipo simples são as mais prevalentes, dado que foi também constatado durante a pesquisa, onde as crises do tipo simples representaram 77,9% dos casos. Segundo Reese<sup>9</sup>, a crise complexa pode ter uma prevalência variável, entre 10-35%, o que está de acordo com o estudo, que apresentou 22,1%. Os dados da pesquisa mostraram que a duração média foi de 4 minutos, o que também foi observado por Sfaihi<sup>10</sup>, que constatou que a duração média das crises febris são em torno de 4 à 8 minutos. A temperatura média, segundo este mesmo autor, seria de  $39,4^{\circ}\text{C}$ , sendo um valor maior que o encontrado na pesquisa, de  $37,93^{\circ}\text{C}$ , fato que pode ser explicado pelo perfil mais prevalente ser o de crise simples, que é autolimitado e de curta duração. Neste caso, as crianças são levadas ao pronto atendimento após a ocorrência da convulsão ocasionada pela febre alta, momento em que a temperatura já está abaixo do esperado para iniciar o quadro.

Como o perfil mais prevalente na crise febril é o simples que é autolimitado, raramente se apresenta como um episódio convulsivo ativo no pronto atendimento.<sup>1</sup> Conforme os

dados da pesquisa, 73,3% dos indivíduos foram admitidos pós crise febril, sendo que destes, 64% não apresentaram estado pós-ictal, como por exemplo, sonolência, dor de cabeça e confusão mental pós crise febril. Tal fato pode ser explicado pela apresentação mais comum da crise febril ter uma duração média de 4 minutos, associado ao fato de ser do tipo simples, o que, como consequência, faz o estado pós-ictal ser menos prevalente, uma vez que acontece em maior frequência em crises complexas.

A etiologia da crise febril é multifatorial, envolvendo doenças infecciosas, causas vacinais e fatores genéticos, sendo que neste caso, 20 a 40% das crianças apresentam história familiar positiva de convulsões febris ou epilepsia<sup>2</sup>. Os dados da pesquisa revelaram que a maior parte dos casos foram de causas infecciosas, representando 58,1%, a qual atribui-se especialmente a infecções de vias aéreas superiores, otites, infecção de trato urinário e pneumonia. Segundo Umesh Babu Kuruva<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise do perfil clínico e epidemiológico de crianças com crise febril em um hospital particular de grande porte no município de Criciúma/SC. Foi possível constatar que os pacientes analisados apresentaram predominância do sexo masculino, admitidos no período pós convulsivo e sem estado pós-ictal. A etiologia mais encontrada foi a infecciosa e com o tipo simples sendo o mais prevalente.

Ressalta-se que é importante a compreensão do perfil da doença para o melhor atendimento e manejo desses pacientes. Além disso, é de grande utilidade em relação a tranquilização dos responsáveis, pois trata-se de uma doença com apresentação muitas vezes preocupante mas que, como analisado nessa pesquisa e na literatura, possui um curso benigno e autolimitado na maioria dos casos.

**Conflito de interesse:** Todos os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Órgãos e instituições financiadoras:** O presente estudo não possui qualquer forma de financiamento.

## REFERÊNCIAS

1 LAINO, Daniela; MENCARONI, Elisabetta; ESPOSITO, Susanna. **Management of Pediatric Febrile Seizures**. International Journal Of Environmental Research And Public Health, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 2232, 12 out. 2018. MDPI AG

2 MEWASINGH, Leena D. **Febrile seizures**. Paediatric Neurology Consultant, London, Uk, v. 5, n. 6, p. 124-142, 31 jan. 2014.

3 TIWARI, Aakriti; MESHRAM, Revat J; SING, Rakshit Kumar. **Febrile Seizures in Children: A Review**. Febrile Seizures In Children: A Review, Wardha, v. 1, n. 7, p. 2-19, 14 nov. 2022.

- 4 LEUNG, Alexander Kc; HON, Kam Lun; LEUNG, Theresa Nh. **Febrile seizures: an overview**. *Drugs In Context*, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 1-12, 16 jul. 2018. BioExcel.
- 5 SAWIRES, Rana; BUTTERY, Jim; FAHEY, Michael. **A Review of Febrile Seizures: recent advances in understanding of febrile seizure pathophysiology and commonly implicated viral triggers**. *Frontiers In Pediatrics*, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 190- 222, 13 jan. 2022. Frontiers Media SA.
- 6 CAMFIELD, Peter; CAMFIELD, Carol. **Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)**. *Epileptic Disorders*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 124-133, 11 jun. 2015. Wiley.
- 7 MIKKONEN, Kirsi et al. **Diurnal and Seasonal Occurrence of Febrile Seizures**. *Pediatric Neurology*, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 424-427, abr. 2015. Elsevier BV.
- 8 DALBEM, Juliane S. et al. **Febrile seizures: a population-based study**. *Jornal de Pediatria*, [S.L.], v. 91, n. 6, p. 529-534, nov. 2015. Elsevier BV.
- 9 GRAVES, Reese C.; OEHLER, Karen; TINGLE, Leslie E.. **Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis**. *American Family Physician*, Garland, p. 149-153, jun. 2012.
- 10 SFAIHI, Lamia et al. **Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases**. *Child'S Nervous System*, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 1779-1784, 9 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC.
- 11 KURUVA, Umesh Babu *et al.* **Etiological and risk factors in recurrent febrile seizures: insights through eeg analysis**. *Qatar Medical Journal*, [S.L.] Doha, v. 2023, n. 4, p. 14-19, 14 jan. 2024. Hamad bin Khalifa University Press (HBKU Press).
- 12 BELOUSOVA, E. D.. **Vaccination, febrile seizures and epilepsy**. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Im. S.s. Korsakova*, [S.L.] Moscow, v. 118, n. 10, p. 67-81, 2018. Media Sphere Publishing House.

# RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS

*Data de submissão: 10/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

**Ana Beatriz Vedana**  
**Ana Paula Correia Farage**  
**Danielle Caroline Miranda Cavalcante**  
**Daniela Fernandes Vial**  
**Amanda Balbinot Benevides**  
**Danieli Takemura Celloni**  
**Emilli Pietra Jardini**  
**Pâmela Tainá Barbosa Bezerra**  
**Elber Rogério Jucá Ceccon da Silva**  
**Anekele Fernandes Ceccon Jucá**  
**Isabela Ceni de Oliveira**  
**João Vitor Silva de Marco**  
**Andreлина Lúcia de Paiva**  
**Anna Luiza Dinon**  
**Moisés Ceobaniuc Batista de Oliveira**  
**Vinicius Nava de Sales**

**RESUMO:** A resistência antimicrobiana (RAM) representa um dos maiores desafios para a saúde pública global, comprometendo a eficácia dos tratamentos e aumentando a mortalidade associada a infecções resistentes. Este estudo revisa os principais aspectos da RAM, incluindo seus mecanismos moleculares, fatores determinantes e abordagens terapêuticas emergentes. A literatura destaca a necessidade de uma abordagem multidisciplinar baseada no conceito One Health, que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. Dentre as estratégias promissoras, estão o desenvolvimento de antibióticos de próxima geração, o uso de bacteriófagos, probióticos e terapias combinadas. Ademais, a implementação de sistemas de vigilância epidemiológica e políticas de uso racional de antimicrobianos são essenciais para conter a propagação da resistência. O estudo reforça a necessidade de investimento em pesquisa e desenvolvimento para enfrentar esse problema crescente e evitar projeções alarmantes sobre o impacto da RAM na saúde global.

**Palavras-chave:** Resistência antimicrobiana. One Health. Bacteriófagos. Vigilância epidemiológica. Terapias combinadas.

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND THE FUTURE OF ANTIBIOTICS

**ABSTRACT:** Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most pressing global public health challenges, compromising treatment efficacy and increasing mortality associated with resistant infections. This study reviews key aspects of AMR, including its molecular mechanisms, determining factors, and emerging therapeutic approaches. The literature highlights the necessity of a multidisciplinary approach based on the One Health concept, which acknowledges the interconnection between human, animal, and environmental health. Promising strategies include next-generation antibiotics, bacteriophage therapy, probiotics, and combination therapies. Additionally, the implementation of epidemiological surveillance systems and rational antimicrobial use policies is essential to curb resistance spread. This study underscores the need for investment in research and development to tackle this growing issue and prevent alarming projections regarding the global impact of AMR.

**KEYWORDS:** Antimicrobial resistance. One Health. Bacteriophages. Epidemiological surveillance. Combination therapies.

### INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é um dos desafios mais prementes da saúde pública global, com implicações significativas para a eficácia dos tratamentos antibióticos e a sobrevivência de pacientes. A literatura existente sobre o tema revela um panorama complexo e multifacetado, que abrange desde a compreensão dos mecanismos de resistência até o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

(Antão et al., 2018) destacam que a resistência a antibióticos é uma ameaça à saúde que exige um esforço global coordenado, enfatizando a importância do conceito One Health. Eles ressaltam que a administração de antibióticos, tanto em humanos quanto em medicina veterinária, tem contribuído para a proliferação de bactérias resistentes, com um número alarmante de mortes associadas a infecções resistentes. A revisão enfatiza a necessidade de alternativas e a importância do uso criterioso de antibióticos para mitigar esse problema.

Em um contexto mais específico, (MKK et al., 2019) abordam a situação da resistência a antibióticos em bactérias gram-negativas na Malásia, evidenciando o aumento da resistência a quase todos os grupos de antibióticos. A revisão enfatiza a urgência de sistemas de vigilância e a educação do público como medidas essenciais para controlar a disseminação da resistência. A resistência a múltiplos antibióticos por essas bactérias representa uma séria ameaça e prolonga os tratamentos, reforçando a necessidade de novas descobertas no campo.

(Shim, 2022) propõe inovações para o desenvolvimento de antibióticos de próxima geração, abordando características como evolvibilidade, especificidade e não-imunogenicidade. Essas inovações visam superar os desafios impostos pela resistência, permitindo que novos antibióticos se adaptem às mudanças nas bactérias, minimizando efeitos colaterais e impactos negativos nas células humanas. A pesquisa revela que a resistência antimicrobiana é um fenômeno intrínseco às interações ecológicas complexas, exigindo abordagens inovadoras.



(Vitale, 2023) discute a previsão alarmante de que até 10 milhões de pessoas podem morrer anualmente até 2050 devido à falência dos tratamentos antimicrobianos. O autor sublinha a necessidade de uma abordagem multidisciplinar One Health para lidar com a resistência, reconhecendo a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental. A análise do “resistoma” e a disseminação de genes de resistência são enfatizadas como áreas cruciais de investigação.

(Asnakew Abebe & Godana Birhanu, 2023) exploram os mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento da resistência em *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Eles alertam para as consequências severas da resistência, prevendo custos exorbitantes e um aumento significativo nas mortes. O estudo destaca a urgência de estratégias inovadoras, como o uso de bacteriófagos e probióticos, para combater a resistência, além de enfatizar a necessidade de uma pesquisa mais aprofundada para desenvolver alternativas eficazes.

Por fim, (Morales-Durán et al., 2024) discutem a eficácia das terapias de combinação como uma alternativa promissora para combater a RAM. Eles identificam áreas de pesquisa essenciais, como ecologia microbiana e interações hospedeiro-patógeno, que podem oferecer uma compreensão mais abrangente do desenvolvimento da resistência. A necessidade de integrar diferentes disciplinas é destacada como fundamental para evitar erros do passado no desenvolvimento de antibióticos.

Esses estudos, em conjunto, oferecem uma visão abrangente dos desafios e das oportunidades no combate à resistência antimicrobiana, destacando a importância de uma abordagem colaborativa e inovadora para enfrentar essa crise de saúde global.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O artigo intitulado “Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead”, escrito por (Antão et al., 2018), aborda de forma abrangente a questão da resistência antimicrobiana, destacando-a como uma das mais sérias ameaças à saúde pública contemporânea. A análise crítica do material revela a complexidade do problema, que não se restringe apenas ao uso indiscriminado de antibióticos, mas também envolve fatores como a disponibilidade destes medicamentos e a necessidade de alternativas eficazes.

A ideia central do artigo enfatiza que a resistência aos antibióticos é um fenômeno que se intensifica à medida que bactérias sensíveis são eliminadas, permitindo que as cepas resistentes prosperem. A estatística alarmante de que cerca de 700.000 mortes estão associadas anualmente à resistência a medicamentos globalmente, e que mais pessoas morrem de infecções resistentes do que de sarampo e raiva combinados, sublinha a urgência de uma resposta coordenada a este desafio (Antão et al., 2018).

O conceito de One-Health, que integra a saúde humana, animal e ambiental, é apresentado como uma abordagem necessária para mitigar a resistência antimicrobiana. Essa perspectiva holística é crucial, pois reconhece que a resistência não é um problema isolado, mas sim um fenômeno que requer colaboração entre setores. O artigo também destaca a situação na Alemanha, onde entre 400.000 a 600.000 pessoas desenvolvem infecções nosocomiais anualmente, com organismos multirresistentes sendo responsáveis por uma parte significativa desses casos. A estabilidade nas taxas de resistência ao MRSA, contrastada com o aumento da resistência a enterococos vancomicina-resistentes e bactérias Gram-negativas multirresistentes, indica a necessidade de vigilância contínua e de estratégias de intervenção (Antão et al., 2018).

Além disso, a crítica ao uso imprudente de antibióticos, que é comum em muitas partes do mundo, reforça a importância de diretrizes rigorosas e de educação sobre o uso adequado desses medicamentos. O artigo sugere que a promoção do uso judicioso de antibióticos é essencial para preservar a eficácia dos tratamentos disponíveis e reduzir a pressão seletiva que favorece o surgimento de cepas resistentes.

O artigo intitulado “A clinical update on Antibiotic Resistance Gram-negative bacteria in Malaysia- a review”, escrito por (MKK et al., 2019), oferece uma visão abrangente sobre a resistência antimicrobiana, especialmente em relação às bactérias gram-negativas na Malásia. A obra destaca a importância dos antibióticos como descobertas fundamentais no combate a infecções microbianas, mas também aborda a crescente preocupação com a resistência que essas bactérias estão desenvolvendo em relação a antibióticos comumente prescritos.

Os autores ressaltam que a resistência antimicrobiana está se tornando uma questão de saúde pública significativa, não apenas na Malásia, mas globalmente. Eles apresentam dados alarmantes que indicam um aumento na resistência entre as bactérias gram-negativas, que estão se tornando resistentes a quase todos os grupos de antibióticos disponíveis. Essa situação é crítica, pois as infecções causadas por essas cepas resistentes podem prolongar os tratamentos e aumentar a morbidade e mortalidade associadas a condições que antes eram tratáveis com sucesso.

Uma das principais contribuições do artigo é a ênfase na necessidade urgente de sistemas de vigilância que monitoram regularmente os microbiomas e a resistência antimicrobiana. Os autores argumentam que a educação dos pacientes e do público é crucial para prevenir e controlar a disseminação da resistência aos antibióticos. Essa abordagem é vital, pois a conscientização pode levar a práticas mais responsáveis no uso de antibióticos, reduzindo a pressão seletiva que favorece o desenvolvimento de cepas resistentes.

Além disso, o artigo destaca a importância da descoberta de novos antibióticos e da aplicação terapêutica adequada dos existentes. A resistência antimicrobiana não é apenas um problema isolado, mas um fenômeno complexo que envolve a transferência de material genético entre bactérias, resultando em cepas multirresistentes que representam uma ameaça significativa à saúde global.

O artigo intitulado “Three innovations of next-generation antibiotics: evolvability, specificity, and non-immunogenicity” de (Shim, 2022) aborda a necessidade urgente de desenvolver antibióticos de nova geração que superem as limitações dos antibióticos tradicionais, especialmente em um contexto de resistência antimicrobiana crescente. A análise crítica deste trabalho revela insights significativos sobre as propriedades inovadoras que esses novos antibióticos devem incorporar.

A ideia central do artigo é que a resistência antimicrobiana não é um fenômeno recente, mas sim um processo evolutivo intrínseco às interações ecológicas complexas que envolvem microrganismos. Shim argumenta que, para enfrentar esse desafio, os antibióticos de próxima geração devem ser diferenciados por suas características de evolvibilidade, especificidade e não-imunogenicidade. A evolvibilidade é apresentada como uma propriedade crucial, permitindo que os antibióticos sejam atualizados conforme as bactérias se adaptam para neutralizar ou evadir os agentes antibacterianos. Essa característica é fundamental, pois reconhece que a evolução bacteriana é um processo dinâmico e contínuo.

A especificidade é outra inovação destacada, pois possibilita que os novos agentes antibacterianos tenham efeitos colaterais mínimos sobre a microbiota humana. Essa abordagem é particularmente relevante, dado que os antibióticos tradicionais frequentemente resultam em desequilíbrios na flora microbiana, levando a consequências adversas para a saúde do hospedeiro. A ênfase na especificidade pode, portanto, representar um avanço significativo na preservação da saúde humana durante o tratamento antimicrobiano.

Por fim, a não-imunogenicidade é uma característica que visa reduzir o impacto negativo dos antibióticos nas células e tecidos humanos. Essa propriedade é essencial para minimizar reações adversas durante o tratamento, proporcionando uma abordagem mais segura e eficaz no combate a infecções.

Além disso, o artigo destaca que a transferência horizontal de genes entre microrganismos e as altas taxas de mutação são fatores que facilitam a emergência da resistência a fármacos. Essa compreensão é vital, pois evidencia a complexidade do fenômeno da resistência antimicrobiana e a necessidade de estratégias inovadoras que considerem essas dinâmicas evolutivas.

O artigo “Antibiotic Resistance: Do We Need Only Cutting-Edge Methods, or Can New Visions Such as One Health Be More Useful for Learning from Nature?” de (Vitale, 2023) aborda a crescente preocupação com a resistência antimicrobiana, destacando a previsão alarmante de que até 10 milhões de pessoas poderão morrer até 2050 devido à falha nos tratamentos antimicrobianos. A análise crítica do material revela que a resistência antimicrobiana é um problema complexo, amplamente exacerbado pelo uso inadequado de antibióticos tanto em humanos quanto em animais.

Vitale enfatiza que o consumo de antibióticos é um dos principais motores da resistência, e que a quantidade e a qualidade da prescrição de antibióticos variam consideravelmente entre os países. Esta disparidade ressalta a necessidade de uma abordagem mais sistemática e integrada para enfrentar a resistência, uma vez que a má utilização de antibióticos ao longo das décadas resultou em um cenário alarmante para a saúde pública global. O artigo destaca a urgência em reconhecer a resistência antimicrobiana como uma questão de saúde pública interconectada, conforme indicado por várias organizações de saúde internacionais.

Uma das contribuições mais significativas do artigo é a proposta de uma abordagem multidisciplinar denominada “One Health”, que reconhece a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental. Vitale argumenta que as cepas resistentes de bactérias se disseminam no meio ambiente, criando um ciclo contínuo que se origina das atividades humanas. Essa perspectiva holística é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de controle da resistência, pois permite uma análise abrangente das fontes de resistência, incluindo o conceito de “resistoma”, que abrange todos os genes de resistência a antibióticos.

Além disso, a autora menciona a importância de identificar não apenas os genes de resistência adquiridos, mas também aqueles que podem ser considerados “silenciosos” ou “proto-resistentes”. Essa análise detalhada pode fornecer insights valiosos sobre a dinâmica da resistência e suas implicações para a saúde pública.

O artigo intitulado “Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat” de (Asnakew Abebe & Godana Birhanu, 2023) aborda de forma abrangente os desafios associados à resistência antimicrobiana (RAM), enfatizando a necessidade urgente de compreender os mecanismos moleculares que impulsionam o desenvolvimento dessa resistência. Os autores destacam que, sem alternativas viáveis aos antibióticos atuais, a RAM pode resultar em custos globais exorbitantes e um número alarmante de mortes anuais até 2050.

A análise crítica do material revela que os autores não apenas discutem a gravidade da situação, mas também propõem soluções inovadoras, como o uso de bacteriófagos, probióticos, imunoterapia, nanobióticos e peptídeos antimicrobianos. Estas abordagens emergentes são apresentadas como complementares ao uso responsável de antibióticos, o que é crucial para controlar a disseminação de bactérias resistentes. Essa perspectiva é particularmente relevante, considerando o aumento dos níveis de antibióticos no meio ambiente, que, segundo os autores, tem consequências severas para os ecossistemas microbianos e contribui para a propagação da resistência.

Além disso, o artigo salienta a importância de uma estratégia interdisciplinar, como a abordagem “One Health”, que reconhece a interconexão entre a saúde humana, animal e ambiental. Essa visão holística é essencial para mitigar as ameaças à saúde pública e destaca a necessidade de colaboração entre diferentes setores.

Os autores também abordam os desafios enfrentados na implementação de novas estratégias terapêuticas, como a estabilidade, os custos de extração e a citotoxicidade. A crítica aqui reside na necessidade de mais pesquisas para superar essas barreiras antes que essas terapias alternativas possam ser integradas com segurança em ambientes clínicos. Embora várias estratégias inovadoras tenham sido descritas, a progressão para ensaios clínicos avançados ainda é limitada, o que levanta questões sobre a viabilidade dessas abordagens no tratamento de infecções potencialmente fatais.

O artigo “Unraveling resistance mechanisms in combination therapy: A comprehensive review of recent advances and future directions” de (Morales-Durán et al., 2024) oferece uma análise abrangente das terapias combinadas como uma alternativa promissora para combater a resistência antimicrobiana (AMR) causada por bactérias patogênicas. Através de uma investigação detalhada, os autores argumentam que a compreensão dos mecanismos de resistência é crucial para enfrentar este desafio crescente à saúde pública global.

Os autores identificam quatro áreas de pesquisa fundamentais que podem contribuir para uma melhor compreensão do desenvolvimento da resistência a antibióticos em bactérias tratadas com estratégias de combinação: ecologia microbiana, evolução microbiana, farmacologia e bioinformática. Essa abordagem multidisciplinar é essencial, uma vez que a pesquisa tradicional sobre AMR tem se concentrado predominantemente nas mudanças genéticas e nas alternativas para combater a resistência, negligenciando aspectos importantes da ecologia e evolução microbiana.

A ecologia microbiana, conforme discutido no artigo, permite uma investigação das interações microbianas em diferentes ambientes, o que é vital para entender as pressões ecológicas que afetam os microrganismos. Essa compreensão é fundamental para a prevenção e tratamento da AMR, pois as interações entre diferentes espécies podem influenciar a resistência de forma significativa (Morales-Durán et al., 2024).

Além disso, a farmacologia é apresentada como uma disciplina que busca descobrir antimicrobianos que reduzam os efeitos colaterais e a própria evolução da AMR. A interação entre antibióticos em terapias combinadas pode resultar em efeitos sinérgicos, aditivos ou antagônicos, o que é crucial para informar estratégias de tratamento eficazes. Essa consideração é especialmente importante em um contexto onde a resistência está se tornando uma preocupação crescente.

A bioinformática, por sua vez, desempenha um papel vital na previsão e identificação de genes de resistência existentes e novos em genomas bacterianos. A capacidade de analisar grandes volumes de dados moleculares, genômicos e proteômicos pode acelerar a identificação de padrões de resistência e facilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Morales-Durán et al., 2024).

Por fim, o artigo enfatiza a importância de investigar as interações entre hospedeiros e patógenos para uma compreensão mais abrangente dos fatores que influenciam a resistência em bactérias tratadas com estratégias de combinação. Essa abordagem integrada é necessária para evitar a repetição de erros do passado na descoberta de antibióticos e na monoterapia.

## CONCLUSÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma crise de saúde pública global, exigindo uma compreensão abrangente dos seus mecanismos e a busca por novas abordagens terapêuticas. A análise da literatura revela um consenso sobre a urgência de ações coordenadas e multidisciplinares para enfrentar esse desafio. O conceito de One Health é central, pois integra as dimensões de saúde humana, animal e ambiental, reconhecendo que a resistência não é um problema isolado, mas um fenômeno interconectado que demanda colaboração entre diferentes setores [ref: dec29f18-4a24-4374-8623-4207fbf79242; ref: 613a1b3a-7db0-4c3e-8ed2-db2f2f9ba896].

Os artigos revisados destacam a gravidade da situação atual, com um aumento alarmante na resistência a antibióticos, especialmente entre bactérias gram-negativas (MKK et al., 2019). A necessidade de vigilância contínua e educação pública é enfatizada como essencial para controlar a disseminação da resistência (MKK et al., 2019). Além disso, a proposta de inovações em antibióticos de nova geração, que incorporam características como evolvibilidade e especificidade, é apresentada como uma estratégia promissora para mitigar os efeitos da resistência (Shim, 2022).

Outros estudos abordam alternativas terapêuticas, como o uso de bacteriófagos e probióticos, enfatizando a necessidade de uma abordagem interdisciplinar e a importância de entender os mecanismos moleculares subjacentes à resistência. A pesquisa sobre terapias combinadas também é destacada como uma estratégia viável, pois pode oferecer uma compreensão mais profunda das interações entre antibióticos e a evolução da resistência (Morales-Durán et al., 2024).

Em conclusão, a literatura revisada aponta para a necessidade urgente de uma abordagem colaborativa e inovadora para enfrentar a resistência antimicrobiana. A interconexão entre saúde humana, animal e ambiental, juntamente com a exploração de novas terapias e a educação sobre o uso responsável de antibióticos, são fundamentais para mitigar os impactos da resistência e garantir a eficácia dos tratamentos no futuro.

## REFERÊNCIAS

ANTÃO, E. M., VINCZE, S., HANKE, R., KLIMMEK, L., SUCHECKA, K., LÜBKEBECKER, A., & H. WIELER, L. (2018). Antibiotic resistance, the 3As and the road ahead. <https://core.ac.uk/download/200272685.pdf>

ASNAKEW ABEBE, A. & GODANA BIRHANU, A. (2023). Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

ESTRATÉGIAS utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Química Nova*, v. 43, n. 8, p. 1030-1041, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/>.

- FARQUHAR, K. et al. Advancing Drug Resistance Research Through Quantitative Modeling and Synthetic Biology. *arXiv preprint arXiv:2007.03186*, 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2007.03186>.
- MKK, F., SAMIUR RASHID, S., MHM, N., I. S. M, Z., BAHARUDIN, R., & NOR MAZILA RAMLI, A. (2019). A clinical update on Antibiotic Resistance Gram-negative bacteria in Malaysia- a review. <https://arxiv.org/pdf/1903.03486>
- MORALES-DURÁN, N., LEÓN-BUITIMEA, A., & R. MORONES-RAMÍREZ, J. (2024). Unraveling resistance mechanisms in combination therapy: A comprehensive review of recent advances and future directions. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- O USO de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a situação em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016. Disponível em: [https://scielo.pt/scielo.php?pid=S0870-90252016000100011&script=sci\\_arttext](https://scielo.pt/scielo.php?pid=S0870-90252016000100011&script=sci_arttext).
- PINHEIRO, F. et al. Predicting trajectories and mechanisms of antibiotic resistance evolution. *arXiv preprint arXiv:2007.01245*, 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2007.01245>.
- PREVENÇÃO e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 4, p. 1453-1464, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/LsgtvGPKDjpmfj5fKnXDWVg/>.
- RESISTÊNCIA a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8sybmgm7ZxDmzF8stXfY9KS/>.
- RESISTÊNCIA Antimicrobiana: desafios e estratégias para preservar a eficácia dos antibióticos. *Revista F&T*, 2024. Disponível em: <https://revistaft.com.br/resistencia-antimicrobiana-desafios-e-estrategias-para-preservar-a-eficacia-dos-antibioticos/>.
- RESISTÊNCIA bacteriana aos antibióticos e suas implicações no manejo clínico. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, n. 3, p. 189-196, 2020. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/download/3828/3955/8458>
- SHIM, Hyunjin (2022). Three innovations of next-generation antibiotics: evolvability, specificity, and non-immunogenicity. <https://arxiv.org/pdf/2210.14017>
- SILVA, R. A. et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate*, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/sdeb/2020.v44n126/607-623/>.
- VITALE, M. (2023). Antibiotic Resistance: Do We Need Only Cutting-Edge Methods, or Can New Visions Such as One Health Be More Useful for Learning from Nature?. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)

# MAPEAMENTO DE TECNOLOGIAS BRASILEIRAS PARA A PROMOÇÃO DO AUTOCUIDADO DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

*Data de submissão: 14/03/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

**João Carlos Sedraz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/3616081134924208>

**Rosana Alves de Melo**

<http://lattes.cnpq.br/3468266779182656>

**Karen Ruggeri Saad**

<http://lattes.cnpq.br/8317304172969145>

**João Carlos Sedraz Silva**

<http://lattes.cnpq.br/3088061876006335>

**Tino Lucas Valença Fernandes**

<http://lattes.cnpq.br/5139506969944547>

**Lara Sibelly Ribeiro Coqueiro**

<http://lattes.cnpq.br/2861231355038289>

**RESUMO:** O presente trabalho teve por objetivo identificar tecnologias brasileiras voltadas à promoção da educação para o autocuidado de pessoas com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2. O método adotado contemplou etapas típicas de um mapeamento sistemático de literatura. Como resultado da execução dessas etapas, foram analisadas dezenove (19) soluções tecnológicas, que podem ser utilizadas ou, até mesmo, subsidiar o desenvolvimento de novos recursos dedicados à educação para o autocuidado em DM tipo 2.

**PALAVRAS-CHAVE:** Educação em Saúde, Doenças Crônicas, Tecnologia, Inovação.

### MAPPING OF BRAZILIAN TECHNOLOGIES FOR PROMOTING SELF-CARE FOR PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**ABSTRACT:** The present study aimed to identify Brazilian technologies focused on promoting self-management education for individuals with type 2 Diabetes Mellitus (DM). The adopted method included the typical stages of a systematic literature mapping. As a result of executing these steps, we analyzed nineteen (19) technological solutions. These can be utilized or even facilitate the development of new resources dedicated to self-management education in type 2 DM.

**KEYWORDS:** Health education, Chronic Diseases, Technology, Innovation.



## INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível, que ocorre quando o pâncreas não consegue produzir insulina ou quando o corpo não consegue aproveitá-la adequadamente. É, dessa forma, caracterizada por quadro de hiperglicemia, identificado por meio de exames complementares, como glicemia plasmática de jejum (GJ), teste de tolerância à glicose por via oral (TTGO) e hemoglobina glicada (HbA1c). A hiperglicemia crônica é associada, em longo prazo, a danos em órgãos vitais, tais como coração, olhos e rins.

A doença é classificada em subtipos: DM tipo 1, idiopático e imunomediado, associado à destruição de células  $\beta$ -pancreáticas; DM tipo 2, mais comum e relacionado à resistência à insulina; e o diabetes gestacional. Como citado por Rodacki *et al* (2023), essa classificação permite melhor acompanhamento e definição de estratégias para o rastreamento, prevenção e cuidados de pessoas com DM.

Estima-se que, no mundo, em 2014, existiam cerca de 422 milhões de adultos com DM (OPAS, 2023). No Brasil, há 7 milhões de pessoas com DM, sendo que 90% apresenta o segundo tipo da doença. Ela acomete mais os adultos e idosos e está associada a fatores ambientais, como sedentarismo, maus hábitos alimentares e sobrepeso. Se não tratada devidamente, pode trazer uma série de complicações: neuropatia diabética, problemas vasculares, amputações, pé diabético, entre outros.

De acordo com Piette *et al.* (2003) a atuação dos profissionais de saúde contribui para educar os pacientes a adotarem medidas de autocuidado, como a adesão ao tratamento medicamentoso e a mudanças no estilo de vida, que são fundamentais para o controle de doenças crônicas, como o DM tipo 2. No entanto, essa atuação é comprometida devido à escassez de tempo e recursos dos profissionais de saúde, além da falta de compreensão dos pacientes acerca dos riscos à saúde relacionados à essa doença.

Nesse cenário de limitações dos sistemas de saúde, o emprego de soluções tecnológicas tem representado uma alternativa relevante, que amplia a capacidade de atendimento e diversifica as possibilidades de educação para o autocuidado de pacientes com doenças crônicas (WANNHEDEN, *et al.*, 2022).

Considerando o contexto crítico brasileiro, no qual a Diabetes Mellitus é a causa da morte de aproximadamente sessenta mil pessoas por ano (GARCES, *et al.*, 2023), e as oportunidades que as tecnologias oferecem para o enfrentamento dessa situação a partir do estímulo ao autocuidado, pode-se questionar: Quais as tecnologias brasileiras que podem favorecer o autocuidado de pessoas com DM tipo 2?

Diante dessa questão, o objetivo deste mapeamento foi, portanto, identificar tecnologias brasileiras voltadas à promoção da educação para o autocuidado de pessoas com DM tipo 2.

Além desta introdução, este artigo está organizado com mais três seções, as quais apresentam o método utilizado neste estudo, resultados e discussões sobre as tecnologias identificadas e as considerações finais desta pesquisa.

## MÉTODO

Visando selecionar os trabalhos analisados neste estudo, realizou-se a condução de um mapeamento sistemático. Esse tipo de mapeamento é um método de revisão de literatura que atende algumas diretrizes, as quais têm como finalidade principal fornecer uma visão abrangente de um determinado campo de pesquisa, evidenciando lacunas a serem investigadas (Kitchenham *et al.*, 2007).

Nesta seção, são apresentados tópicos com as etapas realizadas no mapeamento, conforme as diretrizes sugeridas por Petersen *et al.* (2008).

- *Definição das questões de pesquisa*

Em consonância com o objetivo deste trabalho, foram definidas quatro (4) questões de pesquisa específicas, as quais são indicadas a seguir:

**Q1:** Quais os principais tipos de tecnologias?

**Q2:** Quais os públicos-alvo das soluções tecnológicas?

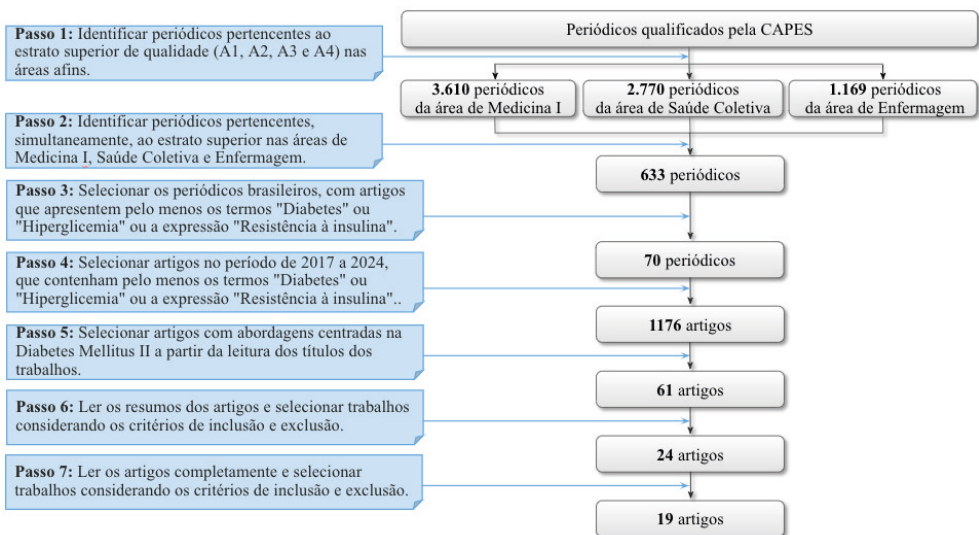
**Q3:** Quais as principais fontes de informação que subsidiaram os conteúdos apresentados pelas soluções?

**Q4:** Como foram avaliadas as soluções tecnológicas?

**Q5:** Como os elementos do Modelo de Cuidados Crônicos podem ser favorecidos pelas soluções tecnológicas propostas?

- *Estratégia de busca*

A fonte de pesquisa utilizada na busca por artigos relacionados ao objetivo deste estudo foi constituída por periódicos brasileiros qualificados pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (Figura 1).



**Figura 1** – Fonte de pesquisa do mapeamento sistemático.

Fonte: Elaborada pelos autores (2025).

Foram considerados setenta (70) periódicos, os quais atendiam, simultaneamente, às seguintes condições: *i.* pertencer ao estrato superior de qualidade (A1, A2, A3 ou A4) na área de Medicina I; *ii.* pertencer ao estrato superior de qualidade (A1, A2, A3 ou A4) na área de Saúde Coletiva; *iii.* pertencer ao estrato superior de qualidade (A1, A2, A3 ou A4) na área de Enfermagem; *iv.* conter artigos que, no seu conteúdo, apresentem pelo menos o termo “diabetes”, “hiperglicemia” ou a expressão “resistência à insulina”.

Quanto às condições *i*, *ii* e *iii*, adotou-se esses critérios de seleção em virtude de os periódicos classificados nesses estratos possuírem um maior rigor científico, com a garantia de que os trabalhos publicados foram avaliados por pesquisadores da área. Em relação à condição *iv*, a mesma foi estabelecida como forma de filtrar periódicos com o escopo relacionado ao presente mapeamento.

- *Seleção de artigos por critérios de inclusão e exclusão*

A partir dos periódicos considerados como fonte de pesquisa, a seleção dos artigos aconteceu em quatro (4) passos (Figura 1). Inicialmente, foram buscados artigos publicados no período de 2017 a 2024, que continham o termo “diabetes”, “hiperglicemia” ou a expressão “resistência à insulina”. Em seguida, a partir da leitura dos títulos, selecionou-se apenas os trabalhos que demonstravam fazer abordagens centradas em DM tipo 2. Nos dois últimos passos, foram lidos os textos dos resumos e das demais seções das publicações, permitindo a seleção final dos artigos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (Quadro 1).

Critério		Descrição
Inclusão	CI01	Estudos primários.
	CI02	Artigos que apresentem soluções tecnológicas para a promoção do autocuidado de pessoas com DM tipo 2.
Exclusão	CE01	Artigos duplicados.
	CE02	Artigos que apresentem contextos de aplicação das soluções distintos do brasileiro.
	CE03	Artigos que não tratem tecnologias para a promoção do autocuidado de pessoas com DM tipo 2.
	CE04	Estudos não primários, resumos ou resenhas de artigos científicos, dissertações ou teses..

**Quadro 1** – Critérios de inclusão e exclusão do mapeamento sistemático.

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2024).

Após os referidos passos da seleção, restaram dezenove (19) artigos (Quadro 2). Os periódicos e as publicações identificados em cada passo do protocolo adotado no mapeamento sistemático podem ser visualizados no endereço eletrônico [www.bit.ly/protocolo\\_mapeamento](http://www.bit.ly/protocolo_mapeamento).

Id	Referência selecionada
01	BECKER, T. A. C. et al. Effects of supportive telephone counseling in the metabolic control of elderly people with diabetes mellitus. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 70, p. 704–710, ago. 2017.
02	CARVALHO, S. L. DE et al. Conversation map: an educational strategy in the care of elderly people with diabetes mellitus. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 71, p. 925–929, 2018.
03	CHAVES, F. A. et al. Tradução e adaptação cultural do Behavior Change Protocol para as práticas educativas em Diabetes Mellitus. <b>Revista Latino-Americana de Enfermagem</b> , v. 27, p. e3164, 19 ago. 2019.
04	FARIA, C. C. et al. Elaboration and validation of an e-book with the laws about diabetes in schools. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 75, p. e20200711, 25 out. 2021.
05	FERNANDES, T. F. et al. Smartphone-based evaluation of static balance and mobility in type 2 Diabetes. <b>Anais da Academia Brasileira de Ciências</b> , v. 96, p. e20231244, 29 jul. 2024.
06	FIGUEIRA, A. L. G. et al. Educational interventions for knowledge on the disease, treatment adherence and control of diabetes mellitus. <b>Revista Latino-Americana de Enfermagem</b> , v. 25, p. e2863, 20 abr. 2017.
07	MARQUES, A. D. B. et al. PEDCARE: validation of a mobile application on diabetic foot self-care. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 74, p. e20200856, 24 maio 2021.
08	MARQUES, A. D. B. et al. Usability of a mobile application on diabetic foot self-care. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 73, p. e20180862, 8 jun. 2020.
09	MENDONÇA, S. C. B. DE et al. Construction and validation of the Self-care Assessment Instrument for patients with type 2 diabetes mellitus. <b>Revista Latino-Americana de Enfermagem</b> , v. 25, p. e2890, 5 jun. 2017.
10	MENEZES, L. G. C. et al. Production and validation of the short film Pés que te quero®: educational technology for people with diabetes. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 75, p. e20210329, 7 mar. 2022.
11	PEDROSA, R. B. DOS S. et al. Psychometric performance of the Brazilian version the “Insulin Management Diabetes Self-Efficacy Scale” for patient with Type 2 Diabetes Mellitus. <b>Medicina (Ribeirão Preto)</b> , v. 51, n. 2, p. 121–130, 22 nov. 2018.
12	PEREIRA, P. DE F. et al. Avaliação das estratégias de educação em grupo e intervenção telefônica para o diabetes tipo 2. <b>Revista da Escola de Enfermagem da USP</b> , v. 55, p. e03746, 2 jun. 2021.
13	RIBEIRO, S. A. et al. Elaboration and validation of a booklet on diabetes for Community Health Workers. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 73, p. e20180899, 17 jun. 2020.
14	SANTOS, C. L. J. DOS et al. Validity of a booklet to promote the health of people with diabetes in the face of COVID-19. <b>Revista Brasileira de Enfermagem</b> , v. 76, p. e20220472, 8 maio 2023.
15	SILVA, A. F. R. DA et al. Intervenção telefônica na prática de autocuidado com os pés em diabéticos: ensaio clínico randomizado. <b>Revista da Escola de Enfermagem da USP</b> , v. 55, p. e03737, 23 jun. 2021.
16	SILVA, H. C. D. DE A. E et al. Construction and validation of nursing diagnoses for people with diabetic foot ulcers. <b>Revista da Escola de Enfermagem da USP</b> , v. 56, p. e20220022, 4 maio 2022.
17	TORRES, H. D. C.; PAULA, D. V. D. Avaliação da cartilha para orientação da prática do autocuidado em Diabetes Mellitus [Evaluation of a primer giving guidance on Diabetes Mellitus self-care] [Evaluación del manual para orientación de la práctica del autocuidado en Diabetes Mellitus]. <b>Revista Enfermagem UERJ</b> , v. 27, p. e7722, 21 maio 2019.
18	VÊSCOVI, S. DE J. B. et al. Aplicativo móvel para avaliação dos pés de pessoas com diabetes mellitus. <b>Acta Paulista de Enfermagem</b> , v. 30, p. 607–613, dez. 2017.
19	VIEIRA, G. DE L. C. et al. Translation, cultural adaptation and validation of the Diabetes Attitudes Scale - third version into Brazilian Portuguese 1. <b>Revista Latino-Americana de Enfermagem</b> , v. 25, 8 jan. 2018.

**Quadro 2 – Artigos selecionados.**

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025).

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção, são mostrados os resultados e discussões dos dados coletados, considerando as cinco (5) questões de pesquisa específicas definidas neste mapeamento.

### **Q1:** *Quais os principais tipos de tecnologias?*

Como pode ser observado no Quadro 3, a análise dos artigos selecionados revelou que os aplicativos móveis representam a categoria mais referenciada entre as tecnologias voltadas para a promoção do autocuidado em DM tipo 2, sendo citados em quatro estudos (identificadores 05, 07, 08 e 18). Além disso, destacam-se as cartilhas educativas (identificadores 13, 14 e 17) e as intervenções telefônicas (identificadores 01, 12 e 15).

Tipo de Tecnologia	Identificador (id) da referência	Número de referências relacionadas
Aplicativo móvel	05, 07, 08 e 18	4
Cartilha educativa	13, 14 e 17	3
Diagnósticos de enfermagem	16	1
<i>E-book</i>	04	1
Escala de avaliação	11 e 19	2
Filme curta-metragem	10	1
Instrumento de avaliação de autocuidado	09	1
Intervenção telefônica	01, 12 e 15	3
Mapa de conversação	02 e 06	2
Protocolo de mudança de comportamento	03	1
Sensores de inércia	05	1

**Quadro 3** – Tecnologia utilizadas.

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025).

Outras tecnologias foram menos mencionadas nos trabalhos. O uso de diagnósticos de enfermagem (identificador 16), *e-book* (identificador 04), filme de curta-metragem (identificador 10), instrumentos de avaliação de autocuidado (09), protocolos de mudança de comportamento (identificador 03) e sensores de inércia (identificador 05) apareceu em apenas um artigo cada, o que pode indicar uma menor disseminação dessas abordagens ou desafios na sua implementação prática.

### **Q2:** *Quais os públicos-alvo das soluções tecnológicas?*

As soluções tecnológicas identificadas nos estudos analisados foram desenvolvidas para diferentes públicos-alvo (Quadro 4). A maioria das propostas foi direcionada aos próprios pacientes com DM tipo 2, com dez (10) estudos (identificadores 03, 05, 06, 07, 08, 10, 12, 14, 15 e 17). Profissionais da área da Saúde, também, foram público-alvo de quatro (4) trabalhos (identificadores 03, 09, 11 e 19).

Público-alvo das soluções	Identificador (id) da referência	Número de referências relacionadas
Agentes Comunitários de Saúde	13	1
Enfermeiros	16 e 18	2
Mães de estudantes com DM e equipe escolar	04	1
Pessoas com DM	03, 05, 06, 07, 08, 10, 12, 14, 15 e 17	10
Pessoas idosas com DM	01, 02	2
Profissionais área da Saúde	03, 09, 11 e 19	4

**Quadro 4** – Público-alvo das soluções.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Dois (2) trabalhos focaram em soluções para auxiliar enfermeiros na promoção do autocuidado (identificadores 16 e 18). Pessoas idosas com DM tipo 2 foram citadas como público-alvo em dois (2) trabalhos (identificadores 01, 02) e mães de estudantes com diabetes e membros da equipe escolar em um (1) dos artigos selecionados (identificador 04).

### **Q3:** *Quais as principais fontes de informação que subsidiaram os conteúdos apresentados pelas soluções?*

As fontes de informação que subsidiaram o desenvolvimento das soluções tecnológicas analisadas são predominantemente diretrizes e documentos normativos de organizações nacionais e internacionais (Quadro 5).

Fontes de informação que subsidiaram o conteúdo das soluções	Identificador (id) da referência	Número de referências relacionadas
Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes	01, 04, 16 e 18	4
<b>Documentos de entidades internacionais</b> (Consenso Internacional do Pé Diabético, <i>American Diabetes Association</i> , <i>International Diabetes Federation</i> , <i>International Organization for Standardization</i> , <i>International Working Group on The Diabetic Foot</i> , Ministério da Saúde de Portugal, Ministério da Saúde do Perú, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )	02, 04, 08, 10, 15, 16 e 18	7
<b>Documentos do Ministério da Saúde do Brasil</b> (Caderno de Atenção Básica - Estratégia para o cuidado da pessoas com doença crônica, Manual do Pé Diabético)	15, 16 e 18	3
<b>Informações contidas em aplicativos</b> ( <i>Timed up and go test</i> , <i>Mobile health</i> , <i>Momentum Science</i> )	05 e 07	2
<b>Legislação brasileira</b> (Código do Consumidor, Constituição Federal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei de Diretrizes e Bases da Educação)	04	1
<b>Protocolos e escalas de avaliação</b> (Avaliação do Conhecimento de Agentes Comunitários de Saúde, Escala de Autoeficácia para o Controle da Insulina no Diabetes, <i>Diabetes Attitudes Scale</i> , Instrumento Medida de Adesão aos Tratamentos, <i>Patient Assessment Chronic Illness Care</i> (PACIC), Protocolo Compasso, Protocolo de Mudança de Comportamento)	01, 02, 09, 11, 12, 13 e 19	7

Teoria Geral da Enfermagem de Orem	09, 10 e 16	3
Teoria Sistêmico-Funcional	3	1
Teorias da aprendizagem	01, 02 e 06	3
Outras fontes consultadas pelos autores do trabalho	01, 13 e 14	3
Fonte não especificada pelos autores	17	1

**Quadro 5** – Principais fontes de informação que subsidiaram o conteúdo das soluções.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Destacam-se as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, mencionadas em quatro (4) estudos (identificadores 01, 04, 16 e 18), reforçando a relevância desse documento na padronização de recomendações para o cuidado em DM tipo 2. Além disso, documentos de entidades internacionais, como a *American Diabetes Association* e a *International Diabetes Federation*, foram fontes referenciadas em sete (7) artigos (identificadores 02, 04, 08, 10, 15, 16 e 18).

Três (3) trabalhos fizeram referência a documentos do Ministério da Saúde do Brasil, incluindo o Caderno de Atenção Básica - Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica e o Manual do Pé Diabético (identificadores 15, 16 e 18), evidenciando a influência das diretrizes governamentais no desenvolvimento de soluções para o autocuidado.

#### **Q4:** *Como foram avaliadas as soluções tecnológicas?*

Quanto à forma de avaliação das soluções, o Quadro 6 sintetiza os achados neste mapeamento. A validação de materiais educativos foi o método mais adotado, presente em cinco (5) estudos (identificadores 04, 10, 13, 14 e 17). Ensaios clínicos foram empregados em três estudos (identificadores 01, 06 e 15), assim como testes de usabilidade (identificadores 07, 08 e 18) e validação de escalas (identificadores 09, 11 e 19).

Procedimento de avaliação	Identificador (id) da referência	Número de referências relacionadas
Ensaios clínicos	01, 06 e 15	3
Estudos comparativos	12	1
Estudos qualitativos	02	1
Testes de usabilidade	07, 08 e 18	3
Testes experimentais	05	1
Validação de escalas	09, 11 e 19	3
Validação de materiais educativos	04, 10, 13, 14 e 17	5
Validação de protocolos	03 e 16	2

**Quadro 6** – Formas de avaliação das soluções tecnológicas.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Algumas formas de avaliação foram menos referenciadas. Dois (2) estudos (identificadores 03 e 16) utilizaram a validação de protocolos. Estudo comparativo, estudo qualitativo e teste experimental, respectivamente, foram abordagens de avaliação observadas somente nos trabalhos relacionados aos identificadores 12, 02 e 05.

### **Q5: Como os elementos do Modelo de Cuidados Crônicos podem ser favorecidos pelas soluções tecnológicas propostas?**

Conforme apontado por Yeoh *et al.* (2018), o Modelo de Cuidados Crônicos (MCC), proposto por Wagner (1998), serve como diretriz para o planejamento estratégico de soluções voltadas à qualidade do atendimento aos pacientes com doenças crônicas, incluindo o DM tipo 2. A Organização Pan-Americana da Saúde destaca que o MCC é amplamente reconhecido e exerce grande influência na estruturação dos sistemas de saúde voltados ao cuidado desses pacientes (OPAS, 2013).

O MCC estabelece que as instituições de saúde devem fornecer suporte a quatro elementos essenciais: autocuidado apoiado, desenho do sistema de prestação de serviços, suporte às decisões e sistema de informação clínica. A integração desses elementos com os recursos da comunidade contribui para um gerenciamento mais eficaz das doenças crônicas (YEOH *et al.*, 2018).

Para contribuir com a aplicação prática do MCC, Pedroni *et al.* (2023) identificaram um conjunto de intervenções que auxiliam na implementação dos seus elementos. Essas intervenções foram adotadas como referência na análise de como as soluções selecionadas neste estudo podem favorecer os componentes do MCC.

Neste estudo, os critérios de inclusão e exclusão priorizaram soluções tecnológicas voltadas à promoção do autocuidado para indivíduos com DM tipo 2. Contudo, como indicado no Quadro 7, as soluções tecnológicas brasileiras identificadas no mapeamento demonstram potencial para impactar, também, os demais elementos do MCC, por meio de diferentes estratégias de intervenção. Esse achado é relevante, pois, conforme argumentado por Yeoh *et al.* (2018), a eficácia do autocuidado no DM2 é potencializada quando há uma articulação com os demais elementos do MCC.

Entre outras possibilidades, podem ser realizadas intervenções para o **autocuidado apoiado** a partir de dez (10) soluções que permitem a “educação do paciente sobre aspectos gerais da doença” (identificadores 01, 02, 04, 06, 07, 08, 10, 13, 15 e 17) e de sete (7) associadas com “informações sobre recursos da comunidade e da organização de saúde para promoção do autocuidado” (identificadores 02, 04, 10, 15, 16, 18 e 19).

Para o elemento **desenho do sistema de prestação de serviços**, as nove (9) soluções podem contribuir em intervenções com o “uso planejado de instrumentos para dar suporte a atenção à saúde baseada em evidências” (identificadores 01, 05, 07, 09, 12, 15, 16, 17 e 18). Em relação ao elemento **suporte às decisões**, destaque para as possibilidades de “uso de ferramentas de educação permanente em saúde” (identificadores 01, 02, 04, 06, 07, 08, 10, 13, 15 e 17). Na perspectiva do elemento **recursos da comunidade**, ressalta-se a oportunidade para “Programas de atividade física no âmbito da comunidade” (identificadores 01, 08 e 17) e “promover ações comunitárias de educação em saúde” (identificadores 01, 02 e 15).



No Quadro 7, também, são expostas algumas lacunas, relacionadas com alguns tipos de intervenções consideradas no estudo de Pedroni *et al.* (2023) que não estão contempladas nas soluções selecionadas neste mapeamento, como “busca do equilíbrio entre atenção à demanda espontânea e atenção programada”, “planejamento do cuidado ao paciente”, “integrar atenção primária com atenção especializada”, “monitoramento do desempenho da equipe de saúde e do sistema de atenção à saúde”, “resultados de exames”, “incentivar a participação em grupos comunitários de autoajuda” e “Suporte logístico para o atendimento aos pacientes”.

Elemento do MCC (Descrição)	Possibilidades de Intervenção	Identificador (id) da referência	Número de referências relacionadas
<b>Autocuidado apoiado</b> (Ênfase na promoção de habilidades e ferramentas para o automonitoramento da saúde do indivíduo)	Apoio motivacional.	02	1
	Alimentação saudável.	01, 02, 06, 15 e 17	5
	Atividade física.	01, 02, 06, 08, 13, 15 e 17	7
	Educação do paciente sobre aspectos gerais da doença.	01, 02, 04, 06, 07, 08, 10, 13, 15 e 17	10
	Educação e apoio às famílias ou aos cuidadores dos pacientes.	02 e 17	2
	Estabelecimento de metas a serem alcançadas.	01, 03 e 12	3
	Ferramentas para o autogerenciamento farmacológico.	06, 13 e 17	3
	Canais de comunicação para o aconselhamento.	12 e 15	2
	Informações sobre recursos da comunidade e da organização de saúde para promoção do autocuidado.	02, 04, 10, 15, 16, 18 e 19	7
<b>Desenho do sistema de prestação de serviços</b> (Diz respeito às estratégias de trabalho em equipe para promover a atenção à saúde de maneira efetiva e eficiente)	Busca do equilíbrio entre atenção à demanda espontânea e atenção programada.	--	0
	Equipe multidisciplinar.	01, 02, 08, 09, 12 e 13	6
	Fornecimento de atenção à saúde de acordo com as necessidades e cultura do paciente.	08, 15, 16 e 18	4
	Gestão de casos de pessoas com condições de saúde complexas.	01, 12 e 15	3
	Gestão do cuidado por enfermeiros(as).	01, 09, 11, 15 e 18	5
	Monitoramento regular dos pacientes pela equipe de saúde.	01, 07, 12 e 18	4
	Monitoramento remoto das condições dos pacientes.	03, 08, 09, 11, 16, 18 e 19	7
	Novas formas de atenção, como atenção compartilhada a grupo, atenção contínua, atenção por pares ou atenção à distância.	03, 07, 08, 09, 15 e 19	6
	Planejamento do cuidado ao paciente.	---	0
	Uso planejado de instrumentos para dar suporte a atenção à saúde baseada em evidências.	01, 05, 07, 09, 12, 15, 16, 17 e 18	9

<b>Suporte às decisões</b> (Foco na integração de práticas baseadas em evidências clínicas ao dia-a-dia do paciente)	Compartilhar diretrizes e informações clínicas com pacientes e profissionais de saúde.	01, 02, 06, 13, 15 e 17	6
	Integrar atenção primária com atenção especializada.	---	0
	Uso de ferramentas de educação permanente em saúde.	01, 02, 04, 06, 07, 08, 10, 13, 15 e 17	10
<b>Sistema de informação clínica</b> (Envolve o fornecimento de informações sobre a população)	Alertas, lembretes e feedbacks.	15	1
	Compartilhamento de informações clínicas entre os profissionais e os pacientes para permitir a coordenação da atenção à saúde.	01, 07 e 15	3
	Identificação de subpopulações relevantes, em função de riscos, para uma atenção à saúde proativa e integrada.	05 e 18	2
	Monitoramento do desempenho da equipe de saúde e do sistema de atenção à saúde.	---	0
	Planejamento de cuidado individualizado.	05, 18 e 19	3
	Resultados de exames.	---	0
<b>Recursos da comunidade</b> (Concentra-se em fortalecer o sistema de saúde a partir de recursos existentes na comunidade em que o indivíduo está inserido)	Incentivar a participação em grupos comunitários de autoajuda.	---	0
	Programas de atividade física no âmbito da comunidade.	01, 08 e 17	3
	Promover ações comunitárias de educação em saúde.	01, 02 e 15	3
	Suporte logístico para o atendimento aos pacientes.	---	0

**Quadro 7** – Elementos do MCC que podem ser favorecidos pelas soluções propostas.

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste artigo, a partir de um mapeamento sistemático da literatura, foram identificadas e analisadas soluções tecnológicas brasileiras, voltadas à promoção do autocuidado de pessoas com DM tipo 2.

As soluções examinadas neste estudo abrangem desde aplicativos para *smartphones* e sensores de movimentos até materiais educativos e escalas de avaliação. Essa abrangência é interessante, refletindo a diversidade de intervenções que podem ser adaptadas às necessidades específicas para o autocuidado de pacientes com doenças crônicas.

Apesar de serem promissores, os projetos das tecnologias analisadas, ainda, possuem algumas limitações, sobretudo, no que diz respeito à avaliação das soluções, sem dados sobre a eficácia a longo prazo para a prevenção e o controle da DM tipo 2. Outra limitação é a falta de dados sobre a integração dessas tecnologias com os sistemas de saúde brasileiros.

Em pesquisas futuras, sugere-se estudos clínicos mais robustos para avaliar a eficácia da adoção dessas tecnologias. Além disso, a partir das possibilidades observadas, deve-se considerar o desenvolvimento de novos recursos dedicados ao autocuidado em DM tipo 2, o que proporcionará mais alternativas para o enfrentamento dessa doença que, a cada ano, mata aproximadamente sessenta mil pessoas no Brasil.

## REFERÊNCIAS

BECKER, T. A. C. *et al.* Effects of supportive telephone counseling in the metabolic control of elderly people with diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, p. 704–710, ago. 2017.

CARVALHO, S. *et al.* Conversation map: an educational strategy in the care of elderly people with diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, p. 925–929, 2018.

CHAVES, F. A. *et al.* Tradução e adaptação cultural do Behavior Change Protocol para as práticas educativas em Diabetes Mellitus. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, p. e3164, 19 ago. 2019.

FARIA, C. C. *et al.* Elaboration and validation of an e-book with the laws about diabetes in schools. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, p. e20200711, 25 out. 2021.

FERNANDES, T. F. *et al.* Smartphone-based evaluation of static balance and mobility in type 2 Diabetes. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 96, p. e20231244, 29 jul. 2024.

FIGUEIRA, A. L. G. *et al.* Educational interventions for knowledge on the disease, treatment adherence and control of diabetes mellitus. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, p. e2863, 20 abr. 2017.

GARCES, T. S.; DAMASCENO, L. L. V.; SOUSA, G. J. B.; CESTARI, V. R. F.; PEREIRA, M. L. D.; MOREIRA, T. M. M. Relationship between social development indicators and mortality due to Diabetes Mellitus in Brazil: a space-time analysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 31, p. e3971, 2023.

KITCHENHAM, B. *et al.* Guidelines for performing systematic literature reviews in software engineering. In: Technical report, Ver. 2.3 **EBSE Technical Report**. EBSE. 2007.

MARQUES, A. D. B. *et al.* PEDCARE: validation of a mobile application on diabetic foot self-care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, p. e20200856, 24 maio 2021.

MARQUES, A. D. B. *et al.* Usability of a mobile application on diabetic foot self-care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, p. e20180862, 8 jun. 2020.

MENDONÇA, S. C. B. DE *et al.* Construction and validation of the Self-care Assessment Instrument for patients with type 2 diabetes mellitus. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, p. e2890, 5 jun. 2017.

MENEZES, L. G. C. *et al.* Production and validation of the short film Pés que te quero®: educational technology for people with diabetes. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, p. e20210329, 7 mar. 2022.

OPAS. Cuidados innovadores para las condiciones crónicas: Organización y prestación de asistencia de alta calidad a las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas. Washington, DC: OPS, 2013. 105 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53604>. Acesso em: 14/03/2025.

- PEDRONI, Cristina *et al.* Elements Characterising Multicomponent Interventions Used to Improve Disease Management Models and Clinical Pathways in Acute and Chronic Heart Failure: A Scoping Review. In: **Healthcare**. MDPI, 2023.
- PEDROSA, R. B. DOS S. *et al.* Psychometric performance of the Brazilian version the “Insulin Management Diabetes Self-Efficacy Scale” for patient with Type 2 Diabetes Mellitus. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 51, n. 2, p. 121–130, 22 nov. 2018.
- PEREIRA, P. DE F. *et al.* Avaliação das estratégias de educação em grupo e intervenção telefônica para o diabetes tipo 2. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, p. e03746, 2 jun. 2021.
- PETERSEN, K. *et al.* Systematic mapping studies in software engineering. In: 12th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering (EASE) 12. 2008.
- PIETTE, J. *et al.* Dimensions of patient-provider communication and diabetes self-care in an ethnically diverse population. **Journal of general internal medicine**, 2003.
- RIBEIRO, S. A. *et al.* Elaboration and validation of a booklet on diabetes for Community Health Workers. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, p. e20180899, 17 jun. 2020.
- RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLOC, M.; LAMOUNIER, R. Classificação do diabetes. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2023. São Paulo: **Editora SBD**, 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes>. Acesso em: 14/03/2025.
- SANTOS, C. L. J. DOS *et al.* Validity of a booklet to promote the health of people with diabetes in the face of COVID-19. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 76, p. e20220472, 8 maio 2023.
- SILVA, A. F. R. DA *et al.* Intervenção telefônica na prática de autocuidado com os pés em diabéticos: ensaio clínico randomizado. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, p. e03737, 23 jun. 2021.
- SILVA, H. C. D. DE A. E *et al.* Construction and validation of nursing diagnoses for people with diabetic foot ulcers. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, p. e20220022, 4 maio 2022.
- TORRES, H. D. C.; PAULA, D. V. D. Avaliação da cartilha para orientação da prática do autocuidado em Diabetes Mellitus. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 27, p. e7722, 21 maio 2019.
- VÊSCOVI, S. DE J. B. *et al.* Aplicativo móvel para avaliação dos pés de pessoas com diabetes mellitus. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, p. 607–613, dez. 2017.
- VIEIRA, G. DE L. C. *et al.* Translation, cultural adaptation and validation of the Diabetes Attitudes Scale - third version into Brazilian Portuguese 1. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 8 jan. 2018.
- WAGNER, E. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness?. *Effective clinical practice*, 1998.
- WANNHEDEN, C. *et al.* Digital health technologies enabling partnerships in chronic care management: scoping review. **Journal of Medical Internet Research**, 2022.
- YEOH, E. *et al.* Benefits and limitations of implementing Chronic Care Model (CCM) in primary care programs: A systematic review. **International Journal of Cardiology**, 2018.

## CAPÍTULO 6

# CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DE *ENTEROBACTERALES* MULTIRESISTENTES A ANTIMICROBIANOS DE NEONATOS DE UM HOSPITAL NA ZONA NOROESTE DO PARANÁ

---

*Data de submissão: 16/03/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **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 Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

### **Thaliny Leal Specian Sestak**

Hospital Associação Beneficente de  
Saúde do Noroeste do Paraná  
Umuarama – Paraná  
ORCID: 0000-0003-3601-6218

### **Mariana Eches Urbaneja Gasparotti**

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

### **Deisy Mara Lima de Oliveira Aurora**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/3240041258472208>

### **Stefani Lino Cardim**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/6650418160269686>

### **Alanis Cassamassimo Cardoso**

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

### **Maria Júlia Moreira Onça**

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

### **Edvaldo Rodrigues de Oliveira Júnior**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/3987522576002635>

### **Julia da Silva Pimenta**

Universidade Estadual de Londrina,  
Departamento de Patologia, Análises  
Clínicas e Toxicológicas  
Londrina – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/5616106639748174>

**Eliana Carolina Vespero**

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

**Márcia Regina Echtes Perugini**

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

**RESUMO:** Em 2017, a Organização Mundial da Saúde agrupou uma série de patógenos como prioritários para o desenvolvimento de novos antimicrobianos. Dentre eles estão as enterobacterales, resistentes a betalactâmicos. Considerando que neonatos são mais vulneráveis às infecções, por não possuírem sistema imune maduro e frequentemente fazerem uso de uma série de antimicrobianos, este estudo tem como objetivo caracterizar fenotipicamente e genotipicamente Enterobacterales obtidos de culturas de *swab* de vigilância de um hospital da região noroeste do Paraná. As amostras foram identificadas por metodologia manual, a resistência foi visualizada por meio da técnica de disco difusão, sendo que foi verificada a produção de enzimas de betalactamase espectro estendido (ESBL) por meio da técnica de discos de aproximação e pela reação em cadeia da polimerase (PCR) para aquelas amostras ESBL positivo ou resistentes a carbapenêmicos (CR). Foram investigados os genes de  $\beta$ -lactamase,  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{CTX-M15}$ ,  $bla_{CTX-M2}$ ,  $bla_{CTX-M8}$ ,  $bla_{CTX-M9}$  e  $bla_{CTX-M25}$  e para genes de carbapenemases,  $bla_{KPC}$  e  $bla_{NDM}$ . Como resultado foram obtidos que 43,2% dos isolados foram positivos para *Klebsiella pneumoniae*, 24,6% para *Escherichia coli*, 15,3% para *Serratia marcescens* e 11,9% para *Enterobacter* spp. Destes, *K. pneumoniae* apresentou as maiores taxas de resistência sendo 18% ESBL positivo e 40% das suas amostras CR e, o segundo a apresentar maiores taxas foi *S. marcescens* apresentou 66,66% dos seus isolados positivos para ESBL, ao investigar os genes presentes em ambos, verificou-se predominância em *K. pneumoniae* sendo que 93% apresentaram o gene do grupo 1  $bla_{CTX-M1}$ , destes 90% também carregavam o  $bla_{CTX-M15}$ , o qual está presente como subgrupo do grupo 1. Em relação à *S. marcescens*, 22,2% apresentaram o gene  $bla_{CTX-M8}$ . Resistência a carbapenêmicos foi detectada apenas em *K. pneumoniae*, sendo que 90% apresentaram o gene  $bla_{KPC}$ , e nenhuma o gene  $bla_{NDM}$ . Em conclusão verificou-se uma alta prevalência de *K. pneumoniae* CR portadoras de  $bla_{KPC}$ . Entre as bactérias produtoras de ESBL, o gene  $bla_{CTX-M1}$  foi o mais frequente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neonatos, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, Enterobacterales, Carbapenêmicos, Betalactamase de espectro ampliado.

## PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CHARACTERIZATION OF MULTIDRUG-RESISTANT *ENTEROBACTERIALES* OF NEONATES FROM A HOSPITAL IN THE NORTHWEST AREA OF PARANÁ

**ABSTRACT:** In 2017, the World Health Organization grouped a series of pathogens as priorities for the development of new antimicrobials. Among them are enterobacteriales, resistant to beta-lactams. Considering that newborns are more vulnerable to infections, as they do not have a mature immune system and frequently use a series of antimicrobials, this study aims to phenotypically and genotypically characterize Enterobacteriales obtained from surveillance swab cultures from a hospital in the northwest region of Paraná. . The samples were identified using manual methodology, resistance was visualized using the disk diffusion technique, and the production of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) enzymes was verified using the approximation disk technique and polymerase chain reaction. (PCR) for those ESBL positive or carbapenem resistant (CR) samples. The  $\beta$ -lactamase genes, blaCTX-M1, blaCTX-M15, blaCTX-M2, blaCTX-M8, blaCTX-M9 and bla CTX-M25, and the carbapenemases genes, blaKPC and blaNDM, were investigated. As a result, 43.2% of the isolates were positive for *Klebsiella pneumoniae*, 24.6% for *Escherichia coli*, 15.3% for *Serratia marcescens* and 11.9% for *Enterobacter spp.* Of these, *K. pneumoniae* presented the highest resistance rates, with 18% being ESBL positive and 40% of its samples CR, and the second to present the highest rates was *S. marcescens*, presenting 66.66% of its isolates positive for ESBL, when investigating the genes present in both, there was a predominance in *K. pneumoniae*, with 93% presenting the blaCTX-M1 group 1 gene, of which 90% also carried blaCTX-M15, which is present as a subgroup of group 1. In relation to *S. marcescens*, 22.2% presented the blaCTX-M8 gene. Resistance to carbapenems was detected only in *K. pneumoniae*, with 90% having the blaKPC gene, and none the blaNDM gene. In conclusion, there was a high prevalence of *K. pneumoniae* CR carrying blaKPC. Among ESBL-producing bacteria, the blaCTX-M1 gene was the most common.

**KEYWORDS:** Newborns, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacteriales*, *Carbapenem*, extended spectrum beta-lactamase.

## INTRODUÇÃO

A disseminação global de patógenos com resistência tornou-se uma preocupação urgente na atualidade. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou seis patógenos como prioritários para o desenvolvimento de antimicrobianos, são eles o *Enterococcus sp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* (Babu Rajendran et al., 2019; Fao et al., 2017; Tacconelli et al., 2018). Além disso, em 2019 o Centro para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC) considerou bacilos Gram-negativos produtores de betalactamases de espectro estendido (ESBL) e de carbapenemases como ameaças sérias.

A produção das enzimas do tipo ESBL, levam a resistência a cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração e aos monobactâmicos, não são induzíveis, mediadas por genes presentes nos plasmídeos e hidrolisam a cadeia oxamino-beta-lactâmica presente na estrutura química dos antibióticos (Cordova; Blatt; Dalmarco, 2006), os genes frequentemente encontrados são o bla<sub>CTX M</sub>, bla<sub>TEM</sub> e bla<sub>SHV</sub>, cada um possui subtipos, e podem estar presentes concomitantemente no microrganismo.

Após o aparecimento dos patógenos produtores de ESBL, em especial nas enterobactérias (Picoli; Martins, 2011; Brolund, 2014), houve o aumento do tratamento com antimicrobianos alternativos, sua larga administração causou a estes microrganismos uma menor susceptibilidade, levando ao uso de carbapênemicos, acarretando o surgimento das enzimas com espectro mais amplo que a ESBL, as carbapenemases, estas são divididas em quatro classes: A, B, C e D. Sendo que as classes A e D possuem a serina como seu sítio alvo, já a classe B possui o zinco em seu sítio ativo.

Os genes mais prevalentes da classe A são: bla<sub>KPC</sub> e o bla<sub>GES</sub> (Nordmann et al., 2009; Arend, 2014), proporcionam resistência a todas as cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos; os carreadores da classe B, são chamados de metalo β-lactamases, diferentes da classe A, não são resistentes a monobactâmicos (Ambler, 1980; Bush; et al., 2010; Martínez-Martínez, et al., 2014), os genes mais encontrados nesta classe são bla<sub>IMP</sub>, bla<sub>VIM</sub> e bla<sub>NDM</sub> (Tzouveleki et al., 2012; ANVISA, 2013<sup>a</sup>); na classe C, temos os patógenos que produzem ampC, um gene cromossomal que confere resistência a cefalosporinas (com exceção da 4<sup>a</sup> geração) e a monobactâmicos, este gene está presente em patógenos específicos (*Morganella sp*, *Serratia sp*, *Providencia sp*, *Aeromonas sp*, *Citrobacter sp*, *Enterobacter sp*.); a classe D, também é chamada de oxacilinases, hidrolisam oxacilina e carbapênemicos, sendo seu gene mais comum o OXA-48 (Queenan, 2007; Nordmann; et al., 2011; Arend, 2014).

As enterobactérias, em especial grupo *Enterobacterales*, representam uma das principais causas de infecções graves em unidades neonatais (Arhoude et al., 2017; Ding et al., 2019; Nordbeg et al., 2018). *Enterobacterales* produtoras de ESBL ocorrem no mundo todo, tanto em hospitais quanto na comunidade, e têm sido apontadas por diversos autores em infecções de pacientes pediátricos (Bulabula et al., 2020; Sands et al., 2021; Talaga-Ćwiertnia, et al., 2017).

As infecções invasivas, onde são encontradas bactérias em fluidos corporais estéreis, quando causadas por bacilos Gram-negativos produtores de ESBL, desafiam a possibilidade de tratamento para infecções neonatais, estão associadas a maior mortalidade e a maiores custos de saúde (Clock et al., 2017; Danino et al., 2018; Nordberg, et al., 2013).

A colonização pode contribuir para a infecção clínica, se caracteriza por possuir bactérias em um determinado local do organismo, entretanto não provocando resposta ativa do hospedeiro a sua presença. Pacientes colonizados atuam como reservatórios para estes patógenos (Bulabula et al., 2020; Sands et al., 2021). Os neonatos são particularmente



vulneráveis devido a internação prolongada, o uso extensivo de antimicrobianos e a utilização de procedimentos invasivos, os quais associados à imaturidade do sistema imunológico, constituem fatores de risco para aquisição de microrganismos multirresistentes (Clock et al., 2017).

O conhecimento da colonização de neonatos internados pode fornecer subsídios para intervenções eficazes de controle de infecção a fim de reduzir doenças infecciosas, entretanto há poucos estudos sobre subtipos de genes causadores de ESBL na região sul do Brasil. Dessa forma, esse estudo teve por objetivo caracterizar fenotípicamente e genotípicamente amostras de *swab* de culturas de vigilância de neonatos para o grupo *Enterobacterales*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram analisadas amostras de vigilância de recém-nascidos, sendo excluídos deste trabalho os natimortos e recém-nascidos que evoluíram a óbito em menos de 24 horas de vida.

Os *swabs* foram colhidos de dois diferentes sítios, nasal e retal, foram incluídos no estudo as amostras positivas para o grupo *Enterobacterales*, totalizando 118 amostras, isoladas de culturas de neonatos internados no Hospital Associação Beneficente de Saúde do Noroeste do Paraná, no período de outubro de 2020 a maio de 2021. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 58344722.4.3001.0109.

As amostras passaram por identificação previamente no hospital de origem pelo Sistema Automatizado MicroScan-autoSCAN4® (Beckman Coulter), quando finalizadas foram encaminhadas ao setor de microbiologia do Laboratório de Habilidades Farmacêuticas/UEL, em meio de transporte Stuart. Ao chegar, realizou-se sua reativação em caldo de soja e tripticaseína (TSB) e após incubação *overnight*, foram inoculadas nos ágar MacConkey e Cromogênio e incubadas de 24 a 48 horas, a 36°C. A confirmação da identificação quanto ao gênero e espécie das colônias que se desenvolveram se deu por metodologia manual.

A sensibilidade a antimicrobianos foi determinada utilizando a técnica Kirby-Bauer, a qual consiste na preparação de uma suspensão com 0,9% de salina possuindo 0,5% de turbidez na escala de McFarland, inoculadas em ágar Mueller Hinton, onde são inseridos os discos difusão contendo antimicrobianos, foram utilizados neste projeto: Ceftazidima (CAZ), Cefoxitina (FOX), Amoxicilina com Ácido Clavulânico (AMC), Ceftriaxona (CRO), Cefepime (FEP), Imipenem (IMP), Ertapenem (ETP), Meropenem (MEM), Aztreonam (ATM), Ciprofloxacino (CIP), Sulfametaxol- Trimetopim (SXT), Gentamicina (CN), Amicacina (AK). A interpretação de resultados seguiu o Comitê Brasileiro de Susceptibilidade a Antimicrobianos (BrCAST).

Foi utilizado o teste de triagem para resistência de Colistina e Polimixina, seguindo a padronização de Vespero e colaboradores em 2021, onde foi encontrado que a concentração de 4,0µg/mL de Colistina e Polimixina, produzem resultados similares ao sistema automatizado VITEK® 2.

Para avaliação da produção de ESBL foi aplicado o método de aproximação de discos, utilizando: amoxicilina com ácido-clavulânico, cefotaxima, ceftazidima, aztreonam e cefepime, sendo considerada positivo quando apresentou a distorção do halo de inibição de pelo menos um destes antimicrobianos. A resistência aos carbapenêmicos foi determinada por disco difusão (BrCAST, 2023).

Após a confirmação de gênero, espécie e avaliação fenotípica da resistência aos antimicrobianos, as amostras identificadas como ESBL ou CR foram submetidas à extração por fervura para a Reação de Cadeia de Polimerase (WOODFORD, et al., 2005). Foram investigados os genes de ESBL do tipo *bla*<sub>CTX M1</sub>, grupos 1, 2, 8, 9 e 25, os quais são considerados subtipos mais comuns ou significativos (Rivoarilala, O, et al., 2018).

Para os genes *bla*<sub>CTX M1</sub>, *bla*<sub>CTX M2</sub>, *bla*<sub>CTX M8</sub>, *bla*<sub>CTX M9</sub>, *bla*<sub>CTX M25</sub>, a PCR se deu pela desnaturação inicial em 94°C por 5 minutos, 30 ciclos em 94°C por 25 segundos, o anelamento foi realizado em 52°C por 40 segundos e 72°C por 50s, finalizando com a extensão em 72°C por 6 minutos, foi realizado este processo para cada par de primer (Tabela 1). Para o gene *bla*<sub>CTX-M15</sub> foi utilizado o protocolo de desnaturação inicial 5 minutos à 94°C, amplificação 30 ciclos com desnaturação 30 segundos 94°C, anelamento 30 segundos 55°C, extensão 10 minutos por 72°C.

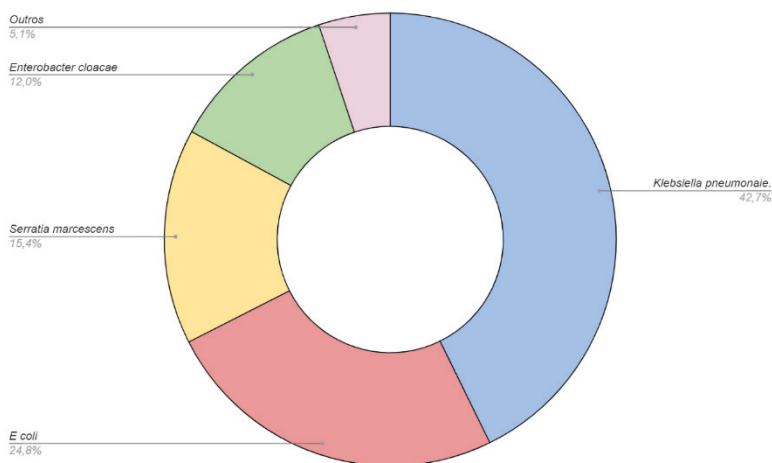
Gene	Sequência	Tipo
<i>bla</i> <sub>CTX M1</sub>	5'-AAA AAT CAC TGC GCC AGT TC	Forward
	5' AGC TTA TTC ATC GCC ACG TT	Reverse
<i>bla</i> <sub>CTX M2</sub>	5'-CGA CGC TAC CCC TGC TAT T	Forward
	5'CCA GCG TCA GAT TTT TCA GG	Reverse
<i>bla</i> <sub>CTX M8</sub>	5'-TGC CGT TAA GCG GAT GAT GC	Forward
	5'- AAC CCA CGA TGT GGG TAG C	Reverse
<i>bla</i> <sub>CTX M9</sub>	5'-CAA AGA GAG TGC AAC GGA TG	Forward
	5'-ATT GGA AAG CGT TCA TCA CC	Reverse
<i>bla</i> <sub>CTX M15</sub>	5' CGG GAT CA TGA ATA ACG CTG C	Forward
	5' GGA TCC CGA CAT TGC CCA AGA T	Reverse
<i>bla</i> <sub>CTX M25</sub>	5'- GCA CGA TGA CAT TCG GG	Forward
	5'- AAC CCA CGA TGT GGG TAG C	Reverse
<i>bla</i> <sub>kPC</sub>	5' ATG TCA TTA GCA CTG TTG TC	Forward
	5' TTA GGC GCG TAG TGA TGT TA	Reverse
<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	5' ATG GAA TGA GCA CTG TTA	Forward
	5' TTA CAT CGC TGG TTT GGC ATC	Reverse

**Tabela 1:** Sequência de primers utilizados para determinar presenças dos genes produtores de ESBL e carbapenemases.

Fonte: Autoria própria, Londrina-PR 2023

## RESULTADOS

Das 118 Enterobacterales analisadas, foram identificadas 50, *Klebsiella pneumoniae* (42,7%); 29, *Escherichia coli* (24,8%); 18, *Serratia marcescens* (15,4%); 13, *Enterobacter cloacae* (12%) e 4 do gênero *Citrobacter* (3,38%), sendo três destes *C. freundii*, e um *C. koseri*. Também foram encontradas duas espécies de *Pantoeae agglomerans*, uma de *Kluyvera intermedius* e uma *Klebsiella aerogenes* (Gráfico 1).



**Gráfico 1:** Percentual de patógenos identificados nas amostras de swab de vigilância no período de outubro de 2020 a maio de 2021 do Hospital Associação Beneficente do Noroeste do Paraná.

Fonte: Autoria própria, Londrina-PR 2023

O gênero *K. pneumoniae* apresentou-se resistência a diferentes antimicrobianos (tabela 2): cefalosporinas de 3ª geração, 32 amostras resistentes (9 ESBL, 3 sensíveis e 20 CR); cefalosporina de 4ª geração, 28 (19 CR, 9 ESBL); Carbapênemicos, 20 amostras; Monobactâmicos, 13 (23 não testadas); Sulfametaxol com trimetopim o qual é uma sulfonamida com um antagonista do ácido fólico, 30 (18 CR, 7 ESBL e 5 sensíveis); aminoglicosídeos, 29 (8 ESBL, 3 sensíveis e 18 CR).

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n 50)		<i>Escherichia coli</i> (n 29)		<i>Serratia marcescens</i> (n 18)		<i>Enterobacter cloacae</i> . (n 13)	
	R	%	R	%	R	%	R	%
Cefalosporinas								
3ª Geração	32	64	1	3,4	12	66,6	6	46,1
4ª Geração	28	56	1	3,4	11	61,1	3	23
Carbapenêmicos	20	40	0	0	0	0	0	0
Monobactâmicos	13	26	2	6,9	2	11,1	5	38,46
Sulfa-trimetoprim	30	60	14	48,2	1	5,5	2	15,4
Aminoglicosídeos	29	58	7	24,1	9	50	3	23

**Tabela 2:** Resultado por classe antimicrobiana dos antibiogramas realizados para os quatro patógenos mais encontrados em um Hospital do Noroeste do Paraná, no período de outubro de 2020 a maio de 2021.

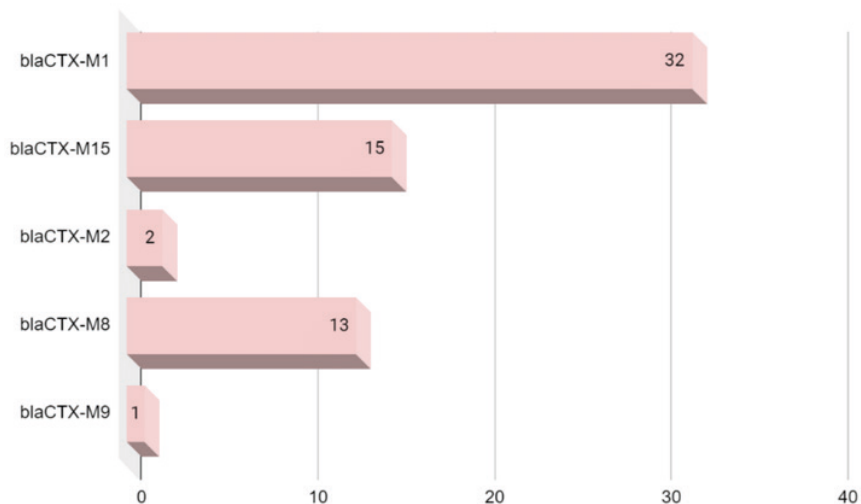
Fonte: Autoria própria, Londrina-PR 2023

Foram encontrados no gênero *Klebsiella*, 20 amostras resistentes a Carbapenêmicos (40%) e 9 ESBL positivo (18%), apenas 1 amostra de *E. coli* apresentou ESBL positivo (3,4%) e 12 amostras de *S. marcescens* (66,6%), já as amostras do gênero *Enterobacter* três apresentaram (21,4%). Em relação às outras espécies observadas em menores quantidades, apenas 2 positivaram para ESBL, ambas do gênero *Citrobacter*. Totalizando assim 22,9% das amostras ESBL positivo e 16,9% dos isolados resistentes aos carbapenêmicos.

Foi realizada a PCR para 47 Enterobacterales que apresentaram teste de ESBL positivo ou resistência a carbapenêmicos. Destas, trinta e duas foram positivas para o gene  $bla_{CTX-M1}$  (68,08%), sendo quinze para o subtipo do grupo 1  $bla_{CTX-M15}$  (31,91%); duas para  $bla_{CTX-M2}$  (7,4%); treze para  $bla_{CTX-M8}$  (27,65%), uma para  $bla_{CTX-M9}$  (2,12%). Não foram identificados isolados portadores do gene  $bla_{CTX-M25}$  (Gráfico 2 e Tabela 3).

Avaliando as 29 amostras do gênero *Klebsiella*, verificou-se que vinte e sete apresentavam o gene  $bla_{CTX-M1}$  (93,1%), destes quinze para o  $bla_{CTX-M15}$  (51,72%); duas,  $bla_{CTX-M2}$  (6,89%); cinco,  $bla_{CTX-M8}$  (17,24%). A única amostra de *E. coli* que apresentou resistência, demonstrou possuir genes  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{CTX-M8}$  e  $bla_{CTX-M9}$ .

Foram encontradas apenas quatro amostras positivas para os grupos do gene  $bla_{CTX-M}$ , nas amostras de *S. marcescens* sendo todas para o grupo 8. Em relação ao *E. cloacae*, os três apresentaram possuir genes do grupo 1, e apenas um destes não possuía o grupo 8. O único isolado do gênero *Citrobacter* apresentou possuir genes do tipo  $bla_{CTX-M15}$ , o qual pertence ao grupo 1 (Tabela 3).



**Gráfico 2:** Frequência dos grupos do gene  $bla_{CTX-M}$  entre 47 Enterobacterales ESBL ou CR no período de outubro de 2020 a maio de 2021 do Hospital Associação Beneficente do Noroeste do Paraná.

Fonte: Autoria própria, Londrina-PR 2023

	<i>n</i>	$bla_{CTX-M1}$ (%)	$bla_{CTX-M15}$ (%)	$bla_{CTX-M2}$ (%)	$bla_{CTX-M8}$ (%)	$bla_{CTX-M9}$ (%)	$bla_{CTX-M25}$ (%)
<i>K. pneumoniae</i>	29	93,1	51,72	6,89	17,24	0	0
<i>S. marcescens</i>	12	0	0	0	33,33	0	0
<i>E. cloacae</i>	3	100	0	0	66,66	0	0
<i>Citrobacter sp.</i>	2	50	0	0	50	0	0
<i>E. coli</i>	1	100	0	0	100	100	0

**Tabela 3:** Percentual de frequência do gene  $bla_{CTX-M}$  por diferentes gêneros do grupo Enterobacterales ESBL ou CR no período de outubro de 2020 a maio de 2021 do Hospital Associação Beneficente do Noroeste do Paraná.

Fonte: Autoria própria, Londrina-PR 2023

## DISCUSSÃO

No hospital em estudo foi observado uma prevalência maior de bactérias da espécie *K. pneumoniae* (43,2%), estas pertencem ao grupo *Enterobacterales*, que podem estar presente no trato respiratório superior e intestinos do corpo humano, é um importante patógeno colonizador no ambiente hospitalar, sendo frequentemente associadas a infecção, as quais podem levar a uma maior taxa de mortalidade (Tischendorf, et al. 2017).

O estudo realizado por Juliane Seidel e colaboradores em 2018, que realizou uma revisão da colonização por Gram-negativos em neonatos em diversos países (Europa, América do Norte e Ásia) demonstrou resultados semelhantes com a *Klebsiella* sendo o gênero mais presente, em um estudo realizado no hospital pediátrico do norte do Vietnã onde que 74% dos seus pacientes que apresentaram colonização, foram por *K. pneumoniae* (Berglunde, et al, 2021).

Já na Etiópia em 2012, obteve que 63,1% de seus neonatos colonizados pela mesma, no Brasil os resultados se demonstraram compatíveis, o estudo transversal realizado no Rio de Janeiro, observou casos de 2014 a 2017, obtiveram a *Klebsiella*. como a mais prevalente nas colonizações dos neonatos internados (Oliveira, et al. 2019).

O segundo patógeno mais presente no estudo foi *E. coli*, com 24,6% das culturas positivas, dado o qual é semelhante ao estudo de revisão que considerou países da Europa, América do Norte e Ásia (Seidel, et al, 2018), ao compararmos com o Brasil, um estudo realizado no Rio de Janeiro obteve resultados semelhantes, com a *K. pneumoniae* e a *E.coli* predominando na colonização em recém-nascidos hospitalizados (Oliveira, et al. 2019).

Em relação ao terceiro patógeno mais presente a *S. marcescens*, a qual é um dos principais patógenos causadores de infecções em neonatos (Montagnani et al., 2015) foi encontrada em 15,3%, resultado o qual compactua com resultados observados no ano 2000 na Europa (Raymond; Aujard, 2000), e com o estudo realizado em Goiás por Angélica Oliveira Paula e colaboradores em 2016, o qual obteve-se semelhança com o estudo de revisão de IRAS dos anos 2000 a 2015, tendo *S. marcescens* como um dos principais bacilos Gram-negativos presentes nestas infecções.

Ao contrário do que apresentado em diversos estudos no Brasil que evidenciam surtos causados por tal patógeno (Oliveira; Prado, 2016; Von, 2020), ele não foi o principal colonizador no hospital observado, entretanto estes estudos demonstram a importância de controle e epidemiologia.

As frequências dos microrganismos no estudo realizado em 2015 na Irlanda, o qual revisou 75 estudos de colonização e infecção em neonatos em diferentes regiões do mundo obtiveram resultados semelhantes, sendo que apresentou maiores números de *Klebsiella*, *Enterobacter* spp, e *E. coli*, tendo também encontrado *S. marcescens* entretanto em menores números (Stapleton, et al., 2015).

Ao relacionarmos a resistência demonstrada com os microrganismos mais encontrados vemos que a *K. pneumoniae* e a *S. marcescens* apresentaram as maiores taxas resistência. O estudo por Luo e colaboradores em 2020 o qual avaliou as infecções nosocomiais do ano de janeiro de 2013 a dezembro de 2018 no *West China Second Hospital of Sichuan University* demonstrou que das amostras positivas para *K. pneumoniae* em média 27,5% possuíam ESBL e apenas 15% apresentaram resistência a carbapenêmicos, entretanto eles observaram que ao passar dos anos as proporções se alteram, tendo uma ascendência nas amostras CR e uma diminuição do ESBL.

Outro estudo de revisão, em específico da América Latina, realizado pelo Departamento de Pediatria e Cuidado Infantil da Santa Casa de São Paulo Escola de Medicina, no Brasil e do Hospital Pediátrico Centro Médico Nacional Siglo XXI do México, demonstrou resultados semelhantes, tendo noticiados aumento de surtos por *K. pneumoniae* produtoras de ESBL, entretanto nos últimos anos (2008-2010) investigados foram evidenciados 2 surtos de *K. pneumoniae* CR demonstrando o aumento dos patógenos CR, o estudo também demonstrou que há endemicidade de infecções por Gram-negativos multirresistentes nas unidades de terapia neonatal latino-americanas (Berezin, & Solórzano, 2014).

*S. marcescens* apresentou 66,6% de suas amostras produtoras de ESBL, estudo realizado por Mostatabi et al. (2013) obteve que 48,5% de *S. marcescens* presentes em seus neonatos possuem fenótipos de ESBL, este patógeno com esta forma de resistência é frequentemente associado a diversos surtos relatados pelo mundo da (Ivanova et al., 2008; Martineau, et al., 2018; Ojan Assadian et al., 2002), incluindo no Brasil, demonstrando como no estudo altas taxas de produção de ESBL (Valeria et al., 2011; Von, 2020).

Observando os resultados genotípicos dos isolados multirresistentes presentes, foram identificados que a *K. pneumoniae* apresentou de seus 29 isolados, vinte sete portadores do gene  $bla_{CTX-M1}$  (93%) e destes quinze apresentaram também o gene  $bla_{CTX-M15}$ , o qual faz parte do grupo 1 de genes produtores de ESBL, assim como o estudo realizado no Irã, o qual identificou 60% de suas amostras de *K. pneumoniae* positivas para  $bla_{CTX-M1}$ , número semelhante no Tocantins, Brasil que demonstrou altas taxas de *K. pneumoniae* portadoras deste gene, 72% (Ferreira et al., 2019).

A literatura demonstra em diversos estudos tais patógenos carregados com estes genes possuem um alto impacto para os neonatos, causando por diversas vezes surtos, como o ocorrido na Tanzânia em 2010 (Mshana et al., 2013), e em Nova Delhi na Índia em 2008 (Gaind, 2013), no Brasil foi observado no Hospital de São José do Rio Preto, em São Paulo de 2011 a 2014, 73,7% de *K. pneumoniae* carregavam  $bla_{CTX-M15}$ , sendo que 21% carregavam o  $bla_{CTX-M2}$  (Tolentino, et al, 2019), contrário do apresentado no Hospital observado o qual apresentou 6,89%, com seu segundo maior gene frequente sendo o  $bla_{CTX-M8}$  (17,24%), sendo que o grupo  $bla_{CTX-M2}$  e  $bla_{CTX-M8}$  estão entre as mais presentes nos países Sul americanos (Canton, Coque 2006; Villegas, et al., 2008), *S. marcescens*, mesmo sendo um dos isolados multirresistentes mais presentes, sendo identificado 12 de suas 18 amostras positivas para produção de ESBL, apenas 4 amostras mostraram positividade para genes do tipo  $bla_{CTX-M}$ , ambas positivas para o gene  $bla_{CTX-M8}$ , não foi encontrado artigos de colonização neonatal por *S. marcescens* com o gene em questão.

A resistência a carbapenêmicos é uma das maiores preocupações para a saúde pública, nesse estudo foi observado 20 das 50 amostras do gênero *Klebsiella* (40%) eram resistentes a essa classe de antimicrobianos, destas nenhuma positivou para o gene  $bla_{NDM}$ , entretanto 18 positivaram para  $bla_{KPC}$  (90%), o qual compactua com os resultados apresentados em diversos estudos que demonstram a prevalência deste gene de resistência entre os patógenos desse gênero. Um estudo realizado no Tocantins por Ferreira et al. (2019) demonstrou que 100% positivas, outro estudo realizado no Egito demonstrou resultados parecidos com 95,8% (Hassuna et al., 2020), bem como estudos na China e Sérvia também demonstraram a predominância do gene  $bla_{KPC}$  nas amostras de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos (Zhou et al., 2020; Mijac et al., 2023).

## CONCLUSÃO

Neste estudo foi observada uma alta prevalência de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. marcescens* e *Enterobacter sp.* respectivamente. *K. pneumoniae* e *S. marcescens* tiveram maiores taxas de multirresistência, sendo no caso de *K. pneumoniae* prevalente os genes do tipo  $bla_{CTX-M1}$ , com subtipo  $bla_{CTX-M15}$  e o gene  $bla_{KPC}$ . *S. marcescens* apresentou poucos isolados positivos, os quais apresentaram apenas o gene  $bla_{CTX-M8}$ , não havendo *S. marcescens* resistente a carbapenênicos.

## REFERÊNCIAS

1. AKTURK, H. et al. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in pediatric and neonatal intensive care units: Risk factors for progression to infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 134–140, 1 mar. 2016.
2. AMBLER, R. P. The Structure of Beta-Lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321-331, 1980
3. ANGÉLICA OLIVEIRA PAULA; KARINA, A.; PRADO, A. Infecções relacionadas à assistência em saúde em unidades de terapia intensiva neonatal: uma revisão integrativa. **Enfermería global**, v. 16, n. 1, p. 508–508, 28 dez. 2016.
4. ANVISA. **Nota Técnica Nº 01/2013 - Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013a.
5. AREND, L. N. V. S. Caracterização molecular, fenotípica e epidemiológica de micro-organismos produtores de carbapenemase KPC isolados no Estado do Paraná. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.
6. BEREZIN, EN, & SOLÓRZANO, F. (2014). Infecções por Gram-negativos em unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal da América Latina. **O Jornal de Infecção em Países em Desenvolvimento**, 8 (08). doi:10.3855/jidc.4590 10.3855/jidc.4590
7. BERGLUND, B. et al. Clonal spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among patients at admission and discharge at a Vietnamese neonatal intensive care unit. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 10, n. 1, 20 nov. 2021.
8. BROLUND, Alma. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. **J Infect Ecol Epidemiol**, 2014.
9. BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of  $\beta$ lactamases. **Antimicrobial Agents and chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010
10. CARVALHO, R. G. C. et al. Caracterização fenotípica e genotípica de *Serratia marcescens* provenientes de Unidade Neonatal de Referência em Belém, Pará. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 1, mar. 2010.
11. CANTÓN R, COQUE TM. The CTX-M  $\beta$ -lactamase pandemic. **Curr Opin in Microbiol** 2006; 9(5):466-75
12. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 1, p. 1–113, 2019.
13. CLOCK, S. A. et al. Colonization with antimicrobial-resistant Gram-negative bacilli at neonatal intensive care unit discharge. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n. 3, p. 219–226, 2017.



14. CORDOVA, Caio Maurício Mendes; BLATT, Solange Lucia; DALMARCO, Eduardo Monguilhott. Identificação Laboratorial de Beta Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs). **RBAC**, v. 38, n. 3, p. 171-177, Blumenau, 2006.
15. DANINO, D. et al. Mother to Child Transmission of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae. **Journal of Hospital Infection**, 2018.
16. DE OLIVEIRA, P. M. N. et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1–7, 2019.
17. FERNANDA MODESTO TOLENTINO et al. Endemicity of the High-Risk Clone *Klebsiella pneumoniae* ST340 Coproducing QnrB, CTX-M-15, and KPC-2 in a Brazilian Hospital. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 4, p. 528–537, 1 maio 2019.
18. FREITAS, L. Caracterização molecular de *Serratia marcescens* produtoras de ESBL em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatal. **CONIC, 21º Congresso de Iniciação Científica**. Trabalho 1000008038.
19. FOLGORI, L. et al. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 3, p. 251–257, 2018.
20. GHADDAR, N. et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamases Produced by *Escherichia coli* Colonizing Pregnant Women. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2020, p. 1–7, 23 jan. 2020.
21. GIUFFRÉ, M. et al. The increasing challenge of multidrug-resistant gram-negative bacilli: results of a 5-year active surveillance program in a neonatal intensive care unit. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 10, 4 mar. 2016.
22. HAASE, R. et al. Colonization and Infection due to Multi-resistant Bacteria in Neonates: A Single Center Analysis. **Klinische Pädiatrie**, v. 226, n. 01, p. 8–12, 28 out. 2014.
23. HASSUNA, N. A. et al. Extensively-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae* Recovered From Neonatal Sepsis Cases From a Major NICU in Egypt. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 19 jun. 2020.
24. HULTÉN, K. G. et al. Analysis of Invasive Community-Acquired Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections During a Period of Declining Community Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections at a Large Children’s Hospital. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 3, p. 235–241, mar. 2018.
25. IVANOVA, D. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Serratia marcescens* outbreak in a Bulgarian hospital. **Journal of Hospital Infection**, v. 70, n. 1, p. 60–65, 1 set. 2008.
26. JORGENSEN, J. H. et al. **Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition**. 11. ed. Washington: American Society of Microbiology, 2015.
27. LAISLA ZANETONI MARTINS et al. Investigation of blaKPC and blaNDM genes in enterobacteriaceae received in a public health laboratory. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 28, n. 1, p. 26–26, 23 nov. 2021.
28. LAGO, A.; RICCARDI, R.; DAIANE BOPP FUENTEFRIA. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 430–434, 1 ago. 2010.
29. LUO, K., TANG, J., QU, Y., YANG, X., ZHANG, L., CHEN, Z., ... MU, D. (2021). Nosocomial infection by *Klebsiella pneumoniae* among neonates: a molecular epidemiological study. **Journal of Hospital Infection**, 108, 174–180. doi:10.1016/j.jhin.2020.11.028

30. MARTINEAU, C., LI X., LALANCETTE, C., PERREAULT, T., FOURNIER, E., TREMBLAY, J., GONZALES, M., YERGEAU, E., QUACH, C., *Serratia marcescens* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: New Insights from Next-Generation Sequencing Applications | **Journal of Clinical Microbiology**. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jcm.00235-18>>. Acesso em: 14 set. 2023.
31. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, J. J.. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 32, p. 4-9, 2014.
32. M. DALBEN et al. Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of the literature. **Journal of Hospital Infection**, v. 70, n. 1, p. 7–14, 1 set. 2008.
33. MIJAC, V. et al. Intestinal Colonization of Preterm Neonates with Carbapenem Resistant Enterobacteria at Hospital Discharge. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 284–284, 1 fev. 2023.
34. MONTAGNANI, C. et al. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: crucial role of implementing hand hygiene among external consultants. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, 13 jan. 2015.
35. MCCONVILLE, T. H. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0186195–e0186195, 12 out. 2017.
36. MSHANA, S. E. et al. Predominance of *Klebsiella pneumoniae* ST14 carrying CTX-M-15 causing neonatal sepsis in Tanzania. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 7 out. 2013.
37. NORDBERG, V. et al. Neonatal intestinal colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae—a 5-year follow-up study. **Clinical Microbiology and Infection**, p. 10–15, 2018.
38. NORDMANN, P.; CUZON, G.; NAAS, T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 9, n. 4, p. 228-236, 2009.
39. NUNES, M. et al. Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 52, 1 jan. 2019.
40. OJAN ASSADIAN et al. Nosocomial Outbreak of *Serratia Marcescens* in a Neonatal Intensive Care Unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 8, p. 457–461, 1 ago. 2002.
41. PICOLI, Simone Ulrich; MARTINS, Alexandre Costa; Métodos Alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em *Escherichia Coli* e *Klebsiella pneumoniae*. **Rev. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 47, n. 4, p. 421-426, ago. 2011.
42. QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 3, p. 440-458, 2007.
43. RAYMOND, J.; Y. AUJARD. Nosocomial Infections in Pediatric Patients A European, Multicenter Prospective Study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 260–263, 1 abr. 2000.
44. RIVOLIARILALA OL, Garin B, Andriamahery F, Collard JM (2018) Rapid in vitro detection of CTXM groups 1, 2, 8, 9 resistance genes by LAMP assays. **PLoS ONE** 13(7): e0200421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200421>
45. ROBERTS, T. et al. Antimicrobial-resistant Gram-negative colonization in infants from a neonatal intensive care unit in Thailand. **Journal of Hospital Infection**, v. 103, n. 2, p. 151–155, out. 2019.
46. ROUMAYNE LOPES FERREIRA et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and  $\beta$ -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 22 jan. 2019.

47. SALEEM, A. F. et al. The Gut of Healthy Infants in the Community as a Reservoir of ESBL and Carbapenemase-Producing Bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 286, 27 maio 2020.
48. SANDS, K. et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. **Nature Microbiology**, v. 6, n. 4, p. 512–523, 1 abr. 2021.
49. SEIDEL, J., HALLER, S., ECKMMANS, T., & HARDER, T. (2018). Triage de rotina para colonização por bactérias Gram-negativas em neonatos em unidades de terapia intensiva para predição de sepse: revisão sistemática e meta-análise. **Jornal de Infecção Hospitalar**, 99(4), 367–380. doi:10.1016/j.jhin.2018.03.01
50. S;GAIND, R. Neonatal septicaemia caused by diverse clones of *Klebsiella pneumoniae* & *Escherichia coli* harbouring blaCTX-M-15. **The Indian journal of medical research**, v. 137, n. 4, 2013.
51. STAPLETON, PJ, MURPHY, M., MCCALLION, N., BRENNAN, M., CUNNEY, R., & Drew, RJ (2015). Surtos de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em unidades de terapia intensiva neonatal: uma revisão sistemática. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, 101(1), 72–78. doi: 10.1136/archdischild-2015-308707
52. TZOUVELEKIS, L. S.; MARKOGIANNAKIS, A.; PSICHOGIOU, M.; TASSIOS, P. T.; DAIKOS, G. L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. **Clinical microbiology reviews**, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012.
53. VALÉRIA, K. et al. Outbreak of neonatal infection by an endemic clone of *Serratia marcescens*. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 106–109, 1 fev. 2011.
54. VESPERO, E.; MAGALHÃES, G.; PELISSON, M.; SANOS, R., SIQUEIRAM, J.; PIMENTA, J.; DANELLI, T.; PERUGINI, M., Performance of Laboratory Methods for Detection of Polymyxin-Resistance in Gram-Negatives *Bacillus*. **Journal of Clinical & Experimental Pathology**, 2021, 11:S13
55. VILLEGAS MV, KATTAN JN, QUINTEROS MG et al. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in South America. **Clin Microbiol Infect** 2008; 14:154-8
56. VON, D. Surto por *Serratia marcescens* produtora de  $\beta$ - lactamases de espectro extendido no berçário de alto risco (BAR) do Hospital De Clínicas Da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). **Repositorio.ufu.br**, 2020.
57. WEINER-LASTINGER, L. M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 1–18, 2020a.
58. WEINER-LASTINGER, L. M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 19–30, 25 jan. 2020b.
59. WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. p. 1–83, 2017.
60. WOODFORD, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding “X-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p 154-155, 10 november 2005.
61. ZHOU, J. et al. Clinical and Molecular Epidemiologic Characteristics of Ceftazidime/Avibactam-Resistant Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit in China. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 13, p. 2571–25

# CORRELAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PORTADORAS DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de submissão: 18/03/2025

Data de aceite: 01/04/2025

### **Irla Alves de Abreu**

Enfermeira graduada pelo Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Caxias, MA  
<http://lattes.cnpq.br/2516769192285977>

### **Márcia Sousa Santos**

Enfermeira. Mestre em Saúde da Família pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI. Docente, coordenadora do curso de graduação em Enfermagem do Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, Caxias, MA  
<http://lattes.cnpq.br/6637288620585705>

### **Kelly Cristina Moraes Silva**

Especialista em Pediatria e Neonatologia e Enfermagem em Urgência e Emergência. Enfermeira pelo Complexo Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná – CHC UFPR. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEERH. Curitiba, PR  
<http://lattes.cnpq.br/7098579908833859>

### **Leula Campos Silva**

Enfermeira Obstetra. Universidade Federal do Maranhão - UFMA, São Luis, MA  
<http://lattes.cnpq.br/9698233671828914>

### **Jacqueline Martins Cantanhede**

Enfermeira. Mestre em Saúde do Adulto e da Criança pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luis, MA  
<http://lattes.cnpq.br/6475076384952947>

### **Laiane Cristina dos Santos Ribeiro Coelho**

Enfermeira pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, PI  
<http://lattes.cnpq.br/0254123904772862>

### **Layane Santos Sousa**

Enfermeira. Especialista em Gestão da Atenção Primária à Saúde pela Faculdade Cosmopolita. Coordenadora do SAMU e EMULT pela Secretaria de Saúde, Anapu, PA  
<http://lattes.cnpq.br/5396945197005782>

### **Sergiana Moraes de Oliveira de Brito**

Enfermeira pela Secretaria Municipal de Saúde, Anapu, PA

### **Lis Ferreira Barbosa**

Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará. Enfermeira pelo Complexo Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná – CHC UFPR. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEERH. Curitiba, PR  
<http://lattes.cnpq.br/2557476292157383>

### **Luzinete Araujo Nepumoceno**

Graduada em Enfermagem pela Faculdade Juscelino Kubitschek – FacJK, Distrito Federal, Brasília, DF. Enfermeira pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF

### **Jordeilson Luís Araújo Silva**

Enfermeiro. Mestre em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas. Docente pelo Substituto pelo Instituto Federal de Educação em Ciência, Tecnologia do Maranhão, Timon, MA  
<http://lattes.cnpq.br/9561612823974865>

### **Erika Joseth Nogueira da Cruz Fonseca**

Enfermeira pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA. Mestre em Saúde do Adulto e da Criança. Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA.  
<http://lattes.cnpq.br/8989225098285205>

### **Ione Rocha Neves**

Enfermeira pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA, São Luís, MA. Mestre em Saúde Coletiva pela Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic de Campinas, SP.  
<http://lattes.cnpq.br/5324848061616387>

### **Letícia do Perpétuo Socorro Alves Moraes**

Enfermeira pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF. Especialista em Terapia Intensiva pela Faculdade Maurício de Nassau, Teresina, PI.  
<http://lattes.cnpq.br/9073614972375425>

### **Isnayra da Rocha de Alencar**

Enfermeira. Especialista em Enfermagem do Trabalho pela Faculdade Unyleya. Professora Titular da Faculdade do Centro Maranhense (FCMA), Baara do Corda, MA.  
<https://lattes.cnpq.br/7168404448282691>

### **Monyka Brito Lima dos Santos**

Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará - UFC. Enfermeira pelo Complexo Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná – CHC UFPR. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH. Curitiba, PR.  
<https://orcid.org/0000-0002-6866-9435>

**RESUMO:** A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a doença endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva, Cerca de 50% a 70% das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina, o que agrava os sintomas e aumenta os riscos de complicações metabólicas e cardiovasculares. O presente trabalho objetivou Analisar a relação entre à síndrome do ovário policístico com resistência insulina. Trata-se de uma revisão integrativa na qual foram consultadas as bases de dados PUBMED, WEB OF SCIENCE e a Biblioteca Virtual da Saúde, através dos descritores, Sendo aplicado os filtros e critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 09 artigos incluídos nessa síntese, o estudo, adotou-se como pergunta norteadora “Qual é a correlação entre a resistência à insulina e a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) em mulheres portadoras dessa condição?”. Utilizou-se estudos disponíveis e integra nos idiomas português, Inglês publicados nos últimos cinco anos. Foram selecionados 09 estudos para compor esta revisão, Diante da análise delineada dos dados

alocados na presente pesquisa e com base nos conteúdos bibliográficos selecionados. selecionados percebeu-se que a síndrome do Ovário Policísticos com resistência a insulina ocorre devido ao acúmulo de gordura abdominal visceral que cria um obstáculo para a ação da insulina, resultando na produção de uma maior quantidade de insulina para tentar manter níveis normais de glicose. Entre os impactos metabólicos da resistência a insulina em mulheres com Síndrome dos Ovário Policísticos, cita-se o aumento do risco de diabetes tipo 2, desenvolvimento de síndrome metabólica, hiperandrogenismo, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica e disfunção vascular. O enfermeiro tem um papel crucial na educação sobre anticoncepcionais no manejo da SOP, monitorando os efeitos desses medicamentos, registrando alterações na saúde das pacientes e, quando necessário, orientando a troca do método contraceptivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ovário Policístico; Enfermagem Contracepção; Impactos metabólicos; Resistência à Insulina.

## CORRELATION OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in women of reproductive age. Approximately 50% to 70% of women with PCOS have insulin resistance, which aggravates symptoms and increases the risk of metabolic and cardiovascular complications. This study aimed to analyze the relationship between polycystic ovary syndrome and insulin resistance. This is an integrative review in which the PUBMED, WEB OF SCIENCE and Virtual Health Library databases were consulted, through the descriptors. After applying the filters and inclusion and exclusion criteria, 09 articles were selected for inclusion in this synthesis. The study adopted as its guiding question “What is the correlation between insulin resistance and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in women with this condition?”. Studies available in full in Portuguese and English published in the last five years were used. Nine studies were selected to compose this review. Given the outlined analysis of the data allocated in this research and based on the selected bibliographic contents, it was noticed that Polycystic Ovary Syndrome with insulin resistance occurs due to the accumulation of visceral abdominal fat that creates an obstacle to the action of insulin, resulting in the production of a greater amount of insulin to try to maintain normal glucose levels. Among the metabolic impacts of insulin resistance in women with Polycystic Ovary Syndrome, there is an increased risk of type 2 diabetes, development of metabolic syndrome, hyperandrogenism, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease and vascular dysfunction. Nurses play a crucial role in educating patients about contraceptives in the management of PCOS, monitoring the effects of these medications, recording changes in the health of patients and, when necessary, advising them to change the contraceptive method.

**KEYWORDS:** Polycystic Ovary; Contraception Nursing; Metabolic Impacts; Insulin Resistance.

## INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a doença endócrina mais frequente em mulheres com idade reprodutiva. Ela afeta aproximadamente 5% a 10% das mulheres em todo o mundo e é uma das principais causas de infertilidade feminina (Chaves *et al.* 2023).

A resistência à insulina, definida como uma resposta ineficaz das células à ação da insulina, é observada em cerca de 50% a 70% das mulheres com SOP, independentemente do índice de massa corporal (IMC). Essa resistência provoca hiperinsulinemia compensatória, que por sua vez exacerba a produção de andrógenos pelos ovários, agravando os sintomas da síndrome. Além disso, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina estão associadas a um perfil metabólico desfavorável, incluindo obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial, aumentando o risco de complicações graves a longo prazo (Ferreira *et al.*, 2023).

A presença da RI em mulheres com SOP também tem implicações no controle do peso, uma vez que a resistência à insulina dificulta a perda de peso e pode contribuir para a obesidade central, característica comum em muitas portadoras da síndrome. O excesso de peso, por sua vez, agrava a resistência à insulina, criando um ciclo vicioso que perpetua os sintomas da SOP e eleva o risco de complicações metabólicas e cardiovasculares (Morais *et al.*, 2024).

A relação entre SOP e resistência à insulina é complexa e multifatorial. Fatores genéticos, ambientais e comportamentais desempenham papéis importantes no desenvolvimento dessas condições. Estudos indicam que a presença de resistência à insulina em mulheres com SOP pode ser independente da obesidade, sugerindo que a patogênese da resistência à insulina na SOP pode envolver mecanismos distintos daqueles observados em outras formas de resistência à insulina, como a observada na obesidade isolada. Isso ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa e individualizada no diagnóstico e no manejo dessas pacientes (Garrido; Sempere *et al.*, 2020).

A intervenção terapêutica para a resistência à insulina na SOP geralmente inclui mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada, prática regular de atividades físicas e, em alguns casos, o uso de medicamentos sensibilizadores de insulina, como a metformina. A metformina tem mostrado resultados promissores

em melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a produção de androgênios e restaurar a regularidade menstrual em mulheres com SOP, sendo frequentemente recomendada como parte do tratamento (Garrido; Sempere *et al.*, 2020).

Além disso, a identificação precoce da resistência à insulina em mulheres com SOP pode ajudar a prevenir complicações a longo prazo e melhorar a qualidade de vida das pacientes. A adoção de medidas preventivas e terapêuticas direcionadas à melhora da sensibilidade à insulina tem o potencial de não apenas reduzir os sintomas da síndrome, mas também de mitigar o impacto dos fatores de risco associados à saúde metabólica e cardiovascular dessas mulheres (Ferreira *et al.*, 2023).

Este estudo tem problemática: Analisar na literatura a relação entre à síndrome do ovário policístico com resistência insulina. Para tal objetivou-se, Analisar na literatura a relação entre à síndrome do ovário policístico com resistência insulina. Especificamente, Descrever a relação entre Síndrome dos Ovário Policístico e resistência insulina; Analisar os impactos metabólicos da resistência insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico; Investigar a contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para manejo dos sintomas da SOP.

Por fim, o estudo justifica-se pela relevância clínica e social dessa condição, que afeta um número significativo de mulheres em idade reprodutiva. A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) está associada a uma série de complicações metabólicas, das quais a resistência à insulina se destaca como um fator central. Esta condição não só agrava os sintomas da SOP, como também predispõe essas mulheres ao desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.

A relevância dessa pesquisa reside aprofundar o conhecimento sobre essa correlação, o que pode levar à melhoria das estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento. Entender a relação entre a resistência à insulina e a SOP pode permitir a criação de protocolos mais eficazes para o manejo dessas pacientes, com foco na prevenção das complicações a longo prazo e na promoção da qualidade de vida.

Este estudo poderá contribuir para o aprimoramento do cuidado oferecido às pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) na atenção primária de saúde. Ao destacar a importância da atuação do enfermeiro nesse contexto, a pesquisa pode influenciar a implementação de diretrizes e protocolos específicos para o manejo da SOP, capacitando os enfermeiros a oferecer um cuidado mais abrangente e especializado.

## **METODOLOGIA**

### **TIPO DE ESTUDO**

O presente estudo tratou de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura. A construção de uma revisão integrativa é realizada em seis etapas: 1- identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2- amostragem ou busca na literatura, estabelecendo os critérios de inclusão e exclusão do estudo; 3- extração de dados ou categorização; 4- análise crítica dos estudos incluídos; 5- interpretação dos dados, no qual será sintetizar e discutir as evidências, identificar lacunas de conhecimento sobre o tópico de interesse; e 6- apresentação da revisão integrativa (Cavalcante; Oliveira, 2020).



## ETAPAS DA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

### Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

O tema determinou a construção da estratégia PICO, que representa um acrônimo para Paciente (P), Interesse (I), Contexto (Co), na qual foi utilizada para a geração da questão norteadora dessa revisão integrativa. “Qual é a relação entre a resistência à insulina e os impactos metabólicos na Síndrome do Ovário Policístico, e como o enfermeiro pode atuar na educação e manejo dos sintomas, considerando o uso de anticoncepcionais?”.

Para a localização dos estudos relevantes, utilizou-se de descritores indexados e não indexados (palavras-chave) nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores foram obtidos a partir do Medical Subject Headings (MESH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), como mostra o Quadro 1.

	Elementos	DeCS	MeSH	Palavras-chave
P	Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos	“Síndrome do Ovário Policístico” “Polycystic Ovary Syndrome” “Síndrome del Ovario Poliquístico”	“Polycystic Ovary Syndrom”	Ovário Policístico
I	Resistência à Insulina	“Resistência à Insulina” “Resistencia a la Insulina” “Insulin Resistance”	“Insulin Resistance”	Impactos metabólicos, Resistência à Insulina
Co	Orientação enfermeiro contraceptivo	“Enfermeiros” “Nurses” “Enfermeras”	“Nurses”	Enfermagem Contracepção

**Quadro 1-** Elementos da estratégia PICO, descritores e palavras-chave utilizados.

Fonte: Elementos, descritores e palavras-chave.

Consultou-se por meio de descritores e palavras-chave as bases de dados Pubmed da National Library of Medicine; BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), coordenada pela BIREME e composta de bases de dados bibliográficas produzidas pela Rede BVS, como LILACS, além da base de dados Medline, e outros tipos de fontes e informações; e Web of Science. Os termos utilizados durante a pesquisa foram classificados e combinados nos bancos de dados, resultando em estratégias específicas de cada base, conforme mostra o quadro 2.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS	FILTROS	SELECIONADOS
BVS	“Síndrome do Ovário Policístico” AND “Resistência à Insulina” AND “Metabolismo”	87	10	03
PUBMED	((Polycystic Ovary Syndrome AND Insulin Resistance AND Metabolic Impact) AND (Nursing AND Patient Education AND Contraceptive Agents))	2,433	77	04
WEB OF SCIENCE	((ALL=(Insulin Resistance)) AND ALL=(Polycystic Ovary Syndrome)) AND ALL=(Metabolic Syndrome)	5.338	33	02

**Quadro 2 -** Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Fonte: Bases de dados.

## Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, optou-se por estudos publicados em inglês, Espanhol e português, recorte temporal dos artigos nos últimos 5 anos, ou seja, nos anos de 2020 – 2024, artigos encontrados na íntegra em formato eletrônico e de acesso gratuito nas bases de dados. Como critérios de exclusão: revisão de literatura, capítulos de livros, resumos, textos incompletos, teses, dissertações, monografias, relatos técnicos e artigos que não atendessem a pergunta norteadora. O levantamento bibliográfico deste estudo foi realizado por meio do portal da BVS, PUBMED e Web of Science.

## Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

A análise para a seleção dos estudos foi realizada em duas fases, a saber: na primeira, os estudos foram pré-selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão e de acordo com a estratégia de funcionamento e busca de cada base de dados, que ao final, doze (09) artigos atenderam a questão norteadora e foram adicionados ao estudo, conforme mostra a figura 1.

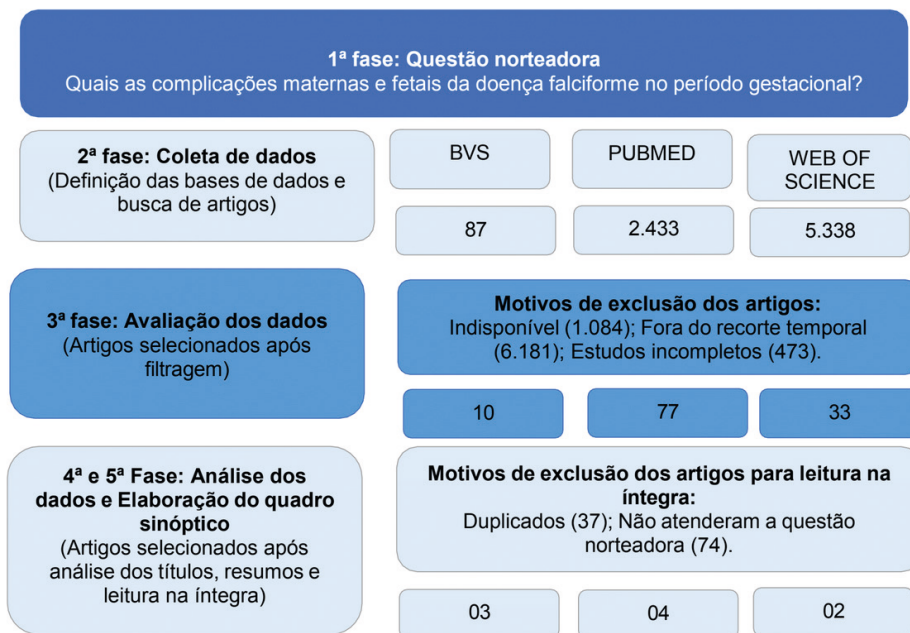


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa

Fonte: Base de dado.

## **Análise e Interpretação dos resultados**

Nessa etapa foram analisadas todas as informações e adicionada categorias analíticas que tornou mais fácil a ordenação e a sumarização de os estudos.

De acordo com Galvão *et al.* (2006), as avaliações de níveis de evidências foram classificados da seguinte forma: I- aqueles que apresentaram evidências de origem de revisões sistemáticas ou meta-análise de relevantes ensaios clínicos; II- evidências de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; III- ensaios clínicos bem delineados ; IV- estudos de coorte e de caso- controle, mais delineado possível; V- revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; VI- evidências resultante de um único estudo descritivo ou qualitativo; VII- opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas. Os graus de recomendação foram classificados de acordo com os níveis de evidência, a saber:

Níveis I e II (evidências fortes); Níveis III a V (evidências moderadas); Níveis VI e VII (Evidências fracas).

## **RESULTADOS**

Essa fase foi estruturada em duas partes. A primeira etapa retrata a caracterização dos estudos, já a segunda parte relaciona-se ao cumprimento do objetivo do estudo, o qual consiste analisar correlação da resistência à insulina em portadoras da síndrome do ovário policístico.

## **CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS**

A caracterização dos estudos incluídos nessa revisão (N=09) revelou que a maioria foram constituídos de pesquisas quantitativo (N=08). A análise crítica dos dados obtidos nas bases online mostrou predominância na PUBMED (N=04). Quanto à distribuição temporal, o arranjo apontou a crescente publicação de estudos relacionados aos anos de 2023 e 2024 (N=04), e quanto ao idioma prevaleceu o inglês (N=08), Sobre o nível de evidência predominou os estudos (N=06) B2, como mostra na tabela 1.

Variáveis	N	%
<b>Abordagem do estudo</b>		
Qualitativo	01	11,11%
Quantitativo	08	88,89%
<b>Fonte online</b>		
BVS	02	22,22%
PUBMED	04	44,45%
WEB OF SCIENCE	03	33,33%
<b>Distribuição Temporal</b>		
2024	01	11,11%
2023	03	33,33%
2022	01	11,11%
2021	01	11,11%
2020	03	33,33%
<b>Grau de Recomendação</b>		
A	02	22,22%
B	06	66,67%
C	01	11,11%
<b>Idioma</b>		
Português	01	11,11%
Inglês	08	88,89%

**Tabela 1** - Caracterização dos estudos analisados BVS /PUBMED /WEB OF SCIENCE, Caxias-MA, Brasil, 2024.

**Fonte:** Elaboração própria.

O quadro 3 abaixo corresponde à distribuição dos artigos selecionados, em concordância com o tema da pesquisa, e que se constataram significativos para a discussão e ainda para obtenção dos objetivos apresentado, bem como suas especificidades acerca do título, base de dado, ano de publicação, delineamento da pesquisa, essas análises se limitam aos anos de publicações entre 2020 e 2024.

Artigos	Bases/Ano de Publicação	Título Do Artigo	Autor(s)	Objetivo	Delimitação do Estudo
1ª	Pub Med 2023	Insulin Resistance and Bone Metabolism Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study on Females from the Islamic University Medical Center	Aldhafiri <i>et al.</i>	O objetivo deste estudo foi avaliar a resistência à insulina e as características envolvidas no metabolismo dos biomarcadores ósseos de mulheres com SOP.	Estudo transversal
2ª	WEB OF SCIENCE 2021	Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in correlation to age, basal metabolic index, education and marriage	Tabasum <i>et al.</i> ,	Foi avaliar o impacto da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) na qualidade de vida de mulheres, analisando como essa condição se correlaciona com fatores como idade, índice de massa corporal (IMC), nível educacional e estado civil.	Estudo prospectivo de caso-controle
3ª	Pub Med 2022	Association of insulin resistance with polycystic ovary syndrome phenotypes and patients' characteristics: a cross-sectional study in Iran	Rahmatnezhad <i>et al.</i> ,	Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de resistência à insulina (RI) em 4 fenótipos de SOP e sua relação com características individuais demográficas, clínicas e paraclinicas em uma amostra de pacientes iranianas com SOP.	Estudo transversal
4ª	BVS 2023	Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	Ferreira <i>et al.</i> ,	O objetivo deste manuscrito é descrever as repercussões metabólicas, incluindo quais as principais, como investigar e as consequências desse distúrbio sobre a saúde da mulher	Estudo Narrativo
5ª	Pub Med 2024	Effect of web-based health education on nursing students' knowledge, adaptive healthy measures and attitudes regarding polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial	Mohamed <i>et al.</i> ,	Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da educação em saúde baseada na web sobre o conhecimento, as medidas adaptativas de saúde e as atitudes dos estudantes de enfermagem em relação à sop.	Ensaio Clínico Randomizado
6ª	Pub Med 2023	challenges in diagnosis and health care in polycystic ovary syndrome in canada: a patient view to improve health care	Sydora <i>et al.</i> ,	O objetivo deste estudo foi avaliar as percepções do estado de saúde, experiência em cuidados de saúde e suporte ao gerenciamento da doença em pessoas afetadas pela sop em alberta, canadá	Estudo descrito do tipo observacionaltransversal
7ª	WEB OF SCIENCE 2020	Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke	Zhu; Cui; Goodarzi,	Investigar as associações de SOP com diabetes tipo 2, doença cardíaca coronária (DCC) e acidente vascular cerebral.	Ensaio Randomizado
8ª	WEB OF SCIENCE 2024	Insulin resistance and insulin secretory defect among Bangalee PCOS women: a case- control study	Nayeem <i>et al.</i> ,	A relação do defeito secretor de insulina ou ISD com a SOP é menos compreendida.	Estudo analítico observacional, com um desenho de caso-controle
9ª	BVS 2020	Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial	Amiri <i>et al.</i> ,	Comparar os efeitos do uso de COs contendo levonorgestrel (LNG) e aqueles contendo desogestrel (DSG), acetato de ciproterona (CPA) ou drospirenona (DRSP) por 6 meses sobre a QV com SOP.	Estudo cruzado randomizado controlado

**Quadro 3 –** Caracterização das publicações incluídas, segundo o título do artigo, autor e objetivo principal.

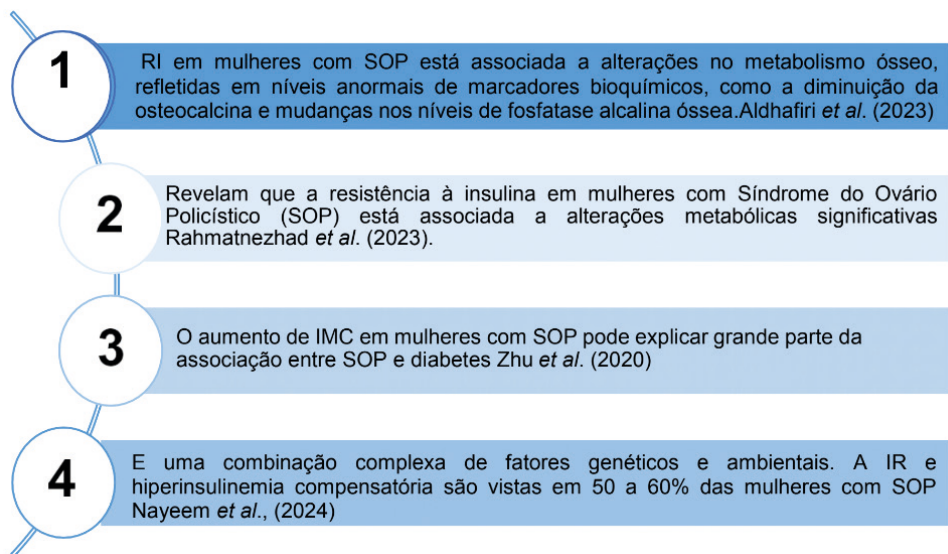
**Fonte:** Elaboração própria.

## CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Nesta segunda fase dos resultados, dos 09 artigos analisados, 04 dos estudos buscaram identificar a relação entre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina (Aldhafiri *et al.* 2023; Rahmatnezhad *et al.* 2023; Zhu *et al.* 2020; Nayeem *et al.*, 2024). Além disso 05 artigos, também buscaram identificar os principais impactos metabólicos da resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico (Zhu; Cui; Goodarzi, 2020; Tabassum *et al.*, 2021; Rahmatnezhad *et al.* 2023; Nayeem *et al.*, 2024; Ferreira *et al.* 2023 ).

Em relação a contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para o manejo dos sintomas da sop, 03 artigos evidenciaram essas ações ( Mohamed *et al.*, 2024; Tabassum *et al.*, 2021; Segundo Amiri *et al.* (2020). O quadro 4 abaixo, representa a toda distribuição dos artigos selecionados para o estudo que estavam de acordo com o tema de pesquisa e que se encontravam relevantes para a discussão e ainda para o alcance dos objetivos propostos bem como suas especificações, base, título do artigo e os principais resultados.

A figura 2 abaixo, aponta relação entre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina evidenciados nos 09 artigos selecionados e descritos no quadro 4.



**Figura 2-** Relação entre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina.

Fonte: Elaboração própria.

Nº de ordem/ base	Título do artigo	Autor/ Ano	Resultados
1º Pub Med	Insulin Resistance and Bone Metabolism Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study on Females from the Islamic University Medical Center	Aldhafiri <i>et al.</i> , 2023,	No presente estudo, idade, circunstâncias da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram relatadas aumentadas na SOP em relação ao grupo controle. Além disso, as medidas antropométricas foram relatadas ligeiramente aumentadas no grupo IIa em relação ao grupo IIb ( $p < 0,001$ ). Parâmetros bioquímicos, incluindo glicose, incidência de insulina e lipídios, foram relatados mais altos na SOP em relação ao grupo controle, onde o grupo IIa apresentou valores ligeiramente aumentados em comparação com o grupo IIb ( $p < 0,001$ ).
2º Web Of Science	Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in correlation to age, basal metabolic index, education and marriage	Tabasum <i>et al.</i> , 2021	Os resultados mostram que mulheres com SOP experimentam uma qualidade de vida reduzida, especialmente em aspectos físicos e emocionais, e que fatores como IMC elevado e estado civil influenciam negativamente essa percepção. Mulheres mais jovens e solteiras com SOP relataram maiores dificuldades psicológicas.
3º PubMed	Association of insulin resistance with polycystic ovary syndrome phenotypes and patients' characteristics: a cross-sectional study in Iran	Rahmatnezhadet <i>et al.</i> , 2023	Constatou-se que, a resistência à insulina varia significativamente entre os fenótipos de SOP, com a maior prevalência no fenótipo B (91,9%). Esse achado sugere que o fenótipo específico pode influenciar o risco de resistência à insulina, o que pode ser útil para um melhor manejo das complicações da SOP.
4º BVS	Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos	Ferreira <i>et al.</i> , 2023,	Observou-se que, o uso de sensibilizadores de insulina, como a metformina, tem impacto positivo na resistência à insulina e no perfil lipídico dessas pacientes, ajudando a reduzir triglicérides e LDL enquanto melhora os níveis de HDL. Além disso, essas medicações auxiliam na redução de peso e regulação do ciclo menstrual, o que contribui para diminuir os sintomas da SOP e melhora a função reprodutiva.
5º PubMed	Effect of web-based health education on nursing students' knowledge, adaptive healthy measures and attitudes regarding polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial	Mohamed <i>et al.</i> , 2024	A análise revelou um aumento significativo nos escores de conhecimento pós-intervenção, com os grupos de aprendizagem baseados na web ( $32,2 \pm 10,5$ ) superando o grupo de aprendizagem tradicional ( $22,1 \pm 10,2$ ), com ( $p < 0,05$ ). Da mesma forma, houve uma melhora notável nos escores de medidas saudáveis adaptativas pós-intervenção, com o grupo de aprendizagem baseado na web ( $8,9 \pm 2,4$ ) mostrando melhores resultados do que o grupo tradicional ( $6,5 \pm 2,9$ ), com ( $p < 0,05$ ). Em termos de atitudes em relação à SOP, o grupo baseado na web ( $18,2 \pm 4,9$ ) apresentou uma melhora significativa em comparação com o grupo tradicional ( $11,7 \pm 5,2$ ), com ( $p < 0,05$ ).
6º Pub Med	Challenges in diagnosis and health care in polycystic ovary syndrome in Canada: a patient view to improve health care	Sydora <i>et al.</i> , 2023	Identificou-se, diversas barreiras no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) no Canadá. Muitos participantes relataram enfrentar diagnósticos tardios, mesmo após observar sintomas iniciais como irregularidades menstruais, ganho de peso, acne e hirsutismo, geralmente durante a adolescência. Esses atrasos no diagnóstico frequentemente resultaram em uma ausência de orientações e suporte adequados para gerenciar a condição. Além disso, os entrevistados apontaram a falta de cuidados continuados e de uma abordagem multidisciplinar, o que impacta diretamente o manejo de aspectos importantes, como o acompanhamento metabólico e o apoio em saúde mental.
7º WEB OF SCIENCE	Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke	Zhu; Cui; Goodarzi, 2020,	A pesquisa destaca que mulheres com SOP apresentam maior predisposição para esses problemas metabólicos e cardiovasculares devido a fatores como resistência à insulina, obesidade e desequilíbrios hormonais. O estudo enfatiza a necessidade de monitoramento rigoroso e intervenções preventivas para reduzir esses riscos entre mulheres com SOP.

8º WEB OF SCIENCE	Insulin resistance and insulin secretory defect among Bangalee PCOS women: a case-control study	Nayeem <i>et al.</i> , 2024	Os resultados indicaram que as mulheres com SOP apresentavam maiores níveis de resistência à insulina e menor capacidade secretória, sugerindo que esses fatores podem ter um papel importante no desenvolvimento da condição. Este estudo reforça a necessidade de monitoramento metabólico em mulheres com SOP para manejo e prevenção de complicações associadas.
9º BVS	Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial.	Amiri <i>et al.</i> , 2020	Este estudo analisou o impacto de contraceptivos orais em 88 mulheres com SOP. Após 6 meses, aquelas usando COs com ciproterona (CPA) mostraram melhoras significativas na qualidade de vida geral em comparação aos COs com levonorgestrel (LNG). No entanto, não houve mudanças significativas em aspectos específicos como psicossocial, autoimagem, fertilidade ou função sexual entre os grupos após 3 e 6 meses de tratamento.

**Quadro 4** – Publicações incluídas segundo o título do artigo, autor, resultados.

Fonte: Elaboração própria.

Autor(s)	Impactos metabólicos
Zhu, Cui e Goodarzi.	Maior risco de diabetes tipo 2; Aumento do risco de doenças cardiovasculares; Maior risco de acidente vascular cerebral (AVC); Infertilidade.
Tabassum <i>et al.</i>	Obesidade; Resistência à insulina; Diminuição do HDL; Aumento de triglicerídeos; Infertilidade; Risco cardiovascular; Distúrbios no metabolismo da glicose.
Rahmatnezhad <i>et al.</i>	Distúrbios no metabolismo da glicose; Alterações no perfil lipídico; Obesidade central; Síndrome metabólica; Inflamação sistêmica. Falha ovulatória; Infertilidade.
Nayeem <i>et al.</i>	Hiperinsulinemia; Aumento do risco de diabetes tipo 2; Disfunção lipídica; Níveis elevados de triglicerídeo; Obesidade; Infertilidade.
Ferreira <i>et al.</i> , 2023,	Risco de doenças cardiovasculares; Alterações no perfil lipídico; Obesidade; Diminuição do HDL; Infertilidade.

**Tabela 2** – Síntese dos impactos metabólicos da resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico, evidenciados nos artigos selecionados e descritos no quadro 4.

Fonte: Elaboração própria.

A figura 4 abaixo aborda a contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para o manejo dos sintomas da SOP, evidenciados nos artigos selecionados e descritos no quadro 4.

I - A educação em saúde aumentou com sucesso a conscientização e mudou as percepções subjetivas da SOP após a intervenção, Mohamed *et al.*, 2024.

II - A SOP para Tabassum *et al.* (2021) não possui nenhum tratamento constante devido às suas características multifacetadas. No entanto, modificações no estilo de vida, anticoncepcionais hormonais e alguns outros medicamentos como inositol, clomifeno, eflornitina, finasterida, flutamida, letrozol, metformina, espirolactona foram relatados para melhorar os sintomas.

III - A educação em saúde é uma atividade essencial da enfermagem, presente em todos os níveis de atenção à saúde. Segundo Amiri *et al.* (2020), a prática educativa exige que os profissionais de saúde, especialmente os enfermeiros, forneçam informações claras e completas aos usuários.

**Figura 4** – Síntese da contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para o manejo dos sintomas da SOP.

Fonte: Elaboração própria.



## DISCUSSÃO

As discussões estão organizadas em três tópicos relacionados aos objetivos propostos da pesquisa. O primeiro tópico aborda a relação entre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina, o segundo tópico trata dos impactos metabólicos da resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico e o terceiro tópico traz a contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para o manejo dos sintomas da SOP.

### RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E A RESISTÊNCIA À INSULINA

Nayeem *et al.* (2024) informam que a hiperglicemia pós-prandial entre indivíduos com SOP também está associada independentemente à capacidade secretora de células  $\beta$ . Conseqüentemente, parece que um grupo de mulheres com suscetibilidade à SOP por meio de resistência à insulina ou outras vias também pode ter disfunção intrínseca na função das células  $\beta$  pancreáticas e esses indivíduos precisam de atenção especial para a prevenção de pré-diabetes e diabetes.

O gerenciamento e a prevenção da obesidade, hiperglicemia pós-prandial e hiperandrogenismo desempenham um papel importante na preservação da capacidade funcional das células  $\beta$  e, conseqüentemente, no desenvolvimento de pré-diabetes e diabetes entre esses grupos de mulheres. A avaliação da capacidade secretora de insulina durante a investigação de rotina também pode ter um papel de triagem na identificação de mulheres vulneráveis.

Para Garrido e Sempere (2020), o desenvolvimento da SOP podem estar associado a um conjunto de fatores extrínsecos e intrínsecos ao indivíduo, que contribuem de maneira cíclica, tanto para a patogenia quanto para o curso da doença. Ademais, a exposição aos androgênios durante a gestação e no período perinatal podem alterar permanentemente a expressão gênica do indivíduo, induzindo um fenótipo que associa-se à maior produção e liberação de GnRH, anovulação, níveis séricos elevados de hormônios androgênicos e resistência periférica à insulina.

Pacientes com SOP são propensas ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como a síndrome metabólica, caracterizada por dislipidemia, resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia compensatória. Esses fatores de acordo com Garrido e Sempere (2020) aumentam o risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo II (DM II), com a intolerância à glicose sendo um forte preditor desse desenvolvimento, especialmente em populações obesas. A menor eficiência na captação de glicose pelas células adiposas pode desencadear respostas metabólicas adversas, incluindo a hiperinsulinemia.

Bessa *et al.* (2022) complementam que apesar da grande evidência sobre a síndrome do ovário policístico ser uma desordem de resistência à insulina, a sensibilização à insulina com metformina se torna uma intervenção lógica em pacientes com SOP com e sem obesidade de maneira satisfatória. A utilização de 850mg, duas vezes ao dia, por três meses em indivíduos obesas com SOP e resistência periférica à insulina melhorou sua tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e reduziu níveis de androgênios.

Nicolaides *et al.* (2020) acrescentam que a resistência à insulina é o elo entre a SOP e a Síndrome Metabólica (SM), ocasionando uma condição de maior risco cardiovascular. Medidas cardioprotetoras devem ser adotadas para melhorar a função endotelial destas pacientes, incluindo desde dieta, prática de exercícios físicos e interrupção do tabagismo, até o controle da pressão arterial, o uso de baixas doses de aspirina, estatinas e, principalmente, agentes sensibilizadores da ação da insulina.

Em discordância, Zhu *et al.* (2020) ao realizar um estudo, observaram que as análises de randomização mendeliana (RM) sugerem que a SOP por si só não tem uma relação causal com diabetes tipo 2. Que o risco genético de SOP não está associado ao aumento do risco de diabetes. No entanto, os autores informam que embora esses resultados sugiram que a SOP não causa diabetes, várias características comuns da SOP parecem causar diabetes, o que pode explicar a associação epidemiológica. A adiposidade é uma dessas características, isso porque mulheres com SOP têm IMC aumentado em comparação com mulheres sem SOP. O aumento de IMC em mulheres com SOP pode explicar grande parte da associação entre SOP e diabetes, especialmente em estudos que não levaram em conta o IMC.

Para Guixue *et al.* (2023), a RI é um recurso subjacente da SOP. Através de seu estudo, os autores observaram que até 75% dos pacientes com a síndrome do ovário policístico apresentam essa resistência. No entanto, os autores enfatizam que pode ser medido, mas não existe nenhuma ferramenta para prever se essas pacientes desenvolverão RI.

A patogênese da SOP segundo Rahmatnezhad *et al.* (2023), são uma combinação complexa de fatores genéticos e ambientais. A IR e hiperinsulinemia compensatória são vistas em 50 a 60% das mulheres com SOP. Além disso, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, a prevalência da síndrome metabólica é quatro vezes maior. A resistência à insulina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome metabólica, e o hiperandrogenismo é um importante fator de risco para a síndrome metabólica em pacientes com SOP.

Dependendo da idade e do diagnóstico clínico, na visão de Aldhafiri *et al.* (2023), a SOP é uma condição endócrina e metabólica multifatorial com uma incidência maior. Anovulação crônica/oligomenorreia, hiperandrogenismo e resistência à insulina são todos sinais clínicos da SOP. Os perfis bioquímicos de glicose, lipídios e hormônios (PTH, LH, FSH e 25(OH) D) estão entre os fatores de risco associados à esta síndrome.

A descoberta de IR entre mais de um quarto das mulheres sem SOP para Nayeem *et al.* (2024) levanta uma preocupação de saúde pública, pois a condição é conhecida por criar risco substancial para a própria SOP, bem como uma série de distúrbios cardiometabólicos crônicos e outras Doenças Não Transmissíveis (DNTs), como DM2, hipertensão, doenças hepáticas crônicas (DHCs) e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC). É preciso notar que os indivíduos sem SOP no estudo desses autores são relativamente jovens (faixa etária de 19 a 34 anos, 96% entre 21 e 30 anos), e intervenções de saúde pública direcionadas a práticas alimentares, exercícios físicos e outras questões relacionadas ao estilo de vida podem ajudá-los a evitar as consequências potencialmente sérias da IR.

## **IMPACTOS METABÓLICOS DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO**

Clinicamente, a SOP é caracterizada por oligoovulação ou anovulação e hiperandrogenismo que pode causar infertilidade e outros distúrbios metabólicos relacionados. Isso progride para um risco aumentado de problemas reprodutivos como infertilidade, câncer endometrial, distúrbios gestacionais e mentais conforme explicações de Tabassum *et al.* (2021).

Ressalta-se que entre os impactos metabólicos em mulheres com a SOP, estão a alta concentração de hormônios masculinos, um fenômeno segundo Nicolaidis *et al.* (2020) é denominado masculinização ou virilização. Os sintomas comuns incluem acne e aumento dos pelos no corpo (hirsutismo). Em casos raros, as alterações incluem voz mais grossa, diminuição do tamanho das mamas, aumento do tamanho dos músculos, crescimento de pelos seguindo um padrão masculino (por exemplo, no tórax e na face), cabelos ralos ou calvície.

Complementando, Silva *et al.* (2021) explicam que muitas mulheres com síndrome do ovário policístico têm excesso de peso corporal, mas algumas são magras. A produção excessiva de insulina contribui para o ganho de peso, dificultando o emagrecimento. O excesso de insulina devido à resistência à insulina também pode causar o escurecimento e o espessamento da pele nas axilas, na nuca e nas pregas cutâneas (um quadro clínico denominado acantose nigricans).

Zhu *et al.* (2020) relatam que a SOP pode influenciar o risco de diabetes devido os níveis reduzidos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Para os pesquisadores, a SHBG baixo ocasiona maior risco de diabetes em mulheres. Isso se deve ao fato de a SHBG baixo ser uma característica bem estabelecida da SOP e acredita-se que surja do efeito da resistência à insulina ou hiperinsulinemia no fígado. A RM sugere que SHBG baixo pode ser um fator causal para a própria SOP. Assim, SHBG baixo não apenas exacerba o hirsutismo ao aumentar os andrógenos livres, mas também pode influenciar o risco de SOP e diabetes.

De acordo com o estudo de Rahmatnezhad *et al.* (2023), a SOP causa níveis elevados de testosterona, colesterol total e colesterol LDL contribuindo para uma maior suscetibilidade a doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica. Pacientes com diagnóstico de SOP, a resistência à insulina está fortemente ligada a uma série de irregularidades metabólicas, como atividade aumentada da aromatase e produção de andrógenos, juntamente com síntese prejudicada de progesterona nas células da granulosa. A resistência à insulina em pacientes com SOP assemelhava-se a indivíduos com pré-diabetes. Mulheres diagnosticadas com SOP comumente apresentam resistência à insulina, aumento das taxas de hormônio folículo-estimulante luteinizante, obesidade abdominal e infertilidade.

Ainda conforme Rahmatnezhad *et al.* (2023), o papel importante da IR na patogênese da SOP ao criar oligomenorreia e hiperandrogenismo são mecanismos desconhecidos. A IR também é a causa de muitos distúrbios relacionados à SOP, incluindo obesidade, falha ovulatória que leva à subfertilidade ou infertilidade, tolerância à glicose prejudicada (IGT) e, diabetes mellitus (DM). Dada a associação da IR com vários distúrbios, todas as mulheres com síndrome dos ovários policísticos devem ser submetidas à avaliação para IR.

A SOP para Aldhafiri *et al.* (2023) representam um impacto negativo na saúde óssea, onde a obesidade é um fator de risco crucial associado à 25-hidroxivitamina D - 25(OH) D. O hormônio da paratireoide (PTH) aumenta indiretamente a vitamina D por meio de um nível aumentado de Cálcio (Ca)<sup>+2</sup>. Além disso, um aumento no nível de PTH também aumenta o nível de propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo 1 (PINP). Esse nível em valores decrescentes apresenta dois grupos: IIa e IIb, indicando um risco maior de SOP. A comparação da osteocalcina nesses grupos demonstram um nível decrescente de osteocalcina em comparação ao grupo I (controle). A osteocalcina sérica é um biomarcador-chave para a osteoporose. Os autores destacam que os marcadores de formação óssea são significativamente mais baixos em mulheres com SOP do que em mulheres saudáveis, talvez tendo um efeito de longo prazo na massa óssea dessas mulheres.

A idade, obesidade e dislipidemia segundo Nayeem *et al.* (2024) são covariáveis importantes da resistência à insulina entre mulheres jovens e de meia-idade de Bangalore, com graus variáveis de envolvimento entre indivíduos sem SOP e com SOP. A importância desses fatores no desenvolvimento e na gravidade da resistência à insulina é bem conhecida e, novamente, essas descobertas têm importância clínica e de saúde pública significativa, pois as condições podem ser controladas ou mesmo prevenidas por meio de estilo de vida apropriado e/ou intervenções mínimas de saúde pública.

É importante destacar conforme a visão de Silva *et al.* (2021) que a mulher com síndrome do ovário policístico e sobrepeso ou obesidade engravidar, seu risco de ter complicações durante a gestação é maior. Essas complicações incluem diabetes gestacional (diabetes que surge durante a gravidez), parto prematuro e pré-eclâmpsia (um tipo de hipertensão arterial que surge durante a gravidez).

Apesar da SOP ser pouco reconhecida pelos profissionais de saúde e deixa as mulheres no caminho certo para uma infinidade de condições crônicas que vão desde ansiedade e depressão até diabetes, subfertilidade, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral conforme elucidações de Hiam *et al.* (2019). O treinamento intervalado de alta intensidade na SOP promete maiores benefícios metabólicos com aceitabilidade e segurança. Também possui potencial de abordar problemas gerais e específicos da SOP (baixa confiança e limitações físicas) para participação em exercícios padrão.

Em complemento, Felipe *et al.* (2021) explicam que a intervenção do exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, por se tratar de uma via independente de insulina, regulando os níveis glicêmicos e a longo prazo proporcionando qualidade de vida e redução dos níveis de triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL, VLDL) e o índice de massa corpórea (IMC) que são agravantes de doenças crônicas não transmissíveis (DMT2, DCV, dentro outras).

## **CONTRIBUIÇÃO DO ENFERMEIRO NA EDUCAÇÃO SOBRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS PARA O MANEJO DOS SINTOMAS DA SOP**

O diagnóstico de SOP para Sydora *et al.* (2023) são baseado na presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, disfunção menstrual-ovárica e/ou morfologia do ovário policístico e a exclusão de outros distúrbios endócrinos. A necessidade de monitorar e rastrear os sintomas e descartar outras condições endócrinas ou fisiopatológicas torna o diagnóstico clinicamente desafiador. Outro desafio é a heterogeneidade na apresentação dos sintomas clínicos. Muitas vezes, cada sintoma clínico e comorbidade são tratados separadamente, o que pode atrasar ou obscurecer o diagnóstico de SOP e limitar o acompanhamento.

Muitas vezes, cada sintoma clínico e comorbidade são tratados separadamente, o que segundo Sydora *et al.* (2023) pode atrasar ou obscurecer o diagnóstico de SOP e limitar o acompanhamento. Embora possa ser diagnosticado na adolescência, muitos indivíduos jovens podem não saber que a possuem ou não recebem um diagnóstico até que experimentem a infertilidade. Atrasos no diagnóstico podem resultar na falta de tratamento preventivo e abrangente dos sintomas e das comorbidades, reduzindo ainda mais a qualidade de vida e aumentando o risco de morbidade.

Novos tratamentos e terapias podem ser direcionados para melhorar os problemas relacionados a SOP, que são muito importantes para o indivíduo que sofre de tal síndrome. Tabassum *et al.* (2021) relatam que recentemente, maior importância tem sido dada à compreensão do impacto dos sintomas da SOP e, em particular, sobre a identidade feminina e, portanto, seu tratamento da perspectiva dos pacientes para uma melhor qualidade de vida (QV).

Para Ferreira *et al.* (2023), o tratamento ideal para SOP são associar mudança de estilo de vida, adotando-se de uma alimentação com baixos níveis glicêmicos, e perda de peso aliada à prática regular de atividade física, o que permite reduzir o hiperandrogenismo, aumentar as taxas de ovulação, diminuir a hiperinsulinemia e suas consequências metabólicas. Mas, a principal limitação desse tipo de terapia é mantê-la a longo prazo.

A ação educativa em saúde segundo Amiri *et al.* (2020) são uma das atividades inerentes à enfermagem, desempenhada em toda sua área de atuação, que deve ser desenvolvida em todos os níveis de atenção à saúde. A respeito da prática educativa, os profissionais de saúde e a equipe de enfermagem devem empenhar-se nas informações precisas aos usuários, para que tenham conhecimento sobre todas as alternativas de anticoncepção e possam participar livre e ativamente da escolha do método contraceptivo.

Silva (2021), relata que a atuação do enfermeiro frente ao diagnóstico da SOP acontece devido a doença ser muito silenciosa, além de existir diversos casos em que a patologia se apresenta de maneira assintomática, fazendo com que o diagnóstico aconteça quando o quadro já se encontra avançado, com grandes impactos físicos e psicológicos significativos, devendo o profissional ter conhecimento técnico científico para conduzir a terapêutica, além de cuidados humanizados para diminuir as repercussões psicológicas do estágio da doença.

A educação em saúde online de acordo com o estudo realizado por Mohamed *et al.* (2024) oferece aos alunos oportunidades de aprendizagem novas e envolventes. A educação em saúde aumentou com sucesso a conscientização e mudou as percepções subjetivas da SOP após a intervenção. Através desse estudo observou-se que meninas afetadas pela SOP se sentiram mais motivadas e conscientes do uso de medidas preventivas de saúde. Ao aprender sobre os efeitos de curto e longo prazo da SOP na saúde, as meninas puderam experimentar benefícios físicos e psicológicos e interagir com seus profissionais de saúde com mais frequência. As intervenções de educação em saúde aumentam a conscientização das mulheres.

A SOP para Tabassum *et al.* (2021) não possui nenhum tratamento constante devido às suas características multifacetadas. No entanto, modificações no estilo de vida, anticoncepcionais hormonais e alguns outros medicamentos como inositol, clomifeno, eflornitina, finasterida, flutamida, letrozol, metformina, espironolactona foram relatados para melhorar os sintomas.

Bessa *et al.* (2022) informam que o anticoncepcional combinado oral (ACO), apesar de não ser eficaz isoladamente no tratamento da síndrome dos ovários policísticos, é essencial no controle de sintomas que geralmente trazem prejuízos estéticos, sociais e, conseqüentemente, psicológicos. É necessário que mulheres com SOP tenham em mente que esse tipo de medicamento não é a resolução de todos os problemas, mas é importante ser prescrito para tratar acne, hirsutismo e trazer regularidade menstrual.

Por fim, Silva (2021) complementa que as pílulas levam a um bloqueio de sistemas que fazem parte da homeostasia, como anticoagulantes plasmáticos, ao promover a redução da proteína S e a resistência a proteína C ativada, portanto, condicionam a uma tendência pró trombótica, podendo elevar os fatores de coagulação e diminuição dos anticoagulantes naturais.

É importante destacar que existe um alto grau de insatisfação com os cuidados de saúde e o sistema de saúde em muitos países. Para Sydora *et al.* (2023), a insatisfação envolve principalmente o diagnóstico tardio e a falta de encaminhamento para cuidados especializados, mas também a falta de informações e opções de tratamento. O processo diagnóstico prolongado e complexo geralmente deixa os pacientes emocionalmente esgotados e pode levar à desconfiança no sistema de saúde, impactando a saúde individual e populacional. A falta de informações fornecidas aos pacientes no momento do diagnóstico também pode causar confusão sobre a causa dos sintomas e da doença, gerando sentimentos de culpa e falta de controle.

É essencial equipar as mulheres com informações precisas adaptadas às suas circunstâncias específicas, Mohamed *et al.* (2024) explicam que isso aumenta seu envolvimento no planejamento do tratamento e quebra o ciclo de desinformação que pode levar a resultados negativos para a saúde. O acompanhamento imediato e de longo prazo, leva a um melhor conhecimento não só da doença mas do próprio corpo.

Entretanto, Ferreira *et al.* (2023) ressaltam que a dieta e mudanças no estilo de vida ainda são a primeira linha de escolha para tratar infertilidade e prevenir diabetes nas pacientes com SOP, com nível de evidência B, mas o uso de sensibilizantes de insulina, como a metformina, uma biguanida que aumenta a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, também é associado na melhora das anormalidades reprodutivas e metabólicas e, provavelmente, na redução futura de ocorrência do diabetes e de doenças arteriais.

## CONCLUSÃO

Diante da análise delineada dos dados alocados na presente pesquisa e com base nos conteúdos bibliográficos selecionados percebeu-se que a síndrome do Ovário Policísticos com resistência a insulina ocorre devido ao acúmulo de gordura abdominal visceral que cria um obstáculo para a ação da insulina, resultando na produção de uma maior quantidade de insulina para tentar manter níveis normais de glicose.

Entre os impactos metabólicos da resistência a insulina em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos, cita-se o aumento do risco de diabetes tipo 2, desenvolvimento de síndrome metabólica, hiperandrogenismo, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica e disfunção vascular. Destaca-se que a SOP representa o maior grupo de mulheres jovens de alto risco para um possível desenvolvimento de doença cardiovascular.

Em relação a contribuição do enfermeiro na educação sobre o uso de anticoncepcionais para manejo dos sintomas da SOP, observou que este profissional deve monitorar quaisquer alterações que os contraceptivos possam causar na saúde das pacientes, tendo como responsabilidade realizar as anotações cabíveis, podendo, aconselhar a paciente a mudar de método contraceptivo. No entanto, é importante destacar que tal medicamento serve para diminuir os sintomas da Síndrome dos Ovário Policístico.

A realização do estudo teve como limitações, a escassez de artigos que abordam a esta temática em questão, dificultando o aprofundamento e novos conhecimentos. É necessária a realização de novas pesquisas no que tange ao diagnóstico, informações e recursos, opções para o gerenciamento de sintomas, suporte contínuo e cuidados multidisciplinares em relação a SOP e a resistência à insulina.

Por fim, o papel do enfermeiro é promover assistência humanizada à mulher com SOP, através do planejamento de ações holísticas, além de orientá-las, acolher-las e reforçar a importância do tratamento e da reeducação do estilo de vida, como realizar uma alimentação saudável e praticar exercícios físicos regularmente.

## REFERENCIAS

AMIRI, M.; NAHIDI, F.; YARANDI, R.B.; *et al.* Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. **Health Qual Life Outcomes**, v.31, n.18, p:293, 2020.

ALDHAFIRI, F. K. *et al.* Insulin Resistance and Bone Metabolism Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study on Females from the Islamic University Medical Center. **Medicina**, v. 59, n. 3, p. 593, 2023.

BESSA, P. R.; CARVALHO, E, T. G. B.; FILHO, O. V. F. Manejo da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) em Adolescentes. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, e208111537118, 2022.

CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. de. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. **Psicol. rev. (Belo Horizonte)**, v.26, n.1, p.83-102, 2020.

FELIPE, A. G. B.; ALMEIDA, C. de M.; SILVA, J. S. *et al.* Associações entre obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática. **Revista Recifaqui**, V. 2, N. 11, 2021. Acesso em: 2 nov. 2024.

FERREIRA, M. C. de A. *et al.* Repercussões do uso de sensibilizadores de insulina para pacientes com síndrome do ovário policístico. in: jornada acadêmica multidisciplinar em saúde. **Jornada acadêmica multidisciplinar em saúde**. Recife, Brasil: Even3, 2023. Disponível em <https://doi.org/10.29327/1236012.3-16>. Acesso em: 22 out. 2024.

GALVÃO, C. M. Níveis de evidência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.19, n.2, p.5–5, abr. 2006.

GARRIDO, M.A.; SEMPERE, M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. **Mol Metab.** 2020 v. 35, p:100937, 2020.



- GUIXUE G, *et al.* Progress of the application clinical prediction model in polycystic ovary syndrome. **J Ovarian Res.**, v.25, n.16, p:230, 2023.
- HIAM, D.; PATTEN, R.; GIBSON-HELM, M. *et al.* The effectiveness of high intensity intermittent training on metabolic, reproductive and mental health in women with polycystic ovary syndrome: study protocol for the iHIT- randomised controlled trial. **Trials.** v.16,n.20, p:221, 2019.
- MORAIS, M. L. de *et al.* Síndrome dos ovários policísticos (sop): uma abordagem abrangente. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v.6, n.2, p.456-468, 2024.
- MOTAHARINEZHAD, F.; EMADI, A.; HOSNIAN, M. *et al.* The effects of different exercises on weight loss and hormonal changes in women with polycystic ovarian syndrome: a network meta-analysis study. **BMC Womens Health**, v.13, n.24, p:512, 2024.
- MOHAMED, Rasha A. *et al.* Effect of web-based health education on nursing students' knowledge, adaptive healthy measures and attitudes regarding polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **BMC Nursing**, v.23, n.1, 2024.
- NAYEEM, Jannatul *et al.* Insulin resistance and insulin secretory defect among Bangalee PCOS women: a case-control study. **BMC Endocrine Disorders**, v.24, n.1, 2024.
- NICOLAIDES, N., MATHEOU, A., VLACHOU, A., *et al.* Polycystic ovarian syndrome in adolescents: from diagnostic criteria to therapeutic management. **Pediatric Endocrinology Update**, v.91, n. 3, 2020.
- TABASSUM, F. *et al.* Impact of polycystic ovary syndrome on quality of life of women in correlation to age, basal metabolic index, education and marriage. **PLOS ONE**, v.16, n.3, p. e0247486, 2021.
- RAHMATNEZHAD, L. *et al.* Association of insulin resistance with polycystic ovary syndrome phenotypes and patients' characteristics: a cross-sectional study in Iran. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.21, n.1, 2023.
- GARRIDO M. A. S., SEMPERE M. T. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. **Mol Metab.**, v.35, p:100937, 2020.
- CHAVES, I. SIMÃO DIAS. *et al.* Prevalência de síndrome dos ovários policísticos no Brasil e suas repercussões. **Revista Sociedade Científica**, v.7, n.1, p.1027-1041, 2024.
- SILVA, M. N. da, *et al.* O Papel Da Insulina Na Síndrome Do Ovário Policístico Em Adolescentes: uma Revisão Sistemática Da Literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.1, p:1205–1212, 2021.
- SYDORA, B. C. *et al.* Challenges in diagnosis and health care in polycystic ovary syndrome in Canada: a patient view to improve health care. **BMC Women's Health**, v.23, n.1, p:4, 2023.
- ZHU, T.; CUI, J.; GOODARZI, M. O. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. **Diabetes**, v.70, n.2, p:627-637, 2021.

# APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

*Data de submissão: 19/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **Jaqueline Borges Costa**

Centro Universitário União de Goyazes  
Palmeiras – Goiás  
<https://lattes.cnpq.br/0065712887768894>

### **Maria Eduarda Moreira Reis**

Centro Universitário União de Goyazes  
Palmeiras – Goiás  
<https://lattes.cnpq.br/2218370142716932>

### **Rubiany Rodrigues da Silva**

Centro Universitário União de Goyazes  
Palmeiras – Goiás  
<https://lattes.cmpq.br/5567091188174541>

### **Filipe Claudino Silva**

Centro Universitário União de Goyazes  
Palmeiras – Goiás  
<https://lattes.cnpq.br/3416120333013923>

**RESUMO:** A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença que está diretamente associada as fases do sono, mais precisamente na fase REM em consequência da predisposição a obstrução das vias aéreas superiores pertinente ao seu colapsar contínuo sendo ele parcialmente ou totalmente ao longo do sono. Tais acontecimentos, refletem alterações fisiopatológicas cerebrovasculares, pulmonares

e cardiovasculares. Sendo assim, relatos sobre alterações recorrentes durante o sono devem ser investigadas para início imediato do tratamento por meio de terapias combinadas para uma melhor qualidade de vida dos portadores da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Apneia Obstrutiva do Sono. AOS. Apneia.

### OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

**ABSTRACT:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease that is directly associated with sleep phases, more precisely in the REM phase as a result of the predisposition to upper airway obstruction pertinent to its continuous collapse, whether partial or total, throughout sleep. Such events reflect cerebrovascular, pulmonary and cardiovascular pathophysiological changes. Therefore, reports of recurrent changes during sleep should be investigated for immediate initiation of treatment through combined therapies for a better quality of life for those with the disease.

**KEYWORDS:** Obstructive Sleep Apnea. OSA. Apnea

## INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma doença que atinge as funções respiratórias e geralmente é comum durante o sono, causando obstruções nas vias aéreas superiores, uma grande parte da população mundial pode ser atingida por essa doença, mas estima-se que cerca de 2 a 4% de pessoas adultas na meia idade sejam atingidas por ela, ela pode causar outros problemas a saúde como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. A doença pode interferir nas fases do sono mais especificamente na fase REM, levando a sonolência diurna excessiva.

## OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo elucidar o que é a AOS, suas consequências e tratamentos. Material e Métodos: Trata-se de um estudo de revisão de literatura a qual buscasse publicações nos sites: Google Acadêmico e Scielo nos anos de 2020 a 2023.

## RESULTADOS

Apneia significa “parada de respiração”. A AOS é um transtorno comum e potencialmente grave, onde o paciente sofre breves e repetidas interrupções da respiração enquanto dorme. Estudos relatam que o despertar do sono e os episódios respiratórios aumentam a vasoconstrição e a atividade simpática e reduz a atividade parassimpática do coração, ocasionando em aumento da pressão arterial durante a noite associando diretamente a AOS a patologias cardiovasculares e cerebrovasculares, já a privação do sono se não tratada causa resistência à insulina devido, ativação de fatores pró-inflamatórios e efeitos diretos da hipoxemia que podem estimular a diminuição da secreção de insulina pelas células pancreáticas. Ainda na alteração da regulação metabólica temos, excesso de peso (obesidade), aumento da circunferência do pescoço, hipertrofia das tonsilas palatinas ou faríngeas, entre outros. O tratamento da AOS é multiprofissional, seus objetivos consistem em reduzir sintomas melhorando a qualidade de vida dos pacientes que é extremamente afetada por essa doença. Análises feitas com a terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) usada para melhorar a qualidade do sono e frustrar efeitos cardiovasculares mostraram redução significativa na gravidade da apneia obstrutiva do sono, perda de peso, procedimentos cirúrgicos, estimulação do nervo hipoglosso, terapia com aparelhos orais, modificação comportamental, uvulopalatoplastia assistida, estão entre as intervenções propostas. Afetando quase um bilhão de pessoas no mundo e cerca de 74 milhões de brasileiros fica explícito a grande emergência de saúde pública por isso, fica evidente a necessidade de novos estudos para melhor diagnóstico dessa patologia levando em conta suas causas multifatoriais. Portanto, AOS é um transtorno comum e muito grave, no qual é desenvolvido por fatores modificáveis ou não, consequentes deste agrupamento

desfavorável à saúde, como supracitado. Dessa forma, o tratamento multidisciplinar tem como objetivo avaliar de forma particularizada cada paciente para que seja definido qual intervenção seguir. Caso não haja sucesso no tratamento conservador e posteriormente o paciente será submetido a uma cirurgia. A terapia escolhida tem como objetivo ser amplo e particularizado.

## REFERÊNCIAS

ConceiçãoW. F. da; FonsecaG. de L. M. da; MedinaA. B.; AguiarT. B.; VitalF. S.; FigueiraF. F.; MoreiraR. M.; RamosL. S. de M.; BritoL. P. de; SiqueiraE. C. de. **Análise da Apneia Obstrutiva do Sono: uma revisão de literatura.** Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 20, p. e11247, 16 nov. 2022. Acesso em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/11247/6666>. Acesso em: 19 mar. de 2025 as 18:06.

BATISTA, D. B.; FERREIRA, F. M. R.; SILVA, G. A. A.; RAPOSO, J. C. B.; DUTRA, L. C.; GUERRA, L. G.; MEDEIROS, M. E. R.; TEIXEIRA, M. L. M.; MAZZONI, S. M. **Apneia obstrutiva do sono: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas:** Obstructive sleep apnea: etiopathogenic aspects, diagnostic methods and therapeutic approaches. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 8, n. 12, p. 80938–80954, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n12-272. Acesso em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/55809>. Acesso em: 19 mar. de 2025 as 18:06.

# O IMPACTO DO DEFIBROTIDE NA SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL NO PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*Data de submissão: 21/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **Mírian Cezar Mendes**

Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza- Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/2148457707681965>

### **Carla Monique Lopes Mourão**

Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza – Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/1416646105289083>

### **Francisco Ricael Alexandre**

Enfermeiro especialista em Unidade  
Terapia Intensiva, Fortaleza – Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/3490015971826580>

**RESUMO:** A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) também representa uma importante complicação do TCTH e com índices de até 13% dos casos. Os sinais e sintomas clínicos característicos de SOS incluem ganho de peso, hiperbilirrubinemia, ascite e hepatomegalia dolorosa. O defibrotide é o único medicamento registrado para o tratamento de SOS moderada/grave; é uma mistura de polidesoxirribonucleotídeos, derivados da mucosa intestinal suína. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido. Dessa forma, objetiva-se identificar na literatura os efeitos do defibrotide na síndrome obstrutiva sinusoidal e o seu impacto na morbimortalidade dos

pacientes diagnosticados no pós-TMO. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Library, PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS. Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos completos disponíveis eletronicamente em português, inglês e espanhol, no período de janeiro a outubro de 2024, que abordassem o tema no título, resumo ou descritores. Na metodologia proposta e com a estratégia de busca utilizada, foram encontrados 460 artigos nas bases de dados selecionadas. Com a leitura na íntegra dos artigos após as etapas de seleção e inclusão, 11 artigos foram elegíveis para esta revisão integrativa. A SOS tem uma incidência variável, influenciada por fatores como o tipo de transplante e o regime de condicionamento. O diagnóstico precoce é essencial, e os critérios do Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) 2023 destacam a bilirrubina elevada como indicador chave. O tratamento com defibrotide tem mostrado eficácia, especialmente quando iniciado precocemente, melhorando as taxas de

sobrevida. A profilaxia com defibrotide também reduz a incidência de SOS, sendo custo-efetiva, especialmente em pacientes de alto risco. Esses achados reforçam a importância de um diagnóstico precoce e de terapias adequadas para melhorar os resultados clínicos e reduzir os impactos da SOS.

**PALAVRAS-CHAVE:** transplante de medula óssea; doença veno-obstrutiva hepática; medicamentos inovadores.

## THE IMPACT OF DEFIBROTIDE ON SINUSIDAL OBSTRUCTION SYNDROME POST BONE MARROW TRANSPLANT: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) also represents a significant complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with incidence rates of up to 13%. The characteristic clinical signs and symptoms of SOS include weight gain, hyperbilirubinemia, ascites, and painful hepatomegaly. Defibrotide is the only registered drug for the treatment of moderate/severe SOS; it is a mixture of polidesoxyribonucleotides derived from porcine intestinal mucosa. Its mechanism of action is not yet fully understood. Thus, the objective of this study is to identify in the literature the effects of SOS and its impact on morbidity and mortality in patients diagnosed post-HSCT. This study is an integrative review. The bibliographic survey was conducted through electronic search in the following databases: Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS), Cochrane Library, PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and SCOPUS. Regarding inclusion criteria, full-text articles available electronically in Portuguese, English, and Spanish, from January to October 2024, were selected if they addressed the topic in the title, abstract, or descriptors. Using the proposed methodology and search strategy, 460 articles were found in the selected databases. After the selection and inclusion steps, 11 articles were eligible for this integrative review. SOS has a variable incidence, influenced by factors such as the type of transplant and the conditioning regimen. Early diagnosis is essential, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 2023 criteria highlight elevated bilirubin as a key indicator. Treatment with defibrotide has shown effectiveness, particularly when started early, improving survival rates. Prophylaxis with defibrotide also reduces the incidence of SOS, being cost-effective, especially in high-risk patients. These findings reinforce the importance of early diagnosis and appropriate therapies to improve clinical outcomes and reduce the impacts of SOS.

**KEYWORDS:** bone marrow transplant; veno-occlusive liver disease; innovative drugs.

## INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, configurando como uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo (INCA, 2022). Os cânceres hematológicos são altamente incidentes no Brasil e no mundo. Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da OMS, 1.186.598 novos casos de câncer hematológico e 644.609 mortes ocorreram em todo o mundo em 2018. No Brasil, ocorreram 134.860 novos casos com 74.092 mortes (Marques *et al*, 2021).

O Transplante Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), é um tratamento indicado para diversos tipos de neoplasias hematológicas, como leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, e outras doenças hematológicas autoimunes e imunodeficiências. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas de diferentes fontes: medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. Os TCTHs são basicamente divididos em alogênicos e autólogos. O transplante alogênico é aquele em que as células são oriundas de um doador externo, seja de um membro da família ou de bancos de células-tronco hematopoiéticas formados a partir de doadores voluntários e, portanto, não aparentados. O autólogo, por sua vez, utiliza células progenitoras do próprio paciente, previamente coletadas, e que podem ser infundidas imediatamente ou criopreservadas. Em ambas, o receptor recebe as células por meio de uma transfusão, ou seja, as células-mãe, ou progenitoras do sangue, são colhidas, tratadas em laboratório e, posteriormente, transfundidas ao paciente (Magedanz *et al.*, 2022).

Como preparo para receber a infusão de células-tronco hematopoiéticas, o paciente recebe quimioterapia e/ou radioterapia, para erradicar sua doença de base, desencadeando a aplasia medular, para reconstituição de uma nova medula. Essa terapêutica é composta por quatro fases: condicionamento, infusão, aplasia e recuperação medular. Nesse período, o paciente está constantemente exposto a tecnologias invasivas, procedimentos médicos complexos, e tratamentos que aumentam seu estado de imunossupressão e resistência antimicrobiana. (Izu *et al.*, 2021).

As complicações infecciosas são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade após o TCTH. Ademais, a doença aguda do enxerto contra o hospedeiro e o desenvolvimento de diabetes mellitus após o TCTH alogênico, bem como a microangiopatia trombótica também foram relatados. Além disso, a síndrome obstrutiva sinusoidal também representa uma importante complicação do TCTH e com índices de até 13% dos casos. (Souza *et al.*, 2020).

A Síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) é uma complicação potencialmente fatal do transplante de células hematopoiéticas (TCTH). A falência de múltiplos órgãos (MOF) está associada a forma mais grave de SOS, e sem aviso prévio e intervenção, a SOS com MOF pode resultar em uma taxa de mortalidade de > 80%. O risco individual depende de uma série de fatores de risco, os relacionados ao paciente (por exemplo, idade do paciente, o transplante após recidiva da doença, índice de comorbidade), os fatores relacionados a função hepática (por exemplo, exposição prévia a medicamentos hepatotóxicos) e os relacionados ao TCTH. Baseado em quimioterapia mieloablativa, condicionamento ou quimioterapia em altas doses no tratamento de doenças hematológicas malignas tem sido implicado em taxas mais altas de SOS. No entanto, regimes de condicionamento de intensidade reduzida não elimina o risco de desenvolver tal complicação (Mohty *et al.*, 2022).

Os sinais e sintomas clínicos característicos de SOS incluem ganho de peso, hiperbilirrubinemia, ascite e hepatomegalia dolorosa. E se desenvolve por meio de uma cascata progressiva de eventos fisiopatológicos que geram um estado pró-trombótico-hipofibrinolítico. A lesão tóxica inicial ocorre nas células endoteliais sinusoidais e nos hepatócitos na zona 3 do ácino do fígado, causando a ativação das células endoteliais,

que por sua vez desencadeia e suporta uma resposta inflamatória. As células endoteliais sinusoidais lesionadas arredondam-se e desprendem-se da parede endotelial, comprometendo sua integridade e permitindo o extravasamento de sangue para o espaço de Disse, o que leva à trombose e compressão extraluminal dos vasos sinusoidais. A lesão das células endoteliais também leva à regulação positiva das vias pró-trombóticas, resultando em ativação plaquetária, agregação e trombose sinusoidal. Esses desenvolvimentos causam maior deterioração da vasculatura pode ocorrer disfunção endotelial profunda, acompanhada de liberação de citocinas e inflamação, com subsequente hipertensão portal pós-sinusoidal e potencial para síndrome hepatorenal, que se manifesta como MOF e pode progredir rapidamente levando à morte (Karagun *et al.*, 2020). Os novos critérios diagnósticos do Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) visam predominantemente aspectos clínicos que não foram considerados até o momento, enfatizam a velocidade de progressão da doença e a instabilidade hemodinâmica confirmada pela ultrassonografia (uma avaliação mais objetiva de hepatomegalia ou ascite). A hiperbilirrubinemia, assim como a hepatomegalia e a ascite, são condições pré-transplante frequentes. Para o diagnóstico de SOS, medidas basais precisas pré-TCTH do fígado e da ascite são obrigatórias. A trombocitopenia refratária pós-transfusão (RT) é agora cada vez mais reconhecida como um preditor sensível de SOS e foi, portanto, integrada aos novos critérios de EBMT. Tomados em conjunto, os critérios diagnósticos revisados justificam as diferenças em vários aspectos da doença entre crianças e adultos e oferecem potencial para diagnóstico precoce (Füssiová *et al.*, 2023).

A ênfase da EBMT na intervenção precoce no tratamento de SOS foi em parte motivada pela recente disponibilidade de terapia eficaz para esta síndrome. O defibrotide está agora aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SOS hepático com disfunção renal ou pulmonar pós-TCTH (Karagun *et al.*, 2021).

O defibrotide é o único medicamento registrado para o tratamento de SOS moderada/ grave; é uma mistura de polidesoxirribonucleotídeos, principalmente de fita simples, derivados da mucosa intestinal suína. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido. Os oligonucleotídeos interagem com proteínas de ligação à heparina, como os fatores de crescimento de fibroblastos, que exercem efeitos fibrogenéticos e angiogenéticos com a estabilização endotelial. Além disso, a defibrotide atua como medicamento antitrombótico e profibrinolítico; reduz a adesão e ativação plaquetária, sem efeitos anticoagulantes sistêmicos, por meio da inibição do PAI-1, da trombina e do processo de adesão leucocitária (via inibição da expressão da selectina P), e diminui a permeabilidade vascular e a apoptose devido a inibidores de calcineurina e quimioterapia, sem interferir no efeito antitumoral das drogas citotóxicas. Devido à capacidade da defibrotide de proteger o endotélio de danos tóxicos, inflamatórios e isquêmicos, seu potencial uso terapêutico foi testado, há algumas décadas, em vários distúrbios vasculares, como tromboflebite, na profilaxia pós-cirúrgica de trombose venosa profunda e doenças arteriais periféricas com benefícios significativos. Tem sido utilizado, mesmo de forma fundamental, no infarto agudo do miocárdio, na reoclusão coronária pós-trombólise, dano isquêmico do fígado,



microangiopatia diabética e fenômeno de Reynaud (Bonifazi *et al.*, 2020).

Assim, os estudos sobre o impacto do defibrotide na SOS no Pós-TMO têm relevância para o manejo efetivo e precoce no diagnóstico e na disponibilidade do defibrotide no Sistema Único de Saúde (SUS).

Dessa forma, objetiva-se identificar na literatura os efeitos do defibrotide na Síndrome obstrutiva Sinusoidal e o seu impacto na morbimortalidade em pacientes adultos diagnosticados no pós- TCTH.

## MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa realizada para identificar o impacto do defibrotide na síndrome de obstrução sinusoidal no Pós - Transplante de Medula Óssea.

A revisão integrativa segue os mesmos princípios metodológicos preconizados ao desenvolver pesquisas. As etapas são: elaboração da pergunta da revisão; busca e seleção dos estudos primários; extração de dados dos artigos; avaliação crítica das literaturas primárias incluídas; síntese do resultado da revisão e apresentação do método. (Mendes *et al.*, 2019).

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde* (LILACS), Cochrane Library, PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS.

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos completos disponíveis eletronicamente em português, inglês e espanhol, no período de janeiro a outubro de 2024, que abordassem o tema no título, resumo ou descritores. Os critérios de exclusão foram: cartas ao editor; relatos de caso; editoriais; artigos duplicados; artigos publicados em outros idiomas que não português, inglês ou espanhol antes de 2021; e aqueles que não abordassem o tema diretamente.

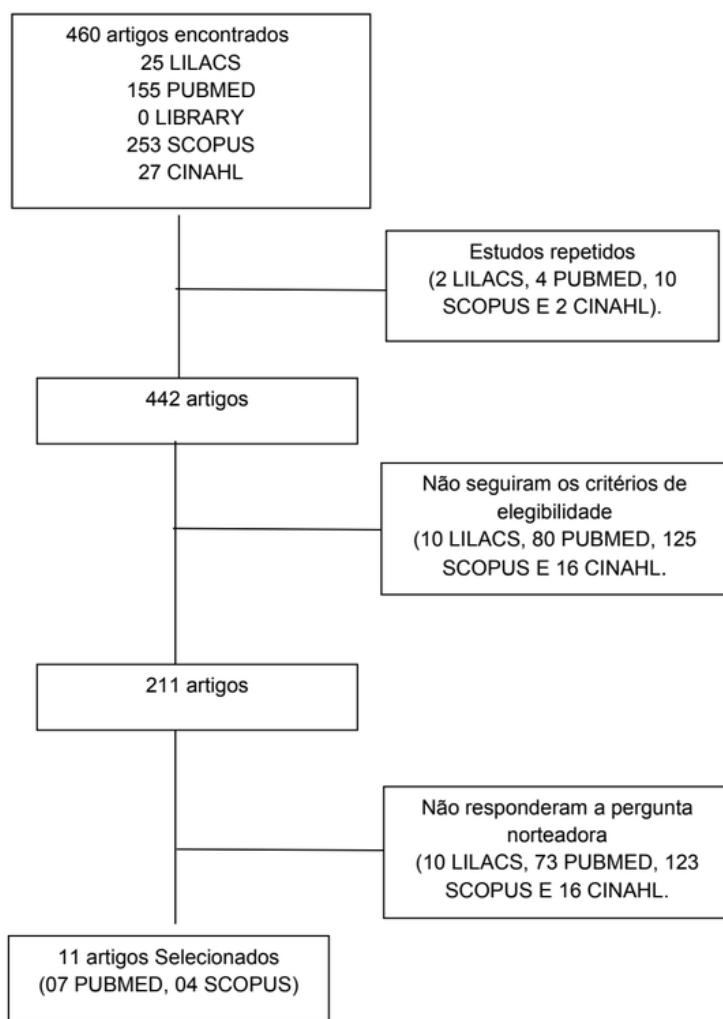
Os artigos foram pesquisados utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCs) como critérios de investigação: defibrotide *and* síndrome sinusoidal obstrutiva *or* TCTH *and* defibrotide *or* TCTH *or* defibrotide.

Após a seleção dos artigos, foram definidas as informações a serem extraídas dos estudos. O software utilizado foi o Microsoft Office Excel 2010, e as seguintes variáveis foram extraídas: título do artigo, ano de publicação, país, base de dados, nome do periódico, delineamento do estudo, intervenção, desfecho e nível de evidência. O nível de evidência dos artigos foi avaliado como base na classificação proposta por (Melnik e Fineout-Overholt, 2005).

## RESULTADOS

Na metodologia proposta e com a estratégia de busca utilizada, foram encontrados 460 artigos nas bases de dados selecionadas. Com a leitura na íntegra dos artigos após as etapas de seleção e inclusão, 11 artigos foram elegíveis para esta revisão integrativa.

Os resultados de cada etapa de seleção dos artigos estão representados na imagem abaixo (Figura 1).



Dentre a amostra de 11 artigos incluídos nesta revisão, 7 (63,636%) foram procedentes da base PUBMED, 4 (36,364%) da SCOPUS.

Desses estudos, todos são de instituições estrangeiras publicados em periódicos internacionais, três deles são dos EUA; dois são da Austrália; um da França; um da Alemanha; um da Suíça; um da Itália; um da Espanha; e um da Turquia. A predominância dos estudos foi no idioma inglês, sendo todos neste idioma. Não foram identificados artigos no idioma português e espanhol.

A partir da classificação do nível de evidência, foram identificados principalmente estudos nos níveis de evidência II, III e IV e IV, sendo representados por 7 estudos de nível de evidência III, 1 estudo de nível de evidência II, 1 estudo de nível de evidência IV

e 02 estudos de nível de evidência V. Neste estudo não se identificou estudos no nível de evidência VI, baseado em (Melnik BM, Fineout-Overholt, 2005).

A distribuição completa dos artigos selecionados para esta revisão integrativa é apresentada no quadro. (Quadro 1).

	TÍTULO	ANO/ PAÍS	DELINEAMENTO	INTERVENÇÃO	DESFECHO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
I	Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant.	2022, EUA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 28 pacientes.	Avaliar a eficácia da defibrotida representada pela sobrevida no dia 100 e resolução do SOS. E descrever e avaliar eventos adversos relacionados ao tratamento.	A resolução completa da SOS foi observada em 21 pacientes (75%), com um tempo médio de resolução de 14 dias (variação, 2-106 dias). Todos os pacientes que receberam defibrotide apresentaram pelo menos 1 evento adverso.	NÍVEL III
II	Defibrotide Shows Efficacy in the Prevention of Sinusoidal Obstruction Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study	2022, SUÍÇA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 237 pacientes consecutivos que foram submetidos a transplante entre 1999 e 2009 por doenças hematológicas e receberam defibrotide intravenosa como profilaxia. Esta coorte foi comparada a 241 pacientes tratados antes de 1999 ou depois de 2009.	Analisou o resultado consecutivos dos pacientes que receberam defibrotide como profilaxia SOS durante o TCTH alogênico.	A análise multivariada, realizada levando em consideração fatores clínicos conhecidos por influenciar o risco de SOS confirmou o impacto favorável da defibrotide na SOS.	NÍVEL III
III	Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study	2022, FRANÇA.	Estudo de coorte observacional retrospectivo: n= 820 pacientes.	Avaliou a eficácia e a segurança em pacientes que receberam defibrotide	Demonstrou eficácia e segurança favoráveis da defibrotide para o tratamento de pacientes com SOS, e dados adicionais sobre o uso da defibrotide no mundo real são benéficos para apoiar ainda mais seu uso na prática clínica.	NÍVEL IV
IV	Diagnosis and Treatment of VOD/ SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	2020, ITÁLIA.	Estudo de revisão sistemática.	Revisou a patogênese, a aparência clínica e os critérios diagnósticos, os fatores de risco, a profilaxia e o tratamento do VOD que ocorre pós-TCTH.	Observou a importância do conhecimento sobre os fatores de risco que levará a uma abordagem mais personalizada para a prevenção e o tratamento da VOD/SOS.	NÍVEL V
V	Analysis of Time to Complete Response after Defibrotide Initiation in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation.	2021, EUA.	Estudo observacional retrospectivo: n= analisou dados de 3 estudos: um estudo de acesso expandido, um estudo randomizado de determinação de dose de fase 2 e um estudo historicamente controlado de fase 3.	Avaliou o tempo necessário para que os pacientes com SOS pós-TCH atinjam uma RC.	Destacou a importância de administrar a terapia com defibrotide até que os sinais e sintomas de SOS tenham desaparecido e continuar a defibrotide além do mínimo recomendado de 21 dias, se necessário.	NÍVEL III

VI	Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multi-organ dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain.	2021, ESPANHA.	Estudo de análise retrospectiva.	Buscou determinar o custo-efetividade da defibrotide para o tratamento de pacientes que desenvolvem SOS grave pós-TCTH na Espanha.	Demonstrou que a terapia com defibrotide fornece um ganho substancial de QALYs para pacientes com SOS grave tornando a defibrotide um tratamento custo-efetivo nesse cenário, apesar de seu custo mais alto na fase aguda.	NÍVEL III
VII	Incidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease and Treatment with Defibrotide in Allogeneic Transplantation: A Multicenter Australasian Registry Study.	2023, AUSTRÁLIA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 3346 pacientes.	Buscou identificar a incidência de SOS e os padrões de uso de defibrotide.	Indicou que a defibrotide deve ser rotineiramente considerada como uma opção farmacológica nas recomendações de consenso para o manejo de SOS grave, com mais pesquisas necessárias para determinar seu uso no contexto de moderado e na profilaxia.	NÍVEL III
VIII	Effectiveness of defibrotide in the prevention of hepatic venoocclusive disease among adult patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective single center experience.	2022, TURQUIA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 56 pacientes.	Avaliou o impacto da defibrotide na incidência de SOS em nosso centro até o 30º dia pós-transplante entre pacientes que foram tratados com HCT alogênico (alo-HCT).	O presente estudo pode ser aceito como um esforço para definir o uso ideal do Defibrotide na prevenção de VOD/SOS.	NÍVEL III
IX	A Systematic Review and MetaAnalysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for VenoOcclusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome.	2022, USA.	Estudo do tipo meta-análise. 24 estudos atenderam aos critérios de inclusão para a análise.	Estimou o risco de síndrome de obstrução sinusoidal após profilaxia com defibrotide intravenosa.	Sugere uma baixa incidência de SOS após profilaxia IV com defibrotide em 5%, independentemente da faixa etária (5% em adultos).	NÍVEL II
X	Incidence of Anicteric Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome and Outcomes with Defibrotide following Hematopoietic Cell Transplantation in Adult and Pediatric Patients.	2020, ALEMANHA.	Estudo do tipo Observacional: n= 1000 pacientes.	Avaliou a sobrevida em pacientes adultos e pediátricos tratados com defibrotide.	Em adultos, a sobrevida estimada no dia 100 foi maior em pacientes com bilirrubina <2 mg/dL em comparação com aqueles com bilirrubina 2 mg/dL	NÍVEL III
XI	ANZTCT practice statement: sinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease diagnosis and management.	2024, AUSTRÁLIA.	Estudo de revisão sistemática.	Resumiu as evidências atuais para o diagnóstico, prevenção e tratamento de SOS e fornece recomendações para SOS no contexto da prática clínica contemporânea.	O tratamento precoce com defibrotide demonstrou aumentar a chance de sobrevivência, juntamente com a diminuição dos custos gerais de saúde	NÍVEL V

Quadro 1. Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo título, ano, país, delineamento, intervenção, desfecho e nível de evidência.

## DISCUSSÃO

A Síndrome Obstrutiva Sinusoidal (SOS) apresenta uma incidência altamente variável, que pode variar de 0 a 60%, dependendo de vários fatores, sendo os mais relevantes o tipo de transplante, a idade dos pacientes e a intensidade do regime de condicionamento. A literatura aponta que a incidência é mais alta entre pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, em comparação com os TCTH autólogos. Além disso, pacientes mais jovens apresentam maior risco de desenvolver SOS, e regimes de condicionamento mais intensivos, como o uso de bussulfano em doses elevadas, também aumentam o risco (Chalandon *et al.*, 2022) <sup>II</sup>. Observa-se uma tendência de diminuição da incidência da síndrome, possivelmente devido à menor utilização de regimes de condicionamento mieloablativo (MAC), melhorias nos cuidados de suporte e inovações nas tecnologias de transplante de medula óssea.

No tocante aos critérios diagnósticos, os critérios atualizados da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) de 2023, embora com algumas semelhanças com os critérios de Seattle e Baltimore, apresentam uma diferenciação importante: a utilização da hiperbilirrubinemia como critério diagnóstico. De acordo com os critérios da EBMT, para um diagnóstico “provável” de SOS, é necessário que o paciente apresente pelo menos dois dos seguintes sinais: bilirrubina  $\geq 2$  mg/dL, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso  $> 5\%$ , ascite, e evidências de SOS em ultrassonografia e/ou elastografia (Fleming *et al.*, 2024) <sup>XI</sup>. Essa categoria foi introduzida para abordar a observação de que, cerca de 23% dos pacientes com TCTH que desenvolvem SOS não atingem o limiar de bilirrubina de 2 mg/dL no momento do diagnóstico, podendo, portanto, serem excluídos da terapia precoce com defibrotide. Os critérios diagnósticos clínicos da EBMT também exigem níveis elevados de bilirrubina ( $\geq 2$  mg/dL) para confirmação do diagnóstico clínico, enquanto a SOS comprovada requer confirmação histológica ou hemodinâmica (*Gradiente de Pressão Venosa Hepática* -HVPG)  $\geq 10$  mmHg.

Em relação ao tratamento, a abordagem terapêutica para SOS é predominantemente de suporte, mas o uso de defibrotide tem se mostrado eficaz, especialmente em casos moderados e graves. Embora haja estudos retrospectivos que sugerem um papel profilático para a defibrotide, particularmente em pacientes de alto risco, as evidências ainda não são definitivas. Alguns estudos, como o de (Bonifazi *et al.*, 2020) <sup>IV</sup>, indicam que, apesar da falta de evidências claras sobre sua eficácia como profilática, a terapia com defibrotide tem mostrado benefícios terapêuticos substanciais em casos diagnosticados precocemente.

Por outro lado, uma meta-análise conduzida por (Corbacioglu *et al.*, 2022) <sup>IX</sup>, que incluiu pacientes adultos e pediátricos, demonstrou uma redução significativa na incidência de SOS após profilaxia com defibrotide, com uma redução no risco relativo de 0,30 em comparação com os controles. Esses dados oferecem suporte à hipótese de que a profilaxia com defibrotide pode ser eficaz na redução da incidência de SOS, particularmente em pacientes adultos de alto risco. No estudo DEFIFrance, que avaliou pacientes tratados com defibrotide para profilaxia, 20% dos pacientes desenvolveram SOS, mas esses pacientes apresentaram uma redução do risco de 70% de mortalidade quando comparados aos controles (Mohty *et al.*, 2022) <sup>III</sup>.

A sobrevida após o início do tratamento com defibrotide também apresenta resultados promissores. Em um estudo realizado na Alemanha, que avaliou pacientes pós-TCTH com SOS tratados com defibrotide, a sobrevida estimada no dia 100 foi de 62% entre os pacientes tratados, com uma taxa de sobrevida significativamente maior (87%) para aqueles com bilirrubina <2 mg/dL (Corbacioglu, *et al.*, 2020) <sup>x</sup>. Isso reflete a importância de realizar o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento com defibrotide para otimizar os resultados clínicos. Esses achados são consistentes com os resultados de outros estudos que mostram que a terapia precoce com defibrotide está associada a melhores taxas de remissão e sobrevida (Richardso *et al.*, 2021) <sup>y</sup>.

Em termos de dose e duração do tratamento, a recomendação é de 6,25 mg/kg a cada 6 horas (25 mg/kg/dia), por um período mínimo de 21 dias, continuado até a resolução dos sinais e sintomas de SOS. Estudos demonstraram que os pacientes que atingiram remissão completa (RC) após o tratamento com defibrotide apresentaram uma taxa de sobrevida significativamente maior, com mais de 90% de sobrevida no dia 100 após o transplante, em comparação com menos de 40% entre os pacientes cuja doença não foi resolvida (Richardson *et al.*, 2021) <sup>y</sup>. Esses dados reforçam a importância de continuar o tratamento até a resolução completa da SOS para maximizar as chances de sobrevivência.

Adicionalmente, a custo-efetividade da terapia com defibrotide também é um aspecto relevante. Em um estudo realizado por (Kayikci *et al.*, 2020) <sup>viii</sup>, a terapia com defibrotide foi considerada uma alternativa custo-efetiva em comparação com os cuidados de suporte convencionais para pacientes com SOS grave, uma vez que o custo do tratamento com defibrotide foi considerado relativamente baixo em relação aos custos elevados do transplante e do manejo de complicações pós-TCTH.

Porém, a falta de consenso sobre a classificação dos estágios de gravidade da SOS (leve, moderado, grave) ainda representa um desafio, dificultando a interpretação e comparação de estudos sobre terapias profiláticas ou terapêuticas. (Chalandon *et al.*, 2022) <sup>ii</sup> ressaltam que essa ausência de um consenso claro também complica a análise dos efeitos do tratamento precoce e da definição de uma estratégia profilática eficaz.

A sobrevida no dia 100 pós-transplante para pacientes adultos com SOS foi de 51,8% para aqueles tratados com defibrotide, em comparação com 71,4% para os que não receberam a terapia (Coutsouvelis *et al.*, 2023) <sup>vii</sup>. Isso sugere que o tratamento com defibrotide, quando iniciado tardiamente, pode ser menos eficaz em comparação com o início precoce da terapia, reforçando a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e intervenção rápida.

Finalmente, a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz para a SOS, não só em termos de seleção do regime de condicionamento, mas também pela melhoria do padrão de cuidados durante o TCTH. Embora o tratamento de SOS grave ainda seja desafiador, os critérios diagnósticos atualizados e a possibilidade de uso precoce de defibrotide oferecem novas perspectivas para melhorar o manejo e os resultados para pacientes com SOS pós-TCTH (Fleming *et al.*, 2024) <sup>xi</sup>.

## CONCLUSÃO

Os dados analisados neste estudo sugerem que a definição clara dos critérios para o diagnóstico da síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) e o seu seguimento rigoroso são essenciais para a detecção precoce da doença, permitindo intervenções mais eficazes e, conseqüentemente, diminuindo a gravidade dos casos. A profilaxia, quando administrada de maneira oportuna, mostrou-se eficaz na redução da incidência de SOS. Além disso, o uso de defibrotide em pacientes com SOS moderada ou grave tem demonstrado uma redução significativa na mortalidade, desde que iniciado precocemente, levando em consideração os fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome. Apesar das altas taxas de mortalidade ainda presentes, a terapia com defibrotide se revela promissora, as evidências científicas sugerem que os benefícios do defibrotide superam os custos, especialmente diante da gravidade da condição. Esses achados reforçam a importância de um diagnóstico precoce e de terapias adequadas para melhorar os resultados clínicos e reduzir os impactos da SOS.

## REFERÊNCIAS

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. **INCA**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 15 jan. 2024.

MARQUES, A. C. B., et al. **Avaliação da qualidade de vida três anos após transplante de células-tronco hematopoiéticas**. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 55, e20200270, 2021. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0270. s.d.

MAGEDANZ, L., et al. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro**, 2001 a 2020. Ciência & Saúde Coletiva, São Paulo, v. 27, n. 8, p. 3239-3247, 2022. DOI: 10.1590/1413-81232022278.03142022. s.d.

IZU, M., et al. **Cuidados de enfermagem com pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas**. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v. 34, eAPE02892, 2021. DOI: 10.37689/actaape/2021AR02892. s.d.

SOUZA, T. F., et al. **Complicações após transplante de medula óssea**. Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, Rio de Janeiro, v. 42, supl. 2, p. 297-298, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.htct.2020.10.495. s.d.

MOHTY, M., et al. **Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study**. Bone Marrow Transplantation, v. 58, n. 2, p. 367-376, 2023. DOI: 10.1038/s41409-022-01900-6. s.d.

KARAGUN, B. S., et al. **A profilaxia da doença veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrução sinusoidal com desfibrotida após transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças: experiência de centro único**. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, v. 44, n. 1, p. e35-e39, jan. 2022. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002379. s.d.

FÜSSIOVÁ, M., et al. **A importância dos novos critérios da EBMT no diagnóstico da doença hepática veno-oclusiva em crianças**. Journal of Clinical Medicine, Basel, v. 12, n. 3, p. 826, 2023. DOI: 10.3390/jcm12030826. s.d.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & Contexto - Enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out.-dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/tce/a/XzFkq-6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. s.d.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., & GALVÃO, C. M. **Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa.** Texto & Contexto - Enfermagem, v. 28, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. s.d.

NAUFFAL, M., *et al.* **Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant.** Blood advances, v. 6, n. 1, p. 181–188, 2022. s.d.

CHALANDON, Y., *et al.* **Defibrotide shows efficacy in the prevention of sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective study.** Transplantation and cellular therapy, v. 28, n. 11, p. 765.e1-765.e9, 2022. s.d.

BONIFAZI, F., *et al.* **Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Frontiers in immunology, v. 11, p. 489, 2020. s.d.

RICHARDSON, *et al.* **Analysis of Time to Complete Response after Defibrotide Initiation in Patients with Hepatic Venooclusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation.** [s.l.] HHS Public Access Author manuscript Transplant Cell Ther. Author manuscript; available in PMC 2021 October 27, [s.d.]. s.d.

CARCEDO RODRIGUEZ, D., *et al.* **Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multiorgan dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain.** Journal of medical economics, v. 24, n. 1, p. 628–636, 2021. s.d.

COUTSOUVELIS, J., *et al.* **Incidence of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease and treatment with defibrotide in allogeneic transplantation: A multicenter Australasian registry study.** Transplantation and cellular therapy, v. 29, n. 6, p. 383.e1-383.e10, 2023. s.d.

KAYIKCI, O.; AKPINAR, S.; TEKGUNDUZ, E. **Effectiveness of defibrotide in the prevention of hepatic venooclusive disease among adult patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective single center experience.** Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis, v. 61, n. 1, p. 103369, 2022. s.d.

CORBACIOGLU, S.; TOPALOGLU, O.; AGGARWAL, S. **A systematic review and meta-analysis of studies of defibrotide prophylaxis for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.** Clinical drug investigation, v. 42, n. 6, p. 465–476, 2022. s.d.

CORBACIOGLU, S., *et al.* **Incidence of anicteric veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome and outcomes with defibrotide following hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric patients.** Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 26, n. 7, p. 1342–1349, 2020. s.d.

FLEMING, S., *et al.* **ANZTCT practice statement: sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease diagnosis and management.** Internal medicine journal, v. 54, n. 9, p. 1548–1556, 2024. s.d.



# AVALIAÇÃO DA EMBRIOTOXICIDADE EM ZEBRAFISH COM O TRATAMENTO DE PIRIMETAMINA E SULFADIAZINA, FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE

Data de submissão: 23/01/2025

Data de aceite: 01/04/2025

### **Josemar Ferreira Guedes Neto**

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

### **Vanessa Bridi**

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

### **Débora Pereira Gomes do Prado**

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

### **Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira**

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

### **Mônica Rodrigues Ferreira Machado**

Curso de Medicina Veterinária, Instituto de Biociência animal, Universidade Federal de Jataí, Jataí- Goiás  
<http://lattes.cnpq.br/7962178263544668>

### **Hanstter Hallison Alves Rezende**

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

**RESUMO:** A toxoplasmose é causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*, sendo uma das infecções cosmopolitas parasitárias mais prevalentes em seres humanos. A toxoplasmose pode ocasionar o comprometimento de vários sistemas, a exemplo do linfático, do cardiorespiratório e, principalmente, o nervoso, provocando a neurotoxoplasmose. Para o tratamento da neurotoxoplasmose, é utilizado um esquema terapêutico que consiste na associação dos fármacos Sulfadiazina e da Pirimetamina. Esse tratamento geralmente resulta em taxas de sucesso entre 80% a 90% dos casos, no entanto, pode acarretar efeitos adversos. A partir disso, essa pesquisa avaliou a embriotoxicidade de diferentes concentrações da Pirimetamina e Sulfadiazina em embriões de *Danio rerio*. Como resultados, o estudo mostrou que os embriões expostos à combinação de

Pirimetamina e Sulfadiazina obtiveram as menores taxas de sobrevivência, principalmente na concentração de  $0,125 \times 10^{-5}$  mg de Pirimetamina associada a concentração de  $0,812 \times 10^{-4}$  mg de Sulfadiazina (40% de sobrevivência). Já em relação à exposição dos fármacos de maneira isolada, observou-se uma maior taxa de sobrevivência no grupo exposto a Pirimetamina, chegando a até 90% de sobrevivência. Dessa forma, destaca-se a importância de avaliar a toxicidade de fármacos em vários modelos animais, de modo a identificar possíveis alterações provocadas pelos princípios ativos e diferentes concentrações dos medicamentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Danio rerio*, Embriotoxicidade, Neurotoxoplasmose, Pirimetamina e Sulfadiazina.

## EVALUATION OF EMBRYOTOXICITY IN ZEBRAFISH WITH TREATMENT OF PYRIMETHAMINE AND SULFADIAZINE, DRUGS USED IN THE TREATMENT OF NEUROTOXOPLASMOSIS

**ABSTRACT:** Toxoplasmosis is caused by the obligate intracellular protozoan *Toxoplasma gondii* and is one of the most prevalent cosmopolitan parasitic infections in humans. Toxoplasmosis can affect several systems, such as the lymphatic, cardiorespiratory and, mainly, the nervous system, causing neurotoxoplasmosis. A therapeutic regimen consisting of the combination of the drugs Sulfadiazine and Pyrimethamine is used to treat neurotoxoplasmosis. This treatment generally results in success rates of between 80% and 90% of cases; however, it can cause adverse effects. Based on this, this study evaluated the embryotoxicity of different concentrations of Pyrimethamine and Sulfadiazine in *Danio rerio* embryos. The results of the study showed that embryos exposed to the combination of Pyrimethamine and Sulfadiazine had the lowest survival rates, especially at a concentration of  $0.125 \times 10^{-5}$  mg of Pyrimethamine combined with a concentration of  $0.812 \times 10^{-4}$  mg of Sulfadiazine (40% survival). Regarding the exposure of the drugs in isolation, a higher survival rate was observed in the group exposed to Pyrimethamine, reaching up to 90% survival. Thus, the importance of evaluating the toxicity of drugs in various animal models is highlighted, in order to identify possible changes caused by the active ingredients and different concentrations of the drugs.

**KEYWORDS:** *Danio rerio*, Embryotoxicity, Neurotoxoplasmosis, Pyrimethamine and Sulfadiazine.

## INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma das infecções cosmopolitas parasitárias mais prevalentes em seres humanos, afetando aproximadamente um terço da população mundial (Marzola; Marzola, 2020). Além de representar um risco para os homens, o agente dessa zoonose também pode infectar uma variedade de animais, incluindo os felídeos, que são os hospedeiros definitivos. Essa capacidade de infecção em animais contribui para a disseminação e persistência do parasito no ambiente (Souza *et al.*, 2010).

O agente etiológico da toxoplasmose é o protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*. Esse parasito possui três formas infectantes em seu ciclo de vida, os taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Cada uma dessas formas pode infectar os seres humanos, podendo ocasionar ao hospedeiro uma ampla forma de parasitismo (Dubey *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2010).

A infecção por *T. gondii* pode ocorrer por meio do consumo de água e/ou alimentos contaminados, através de transfusão sanguínea ou até mesmo via transplacentária (Dubey *et al.*, 2008). Dentre as formas clínicas, a mais comum entre os indivíduos imunocomprometidos é a assintomática/crônica, entretanto, a toxoplasmose pode ocasionar o comprometimento de vários sistemas, a exemplo do linfático, do cardiorrespiratório e, principalmente, do nervoso (Azevedo *et al.*, 2020).

Quando o parasito se associa ao sistema nervoso central, denomina-se de neurotoxoplasmose (NTX). Essa forma clínica pode se apresentar de diversas formas, estando diretamente proporcional a localização do protozoário e a extensão da lesão em que está sendo gerada. Na maioria das vezes, a clínica manifesta-se como encefalite difusa, meningoencefalite ou, ainda, como uma lesão tumoral (Gouvêa-e-Silva *et al.*, 2019).

Para o tratamento da NTX, é utilizado um esquema terapêutico que consiste na utilização dos fármacos Sulfadiazina e Pirimetamina, podendo ser recomendável o uso de corticoides e de ácido fólico (Butler *et al.*, 2013; NIH; CDC; MAIDSAP, 2023). Essas duas drogas principais atuam sinergicamente e como antagonistas do folato, resultando em efeitos nos ácidos nucleicos e, conseqüentemente, no material genético tanto do parasita quanto do hospedeiro (Nóbrega, 1991; Kadri *et al.*, 2014).

A Sulfadiazina atua na inibição da di-hidropteroato sintetase, resultando na antagonização da formação do ácido di-hidrofólico. Já a Pirimetamina é responsável pela inibição da enzima a di-hidrofolato redutase, resultando na antagonização do ácido tetra-hidrofólico e, de forma concomitante, do ácido folínico (Mendonça, 2014). Uma vez ocorrendo o antagonismo dos ambos ácidos citados anteriormente, o processo de replicação é silenciado, afetando no crescimento parasitário (Kadri *et al.*, 2014).

O esquema terapêutico tradicional, quando administrado corretamente, geralmente resulta em taxas de sucesso entre 80% a 90% dos casos. No entanto, é importante ressaltar que existem efeitos adversos. Entre as conseqüências do uso dessas drogas, destacam-se as alterações no sistema nervoso, como sequelas neurológicas observadas em aproximadamente 30% a 40% dos casos (Peixoto, 2023).

Sendo assim, pesquisas que avaliem a toxicidade de fármacos, a exemplo da Sulfadiazina e da Pirimetamina, são de extrema importância para a saúde pública. Esses ensaios têm o objetivo de minimizar efeitos colaterais nos seres humanos. Por conseguinte, testes de toxicidade *in vitro* e *in vivo* visam a determinação do limiar da dose, de modo a preconizar uma concentração mais segura (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005).

O peixe *Danio rerio*, conhecido popularmente como “zebrafish” ou “Peixe Zebra”, tem-se mostrado como um promissor modelo experimental de estudos de embriotoxicidade. Para tornar a sua utilização eficaz no meio acadêmico, o zebrafish apresenta diversos mecanismos fisiológicos que se assemelham a outros vertebrados, como a estrutura celular, respostas e sinalizações fisiológicas (Truong, 2011). Desse modo, a reprodutibilidade dos seus testes pode ser equiparada às respostas nos seres humanos.

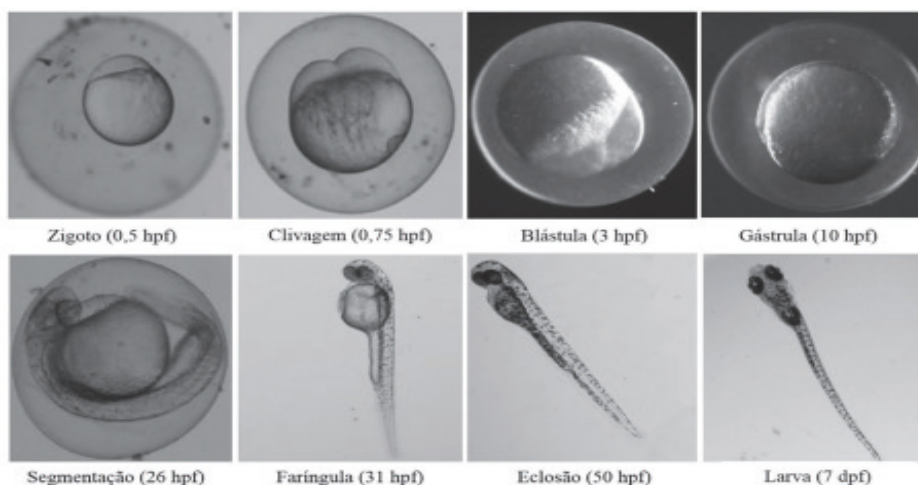
Por conseguinte, o zebrafish vem sendo utilizado em diversas áreas de pesquisas. Dentre as principais vantagens que enfatizam a sua utilização, incluem a semelhança do seu genoma com o genoma humano e possuem características que facilitam o seu manejo, a exemplo do tamanho, ciclo de vida curto, fácil produção e transparências dos embriões e das larvas. Ademais, têm alta sensibilidade a agentes químicos, contribuindo para a avaliação de testes farmacológicos (Nasiadka; Clark, 2012; Vilella *et al.*, 2009).

Diante desse contexto, as pesquisas com embriões emergem como uma das principais áreas de estudo referentes à toxicidade. A viabilidade dessas pesquisas é impulsionada pela notável rapidez da reprodução dos zebrafish. Essa característica oferece uma vantagem significativa, promovendo a rapidez e eficácia nos testes realizados. Além disso, a capacidade de acompanhar todo o ciclo de desenvolvimento dos animais, contribui para uma compreensão mais abrangente dos resultados obtidos (Moussa *et al.*, 2018; Truong, 2011).

O estudo da fase embrionária dos *Danio rerio* é viabilizado pelo conhecimento detalhado dos estágios de desenvolvimento dos embriões. De acordo com Kimmel *et al.*, 1995 apud Siebiel; Bonan; Silva (2015, p. 15-16),

“A embriogênese do **zebrafish** já é bem descrita e definida em sete estágios bem claros: a fase de zigoto, clivagem, blástula, gástrula, segmentação, faríngula (fase filotípica em que o tubo neural já está formado com as vesículas cefálicas e as respectivas estruturas sensoriais, a musculatura segmentar e as extremidades, tais como nadadeiras estão presentes, o coração está na região ventral do corpo, e os arcos branqueais na região bucal) e eclosão da larva, sendo estas fases compreendidas entre as primeiras 72 horas pós-fertilização [...]”.

Dessa forma, ao conhecer as características morfofisiológicas de cada fase da embriogênese, como observado na Figura 1, torna-se viável a realização da análise de eventuais alterações embriotóxicas.



**Figura 1:** Estágios de desenvolvimento do peixe-zebra.

Fonte: adaptado de Siebiel; Bonan; Silva, 2015.

Portanto, esse trabalho tem o objetivo de avaliar a embriotoxicidade de diferentes concentrações da Pirimetamina e Sulfadiazina (de forma isoladas e associadas), drogas utilizadas no tratamento convencional da toxoplasmose.

## **METODOLOGIA**

### **Comitê de Ética**

Para a realização dos testes de embriotoxicidade experimental em zebrafish, o projeto foi submetido à aprovação da Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA-UFJ), e aprovado sob o protocolo nº 16/2022, o qual seguiu as diretrizes nacionais e internacionais sobre cuidado e manejo de animais empregados em pesquisa.

### **Embriões**

Para a avaliação da embriotoxicidade, foram utilizados embriões da espécie *Danio rerio*, linhagem AB, com idade de 2 células, obtidos do Biotério do Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia de Peixes (LABFISH), da Universidade Federal de Jataí (UFJ).

Os embriões provenientes da reprodução foram transferidos para placas de petri contendo o meio embrionário E3. Posteriormente, foram classificados em bons, intermediários, ruins e não fecundados através da análise microscópica utilizando como padrão a coloração, disposição e proliferação celular, além da fecundação do ovo e malformação (Kimmel et al., 1995; Lammer et al., 2009; OECD, 1998 e 2013).

Os embriões classificados como bons foram alocados em uma placa de polipropileno, coloração branca e fundo transparente com 24 poços, que contém 4 linhas e 6 colunas. Nas linhas (A/B/C/D) foi adicionado, consecutivamente, pirimetamina, sulfadiazina, pirimetamina+sulfadiazina, e controles negativos. Já nas colunas (1/2/3/4/5/6), diferentes concentrações foram colocadas, a partir de uma diluição seriada.

Durante as 120 horas de análises, as placas foram mantidas em uma estufa a 27,8°C.

### **Teste Piloto**

Foi realizado um piloto do experimento de embriotoxicidade a fim de rastrear as concentrações mais promissoras. Para isso, 6 diferentes concentrações foram utilizadas e colocadas nos poços de 1 a 6, das linhas A, B, C e D (pirimetamina, sulfadiazina, pirimetamina+sulfadiazina, e controles negativos). Em cada poço foram colocados 5 embriões, havendo 120 embriões ao total da placa de polipropileno para o piloto.

As concentrações utilizadas foram baseadas nas doses empregadas no estudo de El-Kowrany *et al.* (2019), realizado com camundongos da linhagem *Swiss*. No referido estudo, os pesquisadores administraram 4,4 mg/kg/dia de pirimetamina e 250 mg/kg/dia de sulfadiazina. Assim, neste estudo, estas concentrações foram recalculadas, como pode ser observado no Quadro 1, com o objetivo de que a dosagem fosse a mesma, porém apropriada ao peso do embrião, estabelecida em 1,3mg pelo LABFISH.

PIRIMETAMINA	SULFADIAZINA
Dose: 4,4 mg/Kg/dia	Dose: 250 mg/Kg/dia
4,4 - 1000000 mg	250 - 1000000 mg
x - 1,3 mg	x - 1,3 mg
$x = 5,72 \cdot 10^{-5}$ mg/mg (x2)	$x = 3,25 \cdot 10^{-4}$ mg/mg (x2)
$x = 1,0 \cdot 10^{-5}$ mg/mg	$x = 6,5 \cdot 10^{-4}$ mg/mg

**Quadro 1:** Conversão das concentrações utilizadas nos camundongos para o zebrafish.

Fonte: Autoria própria.

As concentrações utilizadas foram escolhidas devido aos resultados positivos observados no referido estudo, que incluíram menor mortalidade e uma maior redução no número de cistos cerebrais em camundongos tratados com ambas as drogas em conjunto, em comparação com outros grupos.

## Controles

Para realizar os controles dos testes, empregamos o meio de cultivo embrionário E3, enriquecido com íons essenciais para a maturação embrionária, e o solvente DMSO a 1%, usado para dissolver o fármaco. Ambos foram empregados como controles negativos, permitindo avaliar a viabilidade da reprodução dos peixes e do meio embrionário.

## Teste de embriotoxicidade

Com base nas concentrações dos fármacos testadas previamente no piloto, foram realizados ensaios de embriotoxicidade. As concentrações escolhidas para avaliação no teste foram as seis primeiras diluições seriadas estabelecidas durante o piloto (Quadro 2), devido à baixa concentração e à dificuldade de pipetagem.

FÁRMACO	CONCENTRAÇÕES (mg/mg)
Pirimetamina	$1,0 \times 10^{-5}$ , $0,5 \times 10^{-5}$ , $0,25 \times 10^{-5}$ , $0,125 \times 10^{-5}$ , $0,062 \times 10^{-5}$ e $0,031 \times 10^{-5}$
Sulfadiazina	$6,5 \times 10^{-4}$ , $3,25 \times 10^{-4}$ , $1,625 \times 10^{-4}$ , $0,812 \times 10^{-4}$ , $0,406 \times 10^{-4}$ e $0,203 \times 10^{-5}$

**Quadro 2:** Concentrações dos fármacos empregados na avaliação de embriotoxicidade.

Fonte: Autoria própria.

Os testes foram realizados em duplicata, utilizando duas placas de polipropileno com 24 poços cada placa, sendo colocados 5 embriões por poço. No total, o estudo analisou 240 embriões.

Dos 240 embriões, cada grupo era composto por: 60 embriões para as concentrações de pirimetamina, 60 embriões para as concentrações de sulfadiazina, 60 embriões para os fármacos associados, 30 embriões para o controle E3 e 30 embriões para o controle DMSO (1%).

Para avaliar a embriotoxicidade, foram observados vários aspectos dos embriões ao longo de um período de 5 dias. No quadro abaixo (Quadro 3), estão listadas as análises realizadas a cada 24 horas.

PERÍODO	ANÁLISES
24 horas	Movimentos involuntários / embrião + vivos e mortos
48 horas	Batimentos cardíacos / embrião + vivos e mortos
72 horas	Alterações teratogênicas + vivos e mortos
96 horas	Alterações teratogênicas + Vivos e mortos
120 horas	Alterações teratogênicas + Vivos e mortos

**Quadro 3:** Análises realizadas a cada 24 horas.

Fonte: Autoria própria.

## Eutanásia do zebrafish

Para a eutanásia dos embriões de zebrafish que sobreviveram, as larvas foram mergulhadas em solução benzocaína 3% até o cessamento do batimento opercular via imersão direta.

## Análises estatísticas

Os resultados foram organizados em tabelas de frequência e por meio de gráficos de linhas através da plataforma *online* Google Planilhas. Para isso, os resultados foram organizados e analisados a partir da frequência de positividade e das taxas de sobrevivência e de mortalidade.

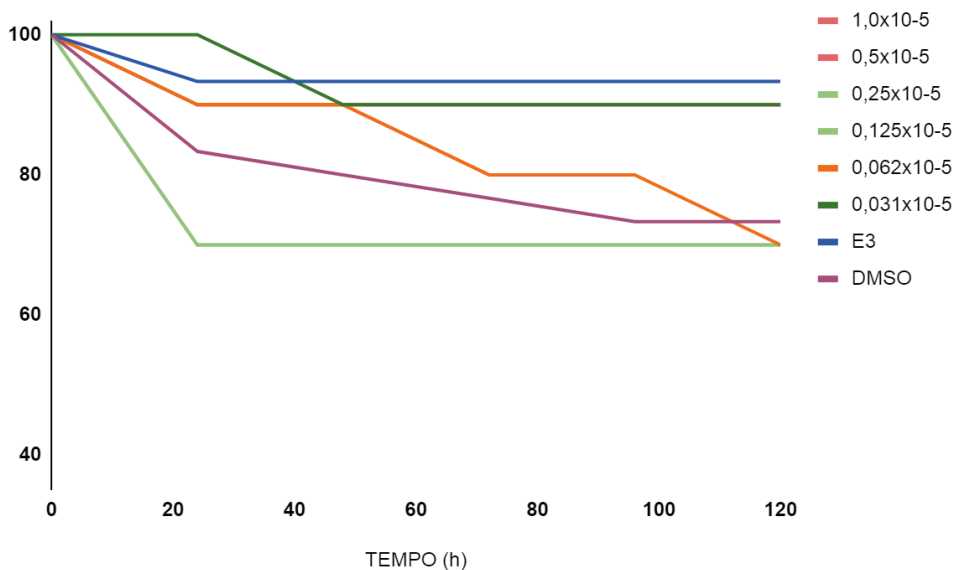
## RESULTADOS

### Análises com a Pirimetamina

Na exposição dos embriões à Pirimetamina, dentre os 60 embriões em todas as concentrações testadas, a taxa de sobrevivência ao final das 120 horas de análise foi de 80%, com 48 embriões sobreviventes e 12 mortos.

Dentre as seis concentrações observadas, as que apresentaram as maiores taxas de sobrevivência foram as  $1,0 \times 10^{-5}$ mg,  $0,5 \times 10^{-5}$ mg e  $0,031 \times 10^{-5}$ mg, todas contendo 90% de sobrevivência. Em contraste, as concentrações  $0,125 \times 10^{-5}$ mg e  $0,062 \times 10^{-5}$ mg apresentaram menores taxas de embriões vivos, ambas com 70%.

Em comparação com os controles negativos, a taxa geral de sobrevivência foi inferior à sobrevivência dos embriões em meio E3, que foi de 93,33%, enquanto para o DMSO a 1% (73,33%), mostrou-se superior. Além disso, as concentrações que apresentaram as maiores quantidades de embriões vivos estiveram dentro do intervalo de sobrevivência dos controles, enquanto as concentrações com menores taxas de sobrevivência ficaram próximas aos valores do DMSO (1%) e inferiores aos do meio E3 (Figura 2).



**Figura 2:** Sobrevivência (%) de embriões tratados com Pirimetamina.

Fonte: Autoria própria.

Na análise dos efeitos teratogênicos, as principais interferências foram observadas no período de 72 a 96 horas, sendo elas: embriões (3) com alterações na coluna vertebral e (1) com ausência de cabeça. Em relação aos batimentos cardíacos, estes não mostraram alterações significativas, bem como as contagens dos movimentos involuntários. No período esperado para haver a completa eclosão das larvas (96 horas), o único grupo que não havia sido completamente eclodido foi o exposto à concentração de  $0,125 \times 10^{-5} \text{mg}$ , onde, dos sete sobreviventes, apenas dois embriões tinham eclodido.

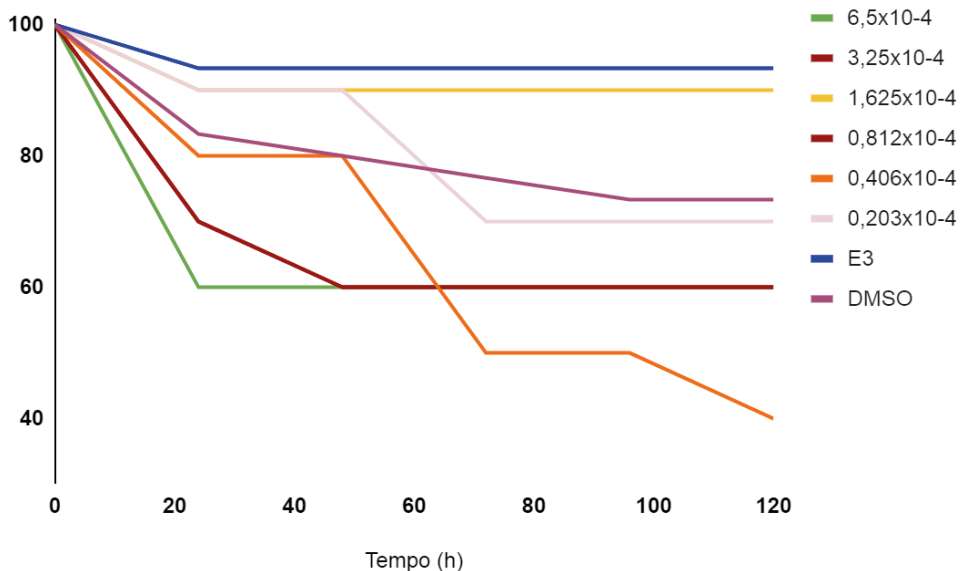
## Análises com a Sulfadiazina

Já em contato com a Sulfadiazina de forma isolada, dos 60 embriões presentes em todas as diluições, a taxa de sobrevivência ao final das 120 horas de análise foi de 63,3%, com 38 embriões sobreviventes e 22 mortos. Observou-se que o número de embriões vivos foi inferior na exposição à Sulfadiazina em comparação com a Pirimetamina.

Entre as seis diluições observadas, a que apresentou a maior taxa de sobrevivência foi a  $1,625 \times 10^{-4} \text{mg}$ , havendo 90% de embriões vivos. Por outro lado, a concentração de  $0,406 \times 10^{-4} \text{mg}$  obteve a menor taxa de sobrevivência, com apenas 40% de embriões vivos.

Em comparação com os controles negativos, a taxa geral de sobrevivência foi inferior à sobrevivência dos embriões dos controles, tanto para o E3 (93,33%) quanto para o DMSO a 1% (73,33%). Além disso, a concentração que apresentou a maior quantidade de embriões vivos mostrou-se dentro do intervalo de sobrevivência dos controles, enquanto a concentração com a menor taxa de sobrevivência esteve inferior aos dois controles (Figura 3).





**Figura 3:** Sobrevivência (%) de embriões tratados com Sulfadiazina.

Fonte: Autoria própria.

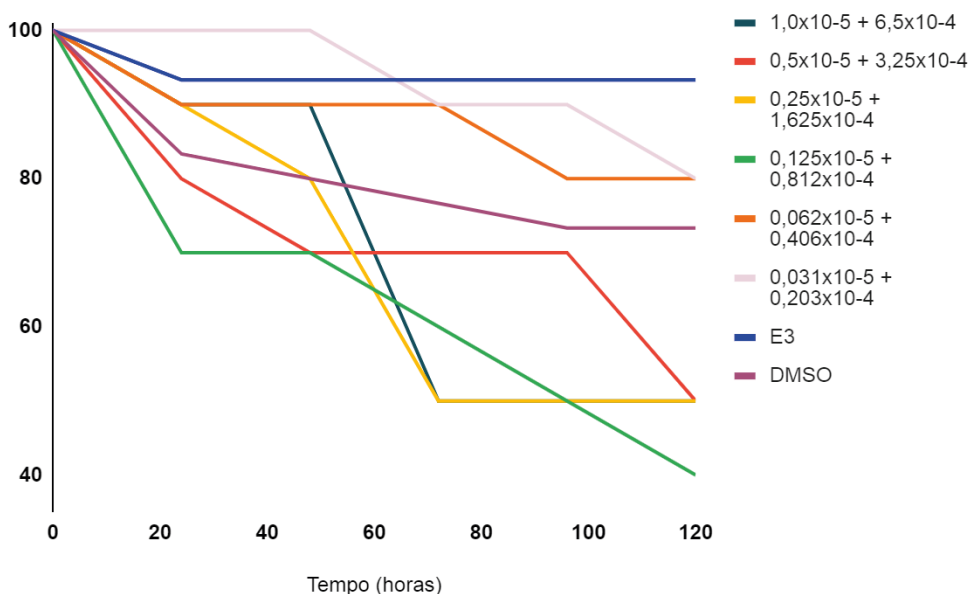
Na avaliação de teratogênias, as alterações mostraram-se quantitativamente menores do que na exposição isolada da Pirimetamina, havendo um embrião despigmentado e um com alterações na coluna vertebral, ambas no intervalo de 72 a 96 horas. Já os batimentos cardíacos e os movimentos involuntários contados foram abaixo do que o descrito pelos manuais. Ademais, no período de 96 horas, todos os embriões já haviam eclodidos, assim como o esperado.

### Análises com a Pirimetamina associada à Sulfadiazina

Por último, em relação aos 60 embriões expostos a combinação da Pirimetamina e da Sulfadiazina, a taxa de sobrevivência ao final das 120 horas de análise foi de 58,33%, com 35 embriões sobreviventes e 25 mortos. Percebe-se que o número de embriões vivos resultantes do tratamento convencional da NTX foi inferior tanto em comparação com a Sulfadiazina quanto com a Pirimetamina administradas de forma isolada.

Dentre as combinações avaliadas, as doses que apresentaram as maiores taxas de sobrevivência foram as de  $0,062 \times 10^{-5} \text{mg} + 0,406 \times 10^{-4} \text{mg}$  e  $0,031 \times 10^{-5} \text{mg} + 0,203 \times 10^{-5} \text{mg}$ , havendo 80% de embriões vivos em ambas conjugações. Por outro lado, a exposição com a junção de  $0,125 \times 10^{-5} \text{mg}$  de Piri mais  $0,812 \times 10^{-4} \text{mg}$  de Sulfa obteve a menor taxa de sobrevivência, com apenas 40% de embriões vivos.

Da mesma forma que ocorreu com a exposição à Sulfadiazina isolada, a taxa geral de sobrevivência foi inferior à sobrevivência dos embriões nos controles, tanto para o E3 (93,33%) quanto para o DMSO a 1% (73,33%). Além disso, as concentrações que resultaram nas maiores quantidades de embriões vivos estiveram dentro do intervalo de sobrevivência dos controles, enquanto as concentrações com menores taxas de sobrevivência foram inferiores a ambos controles (Figura 4).



**Figura 4:** Sobrevivência (%) de embriões tratados com Pirimetamina associada à Sulfadiazina.

Fonte: Autoria própria.

Por fim, os efeitos teratogênicos encontrados na combinação dos dois fármacos foram intensificados do que na exposição isolada de cada um. No intervalo de 72 horas a 96 horas, foram identificados dois embriões com alterações na coluna vertebral (ambos nas concentrações de  $0,125 \times 10^{-5} \text{mg}$  mais  $0,812 \times 10^{-4} \text{mg}$ ), um embrião com despigmentação ( $0,5 \times 10^{-5} \text{mg} + 3,25 \times 10^{-4} \text{mg}$ ) e um sem cauda ( $0,031 \times 10^{-5} \text{mg} + 0,203 \times 10^{-4} \text{mg}$ ). Além disso, tanto os batimentos cardíacos, como os movimentos involuntários mostraram-se, em média, diminuídos. Outra teratogenia observada foi a demora da eclosão, onde todos os grupos apresentaram atrasos.

## DISCUSSÕES

Pela ausência de trabalhos realizados com o zebrafish, os efeitos encontrados nessa pesquisa podem ser comparados a outros trabalhos, a exemplo dos realizados com camundongos e até mesmo em efeitos ocasionados nos seres humanos.

Uma análise inicial revela que os embriões expostos à combinação de Pirimetamina e Sulfadiazina mostraram as menores taxas de sobrevivência. Este resultado é divergente aos achados de El-Kowrany *et al.* (2019), que conduziram um estudo com camundongos da linhagem *Swiss*, registrando resultados positivos no tratamento, inclusive na redução da taxa de mortalidade.

O emprego da terapia Pirimetamina associada à Sulfadiazina consiste em um mecanismo farmacológico classificado como “sinergismo”. Entende-se por sinergismo como fenômeno biológico no qual a ação de fármacos co-administrados é potencializada (Geary, 2012). Todavia, essa intensificação nem sempre se mostra totalmente eficaz, podendo resultar no aumento de efeitos colaterais.

Diante disso, assim como observado uma redução na taxa de sobrevivência dos embriões durante os testes com os fármacos associados, em humanos também podem ocorrer efeitos tóxicos. Dentre essas alterações, pode ressaltar a mielossupressão da medula óssea, resultando em trombocitopenia, neutropenia e leucopenia (Bollani *et al.*, 2022).

Por outro lado, os resultados desta pesquisa estão de acordo com o estudo conduzido por Ribeiro *et al.* (2013), onde, através do cultivo de células BeWo, foi constatado citotoxicidade na associação da Pirimetamina e da Sulfadiazina. Esse paralelo ressalta a relevância de avaliar os potenciais efeitos desses compostos em nível celular ao investigar sua toxicidade.

Da mesma forma que foram observadas diversas respostas aos fármacos, inclusive dentro dos mesmos grupos de exposição, o tratamento da NTX pode apresentar respostas variáveis com diferentes dosagens da associação da Pirimetamina e da Sulfadiazina. Essa variabilidade foi também documentada por Fernandes (2014) em seu estudo com camundongos *Swiss* fêmeas, evidenciando a complexidade na determinação dos efeitos desses medicamentos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ausência de estudos com a NTX e zebrafish pode limitar a comparação direta dos efeitos observados nesta pesquisa com trabalhos anteriores. No entanto, a comparação com estudos realizados em camundongos e até mesmo em seres humanos, pode oferecer relações valiosas.

Um aspecto que pode ser destacado é a menor taxa de sobrevivência observada nos embriões expostos à combinação de Pirimetamina e Sulfadiazina. Além disso, observou-se uma variabilidade nas respostas aos fármacos e às suas dosagens, inclusive dentro dos mesmos grupos de exposição, indicando que o tratamento com a combinação de Pirimetamina e Sulfadiazina pode resultar em efeitos distintos.

Portanto, em suma, os resultados desta pesquisa destacam a importância de considerar não apenas os efeitos dos fármacos em diferentes modelos animais, mas também a possibilidade de interações complexas entre esses compostos e suas dosagens.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO, P. C. G. F. *et al.* **Serological survey and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in cattle from Amazonas, Brazil.** Preventive veterinary medicine, v. 176, p. 104885, 2020.

BOLLANI, L. *et al.* **Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art.** Frontiers in Pediatrics, v. 10, 6 jul. 2022.

BUTLER, N. J. *et al.* **Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management.** Clinical & experimental ophthalmology, v. 41, n. 1, p. 95-108, 2013.

CALERO-BERNAL, R.; GENNARI, S. M. **Clinical toxoplasmosis in dogs and cats: an update.** Frontiers in veterinary science, v. 6, p. 54, 2019.

DUBEY, J. P. *et al.* **Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in Zoo Animals in Selected Zoos in the Midwestern United States.** Journal of Parasitology, v. 94, n. 3, p. 648-653, 2008.

DUBEY, J. P. *et al.* **Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology.** Parasitology, v. 139, n. 11, p. 1375-1424, 2012.

FERNANDES, M. D. **Efeito da sulfadiazina e da pirimetamina, isoladamente e em associação, sobre isolados de *Toxoplasma gondii* obtidos de humanos com toxoplasmose congênita em Minas Gerais.** 2014. Dissertação (mestrado em Parasitologia) - Universidade de Minas Gerais, 2014.

GEARY, N. **Understanding Synergy.** American Journal of Physiological Endocrinology and Metabolism, v. 304, p. E237-E253, 2012.

GOUVÊA-E-SILVA, L. F. *et al.* **Quality of life and handgrip strength of HIV patients diagnosed with neurotoxoplasmosis.** Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano, v. 21, p. e59185, 2019.

KADRI, D. *et al.* **The potential of quinoline derivatives for the treatment of *Toxoplasma gondii* infection.** Experimental parasitology, v. 145, p. 135-144, 2014.

MARZOLA, P. E. R.; MARZOLA, R. V. **Tratamentos alternativos para toxoplasmose ocular: uma revisão integrativa.** Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 49, n. 4, p. 98-106, 2020.

MENDONÇA, J. S. **Princípios gerais de terapêutica de Toxoplasmose e *Toxoplasma gondii*.** Fiocruz, p. 209-14, 2014.

MOUSSA, E. A. *et al.* **Use of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos as a Model to Assess Effects of Mercury on Developing Skeletal Muscle: A Morphometric and Immunohistochemical Study.** International Journal of Morphology, v. 36, n. 3, p. 901-908, 2018.

NASIADKA, A.; CLARK, M. D. **Zebrafish breeding in the laboratory environment.** ILAR Journal 53, 161-168, 2012

NIH; CDC; MAIDSAP. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.** [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>>, acesso em 9 mar. 2024.

NÓBREGA, J. P. S. **Tratamento da neurotoxoplasmose com a associação sulfametoxazol-trimetoprim relato de 10 casos.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 49, p. 279-284, 1991.

PEIXOTO, R. A. B. *et al.* **Neurotoxoplasmose em pacientes portadores de imunodeficiência humana: revisão bibliográfica.** Research, Society and Development, v. 12, n. 6, p. e1812641853-e1812641853, 2023.

RIBEIRO, M. *et al.* **Ação de azitromicina, espiramicina e da associação de sulfadiazina e pirimetamina na infecção por cepas atípicas (Udi1-CH05 e Udi2-CH05) de *Toxoplasma gondii* em células trofoblásticas humanas (linhagem BeWo).** 2013. Dissertação (mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Universidade Federal de Uberlândia, 2013.

SIEBEL, A. M.; BONAN, C. D.; SILVA, R. S. **Zebrafish como modelo para estudos comportamentais. Biotecnologia aplicada à saúde: fundamentos e aplicações.** Blucher, p. 15-56, 2015.

SOUZA, W. *et al.* **Organização estrutural do taquizoítio de *Toxoplasma gondii*.** Scientia Medica, v. 20, n. 1, p. 22, 2010.

TRUONG L.; HARPER S. L.; TANGUAY R. L. **Evaluation of embryotoxicity using Zebrafish model.** Methods in molecular biology, v. 691, p. 271-279, 2011.

VILELLA, A. J. *et al.* **EnsembleCompara GeneTrees: Complete, duplication-aware phylogenetic trees in vertebrates.** Genome research, 19: 327-335, 2009.

# AVALIAÇÃO, INTERVENÇÃO E QUALIDADE DE VIDA FAMILIAR DE FAMÍLIA COM CRIANÇA COM PARALISIA CEREBRAL – ESTUDO DE CASO

*Data de submissão: 23/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **Ana Rita Reis Pádua**

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, EPE, Aveiro – Portugal  
<https://orcid.org/0000-0001-6938-707X>

### **José Joaquim Marques Alvarelhão**

Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, Aveiro – Portugal  
<https://orcid.org/0000-0002-4564-4323>

### **Marco André Soares Gama**

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, EPE, Aveiro – Portugal  
<https://orcid.org/0000-0002-3119-9011>

### **Andreia Sofia Teixeira Soares da Silva**

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, EPE, Aveiro – Portugal  
<https://orcid.org/0009-0004-9792-648X>

família enquanto unidade de cuidados, considerando-a um sistema dinâmico e complexo, promovendo a sua capacitação, identificando as necessidades de saúde das pessoas que o integram e propondo intervenções apropriadas ao sistema familiar. Objetivos: Identificar e avaliar as necessidades da família, intervindo através de uma abordagem sistémica e colaborativa, capacitando a família na resolução dos problemas identificados, assim como avaliar a qualidade de vida familiar autopercebida pelos pais. Metodologia: Estudo de caso em contexto de visita domiciliária. Elaborada colheita de dados através de uma entrevista semi-estruturada com aplicação da matriz operativa do Modelo Dinâmico de Avaliação e Intervenção Familiar (MDAIF) nas três dimensões: estrutural, desenvolvimento e funcional e respetivas escalas, e do inventário de Qualidade de Vida Familiar - Versão Reduzida. Um Profissional de Enfermagem Especialista em Enfermagem Comunitária na área de Enfermagem de Saúde Familiar (PEEECAESF) acompanhou a família entre janeiro e maio de 2023, realizando a avaliação e intervenção familiar, em seis visitas domiciliárias. Resultados: Família nuclear de classe média, formada por um

**RESUMO:** Introdução: A paralisia cerebral é o principal motivo de incapacidade motora na infância, com uma incidência estimada de 1,6 por 1.000 nados-vivos. Esta condição de saúde tem impacto significativo na criança assim como na sua família no decurso do seu ciclo vital, afetando a dinâmica familiar, o seu contexto socioeconómico e a qualidade de vida. O Enfermeiro Especialista em Enfermagem Comunitária na área de Enfermagem de Saúde Familiar cuida da

casal heterossexual e uma criança com paralisia cerebral. Foram identificados focos de enfermagem com necessidade de intervenção: Satisfação Conjugal e no Papel Parental; e formulados os respetivos diagnósticos: Satisfação Conjugal não mantida (Interação Sexual não adequada paterna) e Papel Parental Não adequado (Saturação do Papel materno). Durante as visitas domiciliárias, foram implementadas intervenções pelo PEEECESF para capacitação da família. No final do acompanhamento, verificou-se melhoria no Papel Parental e manutenção da Satisfação Conjugal. Os valores relativos à avaliação da qualidade de vida familiar autopercebida aumentaram (materna, 52 vs 63 pontos e paterna, 58 vs 68 pontos). Conclusão: A avaliação e intervenção familiar realizada pelo PEEECAESF, baseada no MDAIF, contribuiu para a capacitação da família na resolução dos problemas identificados, promovendo a adequação ao Papel Parental e manutenção da Satisfação Conjugal, assim como para a melhoria significativa da autoperceção da qualidade de vida familiar.

**PALAVRAS-CHAVE:** Paralisia Cerebral; Saúde Familiar; Enfermeiros de Saúde Familiar; Qualidade de Vida Familiar; MDAIF

### ASSESSMENT, INTERVENTION AND FAMILY QUALITY OF LIFE IN A FAMILY WITH A CHILD WITH CEREBRAL PALSY – CASE STUDY

**ABSTRACT:** Introduction: Cerebral palsy is the leading cause of motor disability in childhood, with an estimated incidence of 1.6 per 1,000 live births. This health condition has a significant impact on the child and his family throughout their life cycle, affecting the family dynamics, their socio-economic context and quality of life. The Specialist Community Health Nurse in the Family Health Nurse area cares for the family as a care unit, considering it a dynamic and complex system, promoting its training, identifying the health needs of the persons who are part of it and proposing appropriate interventions to the family system. Objectives: To identify and evaluate the family needs, intervene through a systemic and collaborative approach, empower the family to solve the problems identified, and assess the self-perceived family quality of life by parents. Methodology: Case study in the context of home visitation. Data collection was elaborated through a semi-structured interview applying the operational matrix of the Dynamic Model of Family Assessment and Intervention (DMFAI) in the three dimensions: structural, development and functional, and their respective scales, and the Family Quality of Life Inventory – Short Version. A Specialist Community Nursing Professional in the Family Health Nursing area (SCNPFHN) accompanied the family between January and May 2023, performing the evaluation and family intervention in six home visits. Results: Middle-class nuclear family formed by a heterosexual couple and a child with cerebral palsy. The nursing focus with the need for intervention were identified: Marital Satisfaction and Parental Role; the corresponding diagnoses were formulated: Unmaintained Marital Satisfaction (Inappropriate paternal Sexual Interaction) and Inadequate Parental Role (Saturation of the maternal role). During the home visits, SCNPFHN interventions were implemented to empower families. At the end of the follow-up, there was an improvement in parental role and maintenance of marital satisfaction. The values related to the self-perceived quality of family life increased (maternal, 52 vs 63 points and paternal, 58 vs 68 points). Conclusion: The evaluation and family intervention performed by SCNPFHN, based on the DMFAI, contributed to the family's capacity to solve the problems identified, promoting the adaptation to Parental Role and maintenance of Marital Satisfaction, as well as led to a significant improvement in the self-perceived quality of family life.

**KEYWORDS:** Cerebral Palsy; Family Health; Family Nurse Practitioners; Family Quality of Life; DMFAI

## INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é definida como um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, causando limitações de atividade que são atribuídas a distúrbios não progressivos que ocorreram durante o desenvolvimento fetal ou do cérebro infantil (ROSENBAUM et al., 2007).

Inúmeros fatores de risco foram identificados desde a pré-concepção aos períodos pré-natal, perinatal e pós-natal (MICHAEL-ASALU et al., 2019; PAUL et al., 2022).

A PC é a causa mais comum de incapacidade motora na infância (OSKOUJI & MESSERLIAN, 2019; MICHAEL-ASALU et al., 2019), estimando-se uma incidência global ao nascimento de 1,6 por 1.000 nados-vivos (MCINTYRE et al., 2022).

Em Portugal, a sua incidência aos 5 anos de idade é de 1,7 por 1.000 nados-vivos (VIRELLA et al., 2025).

Sendo a PC uma condição heterogénea, categorizada por diferentes graus de gravidade, exige planos de tratamento individualizados e uma abordagem centrada na família (SCHWABE, 2020). As repercussões fazem-se sentir ao longo da vida da criança e sua família, pois a família sendo um dos pilares fundamentais da sociedade, e percebida como um sistema dinâmico em permanente mudança e transformação, cada mudança num membro da família afeta a unidade familiar e vice-versa (ALARCÃO, 2006; PADILHA et al., 2016), tendo assim um forte impacto socioeconómico, familiar e na qualidade de vida (SANKOMBO, 2022).

A qualidade de vida é entendida como um conceito multidimensional que abrange diversos domínios da vida de uma pessoa, e mencionada como “a percepção do indivíduo, da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHOQOL GROUP, 1994, p. 28).

Contudo, a gestão clínica de crianças com PC requer uma abordagem multidisciplinar, centrada na família, com foco não apenas na saúde física e no desenvolvimento da criança (MICHAEL-ASALU et al., 2019), mas também no suporte, capacitação e melhoria da qualidade de vida familiar.

A qualidade de vida familiar desempenha um papel importante na satisfação, bem-estar e na felicidade das pessoas, pois foca-se na percepção que a pessoa tem do seu bem-estar e satisfação com a sua vida familiar (CUNHA & RELVAS, 2017), bem como no fortalecimento das relações e da estabilidade familiar. Esta é referida como a “percepção dinâmica de bem-estar da família, definida e informada coletiva e subjetivamente pelos seus membros, na qual interagem as necessidades individuais e familiares” (ZUNA et al., 2010, p. 262), pelo que a sua avaliação pode ser um importante indicador de saúde da pessoa (FAGULHA et al., 2000).



A presença da PC em um dos membros da família, especialmente numa criança, impõe uma adaptação contínua dos pais (MICHAEL-ASALU et al., 2019), introduzindo mudanças na dinâmica e funcionamento do sistema familiar ao longo do seu ciclo vital (KOLTUNIUK et al., 2019). A necessidade de redistribuição de papéis e responsabilidades parentais e a mobilização de recursos que garantam o suporte adequado à criança com PC, têm impacto na qualidade de vida individual e familiar (KOLTUNIUK et al., 2019).

Sendo assim, os cuidados de enfermagem a prestar a estas famílias pelo PEEECAESF devem ser centrados nestas como unidade de intervenção e cliente de cuidados (Figueiredo et al., 2022), valorizando simultaneamente a relação multifacetada entre a saúde individual de cada um dos seus membros e a saúde da família na sua globalidade. Através de uma abordagem sistémica e colaborativa, este profissional deve conceber a sua prática clínica numa relação de parceria efetiva com as famílias, em que os seus cuidados promovam a potenciação das forças, dos recursos e das competências da família como um todo e dos seus membros individualmente (FIGUEIREDO, 2012; ORDEM DOS ENFERMEIROS, 2018), intervindo para a capacitação familiar.

O objetivo deste estudo de caso foi identificar e avaliar as necessidades da família, intervindo através de uma abordagem sistémica e colaborativa, capacitando a família na resolução dos problemas identificados, assim como avaliar a qualidade de vida familiar autopercebida pelos pais.

## **METODOLOGIA**

Desenvolvido um estudo de caso, descritivo e exploratório, realizado em contexto de visitação domiciliária.

Um Profissional de Enfermagem Especialista em Enfermagem Comunitária na área de Enfermagem de Saúde Familiar (PEEECAESF) acompanhou a família entre janeiro a maio de 2023, realizando a colheita de dados através de entrevista semi-estruturada com aplicação da matriz operativa do Modelo Dinâmico de Avaliação e Intervenção Familiar (MDAIF) nas três dimensões: estrutural, desenvolvimento e funcional e respetivas escalas (FIGUEIREDO, 2012) e aplicado o inventário de Qualidade de Vida Familiar - Versão Reduzida (QOL-VR) (CUNHA & RELVAS, 2017), em dois momentos.

Durante o período de acompanhamento foram realizadas seis Visitas Domiciliárias, com uma duração de 60 a 120 minutos cada.

Os princípios éticos da Declaração de Helsínquia foram cumpridos, de modo a garantir o anonimato, a privacidade e confidencialidade dos dados, sendo que o nome de cada membro da família foi codificado.

Foi solicitado, aos pais da criança com PC, o preenchimento do Consentimento Informado para participação em investigação

## Modelo Dinâmico de Avaliação e Intervenção Familiar (MDAIF)

O MDAIF é um referencial teórico e operativo em Enfermagem de Saúde Familiar, constituído por uma matriz operativa multidimensional, de cariz dinâmico, flexível e interativa, que permite ao EEECAESF realizar uma avaliação familiar e propor intervenções que deem respostas às necessidades das famílias em cuidados de enfermagem (FIGUEIREDO, 2012). A matriz do MDAIF possibilita a interligação entre as etapas do processo de enfermagem, integrando: áreas de atenção, diagnósticos e intervenções, orientadores da conceção de cuidados de enfermagem à família (FIGUEIREDO, 2012). Esta encontra-se dividida em três dimensões: Estrutural (rendimento familiar; edifício residencial; precaução de segurança; abastecimento de água; animais de estimação); Desenvolvimento (satisfação conjugal; planeamento familiar; adaptação à gravidez; papel parental); e Funcional (papel do prestador de cuidados; processo familiar) (FIGUEIREDO, 2012).

Na Dimensão Estrutural foi realizado o Genograma, uma representação gráfica da composição familiar, identificando os membros que constituem a família e os vínculos entre si, permitindo uma compreensão da estrutura familiar (FIGUEIREDO, 2012). Foi ainda avaliado o tipo de família para identificar a forma de organização familiar, o Ecomapa para analisar a interação da família com os sistemas mais amplos e o qual identifica “as interações sociais entre contextos em que a família participa”, assim como “a caracterização dos vínculos entre a família e sistemas externos” (FIGUEIREDO, 2012, p. 74).

Nesta dimensão foi também aplicada a Escala de Graffar adaptada (AMARO, 2001), que avalia as condições socioeconómicas da família e classifica a família com base nos seguintes critérios: profissão, nível de instrução, origem do rendimento familiar, tipo de habitação e local de residência. A família é classificada em cinco graus, valorados de um a cinco, respetivamente. O somatório das pontuações dos diferentes itens varia entre cinco e 25, e permite classificar a classe social ou posição social da família em: Classe I – classe alta (pontuação de cinco a nove); Classe II – classe média alta (pontuação de 10 a 13); Classe III – classe média (pontuação de 14 a 17); Classe IV – classe média baixa (pontuação de 18 a 21); Classe V – classe baixa (pontuação de 22 a 25). A etapa do ciclo vital foi avaliada de acordo com a classificação proposta por Relvas (2004), que a classifica em cinco etapas: I – formação do casal; II – família com filhos pequenos; III – família com filhos na escola; IV – família com filhos adolescentes; e V – família com filhos adultos.

Na Dimensão Funcional foi aplicado o APGAR Familiar de Smilkstein (SMILKSTEIN, ASHWORTH, & MONTANO, 1982) validado para a população portuguesa por MORAIS (1988). Este instrumento permite medir a satisfação de um membro da família relativamente à assistência que lhe é dispensada pelos demais membros dessa família, em um determinado momento (SMILKSTEIN, ASHWORTH, & MONTANO, 1982). Este avalia cinco dimensões por meio de cinco questões, cada uma com três opções de resposta: quase sempre = dois pontos; algumas vezes = um ponto; e quase nunca = zero pontos. A pontuação total indica a perceção da funcionalidade da família, classificando-a em três categorias: família com disfunção acentuada (zero a três pontos), família com moderada disfunção (quatro a seis pontos), e família altamente funcional (sete a dez pontos).

Foi também avaliada a Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales (FACES II) de OLSON et al. (1982), que é um questionário de autoavaliação individual composto por 30 itens que avalia duas dimensões do funcionamento familiar: a coesão e a adaptabilidade. Cada item é pontuado de acordo com uma escala do *tipo Likert* de cinco níveis: Quase Nunca = um, Uma vez por semana = 2, Algumas vezes = três, Frequentemente = quatro e Quase sempre = cinco (OLSON et al., 1992). Dos 30 itens, 16 itens avaliam a coesão e 14 itens a adaptabilidade familiar (OLSON et al., 1992). Este questionário classifica quatro níveis de coesão familiar: muito ligada (80-74 = oito; 73-71 = sete), ligada (70-65 = seis; 64-60 = cinco), separada (59-55 = quatro; 54-51 = três), desmembrada (50-35 = dois; 34-15 = um), assim como quatro níveis de adaptabilidade familiar: muito flexível (70-65 = oito; 64-55 = sete), flexível (54-50 = seis; 49-46 = cinco), estruturada (45-43 = quatro; 42-40 = três), rígida (39-30 = dois; 29-15 = um) (OLSON et al., 1992). A interpretação dos resultados permite analisar o tipo de família através da aplicação da fórmula:  $(\text{coesão} + \text{adaptabilidade})/2$ , e com base na pontuação média obtida classifica-se em um dos quatro tipos de famílias: Equilibrada (oito - sete); Moderadamente equilibrada (seis - cinco); Meio-termo (quatro - três) e Extrema (dois - um) (OLSON et al., 1992; OLSON, 2000).

Outra escala avaliada foi a Escala de Readaptação Social de Holmes e Rahe (HOLMES & RAHE, 1967) que identifica eventos familiares geradores de stresse, prevendo o risco de surgirem doenças psicossomáticas em membros da família (FIGUEIREDO, 2012). Esta escala é composta por um índice de 43 mudanças possíveis, atribuindo a cada uma pontuação de acordo com a capacidade de gerar stresse, em uma escala de um a 100 (HOLMES & RAHE, 1967). Para sua avaliação, somam-se as pontuações atribuídas aos eventos presente no índice que foram experienciados pela pessoa e/ou família ao longo do ano transato (FIGUEIREDO, 2012). Se pontuação superior a 300 pontos ano, indica que existe 80% de probabilidade de adoecer de algum tipo de doença física ou psíquica. Se superior a 200 e inferior a igual a 300 pontos, existe 50% de probabilidade de adoecer, e se pontuação de 150 a 200, indica uma menor incidência de doenças (FIGUEIREDO, 2012).

### **Qualidade de Vida Familiar – Versão Reduzida (QOL-VR)**

A QOL-VR é constituída por 20 itens que avaliam a qualidade de vida familiar, através da percepção subjetiva da pessoa sobre o seu grau de satisfação em diferentes áreas de vida, tais como: família, amigos, saúde, tempos-livres, média, comunidade, emprego/rendimentos (CUNHA & RELVAS, 2017). Os 20 itens encontram-se distribuídos em quatro dimensões: Bem-Estar Financeiro; Média e Comunidade; Tempo; e Família, Amigos e Saúde (CUNHA & RELVAS, 2017). A pessoa responde aos itens segundo uma escala de concordância de *Likert* de cinco pontos que varia de um - “Insatisfeito” a cinco - “Extremamente satisfeito” (CUNHA & RELVAS, 2017). A sua pontuação varia 20 a 100 pontos (CUNHA & RELVAS, 2017).

Para avaliar a melhoria da autoperceção da qualidade de vida familiar foi calculado a alteração Mínima Detetável para Medidas de Resultados Reportadas pelo Doente (MDC PROM), tendo sido estabelecido em dez pontos com base nos pressupostos da QOL-VR apresentados em CUNHA & RELVAS (2017) e do cálculo de valores MDC PROM de SEAMON et al. (2022).

## RESULTADOS ENQUADRADOS NAS DIMENSÕES DO MDAIF

Seguindo o referencial teórico e operativo MDAIF, na dimensão estrutural a família CP é uma família nuclear de classe média (Escala de Graffar - Classe III), constituída por um casal heterossexual, a MC de 34 anos e o DP de 35 anos, que vivem em união de facto, e uma criança (a LCP) de 10 anos, diagnosticada com paralisia cerebral após encefalopatia hipóxico-isquémica neonatal. Esta família reside na região de Aveiro – Portugal, em um apartamento de tipologia T2, seguro, não negligenciado e com abastecimento de água e resíduos adequados. Sem animal de estimação.

No que concerne à composição familiar, através da análise do Genograma (Figura 1), constata-se uma rede complexa de relações de proximidades e conflitos entre os membros constituintes da família extensa. Observa-se que o foco central na dinâmica familiar da família nuclear CP, é a L CP, devido às suas necessidades especiais e cuidado contínuo.

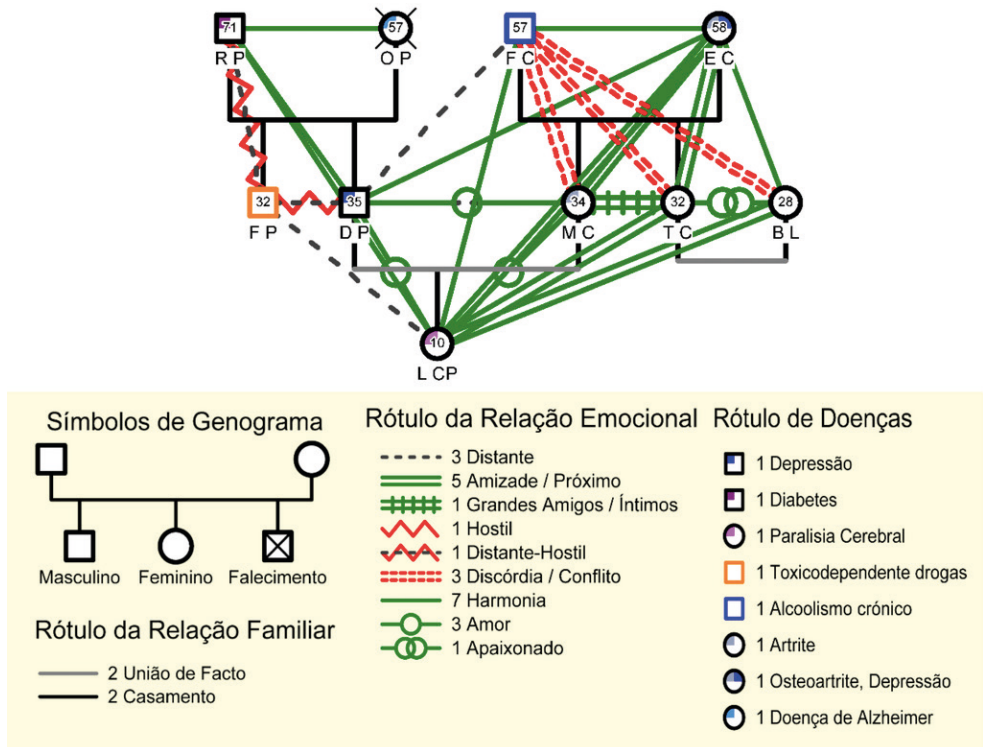


Figura 1. Genograma da família CP



O vínculo com as instituições de saúde, nomeadamente ao Hospital Pediátrico, reflete que este é o principal apoio especializado na prestação de cuidados à criança L CP, proporcionando tratamentos e terapias que melhoram o bem-estar e a sua qualidade de vida na perspetiva da família, e oferecendo um breve apoio à família como um todo.

Constata-se que a rede de apoio comunitário é limitada, o que acentua a sensação de isolamento e sobrecarga do sistema familiar.

No que respeita à dimensão desenvolvimento, esta família encontra-se na etapa do ciclo vital III – ‘Família com filhos na escola’.

Na avaliação familiar, durante a visita domiciliária 1 (VD1) o PEEECAESF identificou focos com necessidade de intervenção, nomeadamente a Satisfação Conjugal e Papel Parental e formulados os respetivos diagnósticos. Durante as subsequentes cinco visitas domiciliárias foram implementadas as intervenções formuladas para a capacitação da família, de acordo com a tabela 1.

Dimensão MDAIF	Foco de enfermagem	Avaliação Inicial (VD1 – 15/01/2023)	Intervenções de Enfermagem	Avaliação Final (após VD6 – 28/05/2023)
		Diagnóstico de enfermagem		Diagnóstico de enfermagem
<b>Estrutural</b>	Rendimento Familiar	Rendimento Familiar Não Insuficiente		Rendimento Familiar Não Insuficiente
	Edifício Residencial	Edifício Residencial Seguro		Edifício Residencial Seguro
	Precaução de Segurança	Precaução de Segurança Demonstrada		Precaução de Segurança Demonstrada
	Abastecimento de Água	Abastecimento de Água Adequado		Abastecimento de Água Adequado
<b>Desenvolvimento</b>	Satisfação Conjugal	Satisfação Conjugal Não Mantida (Paterna) Interação Sexual (Satisfação com o padrão de sexualidade) Não Adequada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover a comunicação expressiva das emoções (paterna e materna);</li> <li>• Promover a comunicação do casal;</li> <li>• Planejar rituais familiares: manter pequenos gestos diários de despedida – um abraço e beijo entre casal; dedicar um dia quinzenalmente para fazer algo exclusivamente como casal (jantar a dois, ir ao cinema ou momentos de intimidade emocional, física e sexual), ficando a L CP com a tia TC e companheira em sua casa; planejar uma escapadinha mensal em família; no aniversário de namoro promover o “retiro do casal”.</li> <li>• Motivar para atividades em conjunto: ir ao cinema ao fim-de-semana; Passeio em família no parque e na praia.</li> </ul>	Satisfação Conjugal Mantida

	Planeamento Familiar	Planeamento Familiar Eficaz		Planeamento Familiar Eficaz
	Papel Parental	Papel Parental Não Adequado Saturação do Papel (Materno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover a comunicação expressiva das emoções (materna e paterna);</li> <li>• Avaliar saturação do papel (situações geradoras: estado clínico da filha e a sua integração a nova escola, adaptação à comunidade e falta de terapias; stresse parental);</li> <li>• Promover estratégias de <i>coping</i> para o papel;</li> <li>• Motivar e negociar a redefinição das tarefas parentais pelos membros da família;</li> <li>• Promover o envolvimento da família alargada (irmã TC e companheira BL) e amigos (Pedro e Teresa).</li> </ul>	Papel Parental Adequado
<b>Funcional</b>	Processo Familiar	Processo Familiar Não Disfuncional		Processo Familiar Não Disfuncional

**Tabela 1.** Dimensão desenvolvimento: focos, diagnósticos e intervenções

Em relação, à dimensão Funcional este sistema familiar perceciona-se, como uma família altamente funcional (APGAR Familiar de Smilkstein = oito pontos), com uma coesão familiar ligada (FACES II: Coesão Familiar = 61 pontos = cinco), uma adaptabilidade familiar flexível (FACES II: Flexibilidade Familiar = 48 pontos = cinco) e do tipo de família moderadamente equilibrada (FACES II: Tipo de família = cinco). Complementarmente, existe uma menor probabilidade de incidência de doenças (Escala de Readaptação Social de Holmes e Rahe = 164).

Relativamente à qualidade de vida familiar autopercebida, apresentada na tabela 2, constatou-se uma melhoria significativa tanto materna como paterna após intervenção do PEEECAESF em visitaçao domiciliária, respetivamente: QOL materna = 52 pontos versus 63 pontos ( $\Delta$  VD6-VD1 = 11 pontos), e QOL paterna = 58 pontos versus 68 pontos ( $\Delta$  VD6-VD1 = 10 pontos). Constatou-se uma menor pontuação no fator Família, Amigos e Saúde e fator Tempo, em ambos.

	Avaliação Inicial (VD1)	Avaliação Final (após VD6)	$\Delta$ VD6-VD1
<b>QOL Materna</b>	52 pontos	63 pontos	11 pontos
<b>QOL Paterna</b>	58 pontos	68 pontos	10 pontos

**Tabela 2.** Autoperceção da qualidade de vida familiar paterna e materna

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Na análise dos resultados deste estudo de caso, segundo as dimensões do MDAIF, permitiu compreender a dinâmica e funcionalidade da família CP, demonstrando que esta família enfrenta desafios inerentes à demanda do cuidado à criança com PC, tendo impacte nos seus papéis, saúde e relações familiares.

O papel de cuidadora informal assumido por MC, assim como o papel de provedor desempenhado por DP, revelam uma distribuição das responsabilidades familiares que, embora aparentemente funcional, gerava saturação do papel parental e sobrecarga emocional e física a MS. A sobrecarga das mães de crianças com PC é relatada na literatura (DIAS et al., 2024; LIU et al., 2023), pois a parentalidade é repleta de expectativas e emoções, e particularmente única quando a criança tem o diagnóstico de PC. O cuidado diário a estas crianças é difícil para o cuidador principal, devido aos seus problemas de mobilidade, atrasos no desenvolvimento e condições de saúde secundárias, bem como à vasta necessidade de intervenções médicas, reabilitação e educativas (KOŁTUNIUK et al., 2019; SANKOMBO, 2022).

As mães, usualmente os principais familiares cuidadores, ao estar em contacto diariamente com uma criança que viverá com incapacidade ao longo da vida, sofrem impactos significativos no seu tempo, liberdade e identidade (SMITH & BLAMIRE, 2022).

Simultaneamente, estas deixam de cuidar de si, focando-se no filho com PC, representando com risco para a sua saúde física e psicológica e a relação conjugal (SANKOMBO, 2022).

Face ao mencionado, a escuta ativa e apoio psicológico foi provido pelo PEEECAESF, durante as visitas domiciliárias, permitindo que a mãe expressasse e processasse as emoções relacionadas com a saturação do papel parental. Em parceria, foram construídas estratégias de *coping* adaptativas para enfrentar o stresse parental e sobrecarga/exaustão parental associado ao cuidado contínuo. Conjuntamente, houve uma negociação e motivação para a redefinição das tarefas parentais, assim como o envolvimento da família alargada (irmã TC e companheira BL) e dos amigos (Pedro e Teresa), o que permitiu, no final do acompanhamento, a adequação do Papel Parental materno.

Não obstante, o envolvimento ativo do pai, DP, no cuidado noturno à L CP, para a monitorização e atuação nas crises convulsivas, constitui um fator protetor da funcionalidade do sistema familiar, assim como, no equilíbrio da distribuição de responsabilidades parentais e do fortalecimento dos vínculos afetivos. Porém, tensões ao papel conjugal foram notadas pela Satisfação Conjugal Não Mantida relatada pelo DP, devido à insatisfação com o padrão de sexualidade.

A epilepsia tem efeitos graves sobre o estado de saúde da criança com PC, tendo consequentemente efeitos negativos sobre as famílias, pois estas têm de cuidar dos seus filhos com deficiência durante todo o dia e noite, por muitos anos, afetando negativamente a dinâmica conjugal e também a qualidade de vida familiar (BOEHM & CARTER, 2019).



Assim sendo, nesta família, com o contínuo estado de alerta noturno, a percepção de exaustão emocional e física associada ao cuidado à criança L CP poderão ter contribuído para a redução do desejo sexual materno, afetando negativamente a dinâmica conjugal e aumentando a insatisfação paterna com padrão de sexualidade. A intervenção do PEEECAESF, durante o acompanhamento em visita domiciliária, centrou-se na promoção da comunicação expressiva das emoções entre o casal, nomeadamente sobre o padrão de sexualidade, facilitando a verbalização da autopercepção de cada cônjuge sobre a sexualidade e intimidade conjugal, e a mitigação do impacto do stresse parental na relação conjugal.

Com a mobilização da rede de apoio familiar, TC e companheira BL, no cuidado à criança L CP, possibilitou uma redistribuição das responsabilidades parentais, reduzindo a saturação do papel parental materno e sua percepção de exaustão emocional e física.

Simultaneamente, através da implementação de estratégias para fortalecer o vínculo conjugal, como o planeamento de rituais familiares (manter pequenos gestos diários de despedida, dedicar um dia quinzenalmente para fazer algo exclusivamente como casal: jantar a dois, ir ao cinema ou momentos de intimidade; planejar uma escapadinha mensal em família e no aniversário de namoro, promover o “retiro do casal”) e a participação em atividades conjuntas (ir ao cinema ao fim-de-semana e o passeio em família no parque e na praia), com otimização do tempo de lazer individual, conjugal e familiar, contribuiu para a melhoria da intimidade, facilitando o seu relacionamento e consequentemente a manutenção da satisfação conjugal paterna.

Estes resultados vão de encontro ao estudo de KOŁACKA et al. (2025) que menciona a importância do tempo de lazer para estas famílias, pois os pais de crianças com PC podem ser tão dedicados aos filhos que se esquecem de si próprios. Porém, é importante que os casais se envolvam ativamente em comportamentos que contribuam para a manutenção de relações íntimas saudáveis e satisfação conjugal ao longo do tempo, pois estes pais têm um maior risco de sofrer stresse parental e negligenciar o papel conjugal, sendo fundamental que as intervenções dirigidas a estas famílias devam ter em consideração as flutuações diárias das necessidades psicológicas dos pais e do comportamento dos filhos (DIELEMAN et al., 2021), promovendo a adaptação familiar ao longo do seu ciclo vital, melhorando a dinâmica familiar e conjugal, e otimizando a sua funcionalidade enquanto sistema.

Simultaneamente, os conflitos com alguns membros da família alargada afetam também este sistema familiar.

Outro facto importante é a presença de condições de saúde na família nuclear, como depressão de DP e artrite de MC. Estas condições crónicas, associadas à saturação do cuidador principal, stresse parental e apoio limitado da rede comunitária, impactam a saúde individual de cada membro da família, mas também aumentam as demandas sobre o sistema familiar como um todo, o que exigiu, durante a intervenção pelo PEEECAESF, ajustes significativos nas responsabilidades e nos papéis desempenhados por cada um

dos seus membros, assim como nas negociações com a família alargada e rede de apoio. Salienta-se que geralmente os pais de crianças com PC apresentam níveis elevados de stresse parental, depressão e comprometimento da saúde mental e física, resultado direto das responsabilidades dos cuidados aos seus filhos, comparativamente aos pais de crianças sem deficiência (SANKOMBO, 2022; SMITH & BLAMIRE, 2022). EDWARDS et al. (2018) acrescenta que as famílias com um membro com deficiência intelectual enfrentam grandes dificuldades em construir conexões sociais, experimentam baixos níveis de apoio social, desafios na inclusão comunitária e risco de isolamento social.

Desta forma, para além de intervenção realizada pelo PEEECAESF, e de acordo com SMITH & BLAMIRE (2022), estes pais necessitam também de melhorar as redes de apoio comunitário, relações colaborativas com outros profissionais de saúde, assim como de apoio financeiro adequado.

Evidencia-se também o contributo positivo da intervenção pelo PEEECAESF para a melhoria significativa da auto percepção da qualidade de vida familiar de ambos os pais. Os resultados demonstram que, ao avaliar a QVF, foram identificados os fatores com necessidade de melhoria ou com menor pontuação de ambos os pais: fator Família, Amigos e Saúde; e fator tempo. Assim, a intervenção durante as visitas domiciliárias promoveu a capacitação da família para fortalecer os seus recursos internos para lidar com os problemas identificados, como a gestão do stresse parental, a diminuição da saturação parental materna, a melhoria da satisfação conjugal com a otimização do tempo de lazer, reforçando as competências parentais para cuidar da criança com PC e o reforço do apoio da família alargada e amigos, melhorando a satisfação e auto percepção do seu bem-estar familiar. Estes resultados vão de encontro ao referido por SCHWABE (2020) e KEMP et al. (2024), que uma abordagem centrada na família com coordenação de cuidados, tendo em conta o contexto individual de cada pai ou mãe, escutando atentamente as suas necessidades e não apenas as necessidades do seu filho, reforçando as suas competências parentais para ajudá-las a melhor lidar com os requisitos decorrentes do cuidar, bem como na identificação dos seus problemas enquanto sistema, oferece o melhor apoio e capacitação da família ao longo do seu ciclo vital.

Ressalva-se que não existe uma abordagem única ou universal aplicável a estas famílias, pois cada família é única com características próprias, particularmente quando têm um membro com PC (KOŁTUNIUK et al., 2019). As intervenções devem ser multidimensionais, flexíveis e personalizadas, adaptadas às necessidades específicas e dinâmicas de cada família (KOŁTUNIUK et al., 2019).

## CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Constatou-se que a intervenção do PEEECAESF em visitação domiciliária, alicerçada no MDAIF, demonstrou ser adequada para a capacitação da família na resolução dos problemas identificados, através da adequação ao Papel Parental materno, manutenção da Satisfação Conjugal paterna e melhoria autopercebida da qualidade de vida familiar de ambos, promovendo a melhoria da dinâmica do sistema familiar e favorecendo ganhos em saúde.

Conclui-se que uma abordagem integrada com a avaliação, intervenção familiar e avaliação da qualidade de vida familiar de famílias com criança com PC, ajuda a identificar e avaliar as necessidades destas famílias, reconhecendo que a análise destes três âmbitos permite uma abordagem abrangente na avaliação das necessidades complexas da família, no desenvolvimento de estratégias personalizadas e intervenções que apoiem a família nos seus múltiplos papéis, considerando a suas demandas diárias e rede de apoio social, mas também na capacitação, bem-estar e promoção da homeostasia do sistema familiar ao longo do seu ciclo vital.

Por conseguinte, avaliar e promover a qualidade de vida familiar não beneficia apenas os membros que constituem a família, mas também pode contribuir para a formação de uma sociedade mais saudável, destacando a importância desta intervenção especializada e contínua em famílias com contextos semelhantes.

Estudos futuros com uma abordagem longitudinal e integrando uma amostra com um maior número de famílias com crianças com PC são necessários para analisar o impacto e eficácia deste tipo de intervenção.

## REFEFÊNCIAS

AMARO, F. **A classificação das famílias segundo a escala de Graffar**. Fundação Nossa Senhora do Bom, 2001.

ALARCÃO, M. **(Des)equilíbrios familiares: uma visão sistémica**. 3. ed. Coimbra: Quarteto, 2006. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10849/34>. Accessed on: 16 fev. 2024.

BOEHM, T.; CARTER, E. **Family quality of life and its correlates among parents of children and adults with intellectual disability**. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, v. 124, n. 2, p. 99–115, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1352/1944-7558-124.2.99>.

CUNHA, D.; RELVAS, A. **Qualidade de vida: versão reduzida (QOL-VR)**. In: **Avaliação Familiar. Vulnerabilidade, Stress e Adaptação**. Vol. II. Pombalina: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2017. p. 80–102. DOI: [https://doi.org/10.14195/978-989-26-1268-3\\_4](https://doi.org/10.14195/978-989-26-1268-3_4).

DIAS, B.; RODRIGUES, M.; DUARTE, J. **Quality of life of families and siblings of children with cerebral palsy treated at a reference neurorehabilitation center in Brazil**. *Jornal de Pediatria*, v. 100, n. 5, p. 519–526, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.03.010>.

DIELEMAN, L. et al. **Daily parenting of children with cerebral palsy: The role of daily child behavior, parents' daily psychological needs, and mindful parenting**. *Development and Psychopathology*, v. 33, n. 1, p. 184–200, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579419001688>.

EDWARDS, M. et al. **Family Quality of Life and the Building of Social Connections: Practical Suggestions for Practice and Policy**. International Journal of Child, Youth and Family Studies, v. 9, n. 4, p. 88–106, 2018. DOI: <https://doi.org/10.18357/ijcyfs94201818642>.

FAGULHA, T.; DUARTE, M.; MIRANDA, M. “Qualidade de vida”: Uma nova dimensão psicológica? *Psychologica*, v. 25, p. 5–17, 2000.

FIGUEIREDO, M. **Modelo Dinâmico de Avaliação e Intervenção Familiar**. Coimbra: Lusociência, 2012.

FIGUEIREDO, M. et al. **Learning to care for the family in the community: Usability of the Dynamic Model of Family Assessment and Intervention**. *Revista de Enfermagem Referência*, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2022. DOI: <https://doi.org/10.12707/RV21073>.

HOLMES, T., & RAHE, R. **The Social Readjustment Rating Scale**. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218, 1967. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)

KEMP, J. et al. **Exploring Parents’ Experiences and Needs During Disclosure of a Cerebral Palsy Diagnosis of Their Young Child: A Scoping Review**. *Child: Care, Health and Development*, v. 50, n. 6, p. 1–21, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.13327>.

KOŁACKA, A. et al. **Understanding Parental Satisfaction in Caring for Children with Cerebral Palsy**. *Healthcare (Switzerland)*, v. 13, n. 2, p. 1–10, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare13020110>.

KOŁTUNIUK, A. et al. **The Quality of Life of Polish Children with Cerebral Palsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning**. *Journal of Pediatric Nursing*, v. 47, p. e75–e82, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.05.011>.

LIU, F. et al. **Factors associated with caregiver burden among family caregivers of children with cerebral palsy: A systematic review**. *BMJ Open*, v. 13, n. 4, p. 1–12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065215>.

MCINTYRE, S. et al. **Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis**. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 64, n. 12, p. 1494–1506, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>.

MICHAEL-ASALU, A. et al. **Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update**. *Advances in Pediatrics*, v. 66, p. 189–208, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>.

MORAIS, J. **Validade da prova “Apgar familiar”**. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, n. 32, p. 22–28, 1988.

OLSON, D. **Circumplex model of marital and family systems**. *Journal of Family Therapy*, v. 22, n. 2, p. 144–167, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1111/1467-6427.00144>.

OLSON, D.; PORTNER, J.; BELL, R. **FACES II: Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale**. Minneapolis: University of Minnesota, Family Social Science, 1982.

OLSON, D. et al. **Family interventions: inventories used in a national survey of families across the family life cycle**. Family Social Science. University of Minnesota, St. Paul, p. 13, 1992.

ORDEM DOS ENFERMEIROS. **Regulamento nº 428/2018 - Regulamento de Competências Específicas do Enfermeiro Especialista em Enfermagem Comunitária na área de Enfermagem de Saúde Comunitária e de Saúde Pública e na área de Enfermagem de Saúde Familiar**. *Diário da República*, 2ª série, n. 135, p. 19354–19356, 2018. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/regulamento/428-2018-115698616>. Accessed on: 05 fev. 2025.

OSKOU, M.; MESSERLIAN, C. **How socio-economic disadvantage modifies health outcomes in children with cerebral palsy.** *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 61, n. 5, p. 509, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14099>.

PADILHA, L.; LUCAS, M.; PALMA, D. **Um estudo de Caso Familiar à Luz da Abordagem Sistêmica.** *Revista Tecnológica*, v. 4, n. 1, p. 54–73, 2016. Retrieved from: <https://uceff.edu.br/revista/index.php/revista/article/view/125>. Accessed on: 16 fev. 2024.

PAUL, S.; NAHAR, A.; BHAGAWATI, M.; KUNWAR, A. J. **A review on recent advances of cerebral palsy.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, p. 1–20, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>.

RELVAS, A. **O ciclo vital da família: perspectiva sistêmica.** 3. ed. Porto: Edições Afrontamento, 2004.

ROSENBAUM, P.; PANETH, N.; LEVITON, A.; GOLDSTEIN, M.; BAX, M. **The definition and classification of cerebral palsy.** *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 49, supl. 109, p. 8, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00001.x>.

SANKOMBO, M. **Impact of cerebral palsy on parents and families.** *IntechOpen*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.106470>.

SADOWSKA, M.; SARECKA-HUJAR, B.; KOPYTA, I. **Cerebral palsy: Current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options - Review.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 16, p. 1505–1518, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>.

SCHWABE, A. **Comprehensive care in cerebral palsy.** *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, v. 31, n. 1, p. 1–13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.09.012>.

SEAMON, B.; KAUTZ, S.; BOWDEN, M.; VELOZO, C.; OTR, L. **Revisiting the concept of minimal detectable change for patient-reported outcome measures.** *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*, v. 102, n. 8, p. 1–7, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac068>.

SMILKSTEIN, G.; ASHWORTH, C.; MONTANO, D. **Validity and reliability of the family APGAR as a test of family function.** *The Journal of Family Practice*, v. 15, n. 2, p. 303–311, 1982.

SMITH, M.; BLAMIRE, J. **Mothers' experience of having a child with cerebral palsy: A systematic review.** *Journal of Pediatric Nursing*, v. 64, p. 64–73, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.01.014>.

VIRELLA, D. et al. **Paralisia Cerebral em Portugal no século XXI: risco e funcionalidade. Crianças nascidas entre 2001 e 2015, avaliadas entre janeiro de 2006 e junho de 2024.** Federação das Associações Portuguesas de Paralisia, 2025. Retrieved from: [https://paralisiacerebral.net/paralisia/files/documents/RELATORIO\\_PVNPC\\_2025\\_Versao\\_digital.pdf](https://paralisiacerebral.net/paralisia/files/documents/RELATORIO_PVNPC_2025_Versao_digital.pdf). Accessed on: 05 fev. 2025.

WHOQOL GROUP. **Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status.** *International Journal of Mental Health*, v. 23, n. 3, p. 24–56, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1080/00207411.1994.11449286>.

ZUNA, N.; SUMMERS, J.; TURNBULL, A. P.; HU, X.; XU, S. **Theorizing about family quality of life.** 2010. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-90-481-9650-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9650-0_15).

# PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA INFECCIOSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de submissão: 24/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

### **Gabriela Azevedo Nicodemos da Cruz**

Residente de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro - UFF

### **Aline Cunha Crisóstomo**

Médica Otorrinolaringologista do Hospital Universitário Antônio Pedro /UFF

### **Maria Elisa Vieira Da Cunha Ramos Miterhof**

Professora adjunta de Otorrinolaringologia da Universidade Federal Fluminense

A paralisia facial periférica (PFP) de causa infecciosa é uma condição neurológica caracterizada pela disfunção do nervo facial devido à inflamação ou dano provocado por agentes infecciosos. Entre os patógenos mais comuns estão os vírus, como o *Varicella-Zoster* (VZV), responsável pela Síndrome de Ramsay Hunt, e o herpes simples (HSV). Outros agentes, como enterovírus, *Mycobacterium tuberculosis*, e patógenos bacterianos associados a otites médias crônicas, também podem estar envolvidos.

Os mecanismos da PFP incluem inflamação direta, edema e compressão do nervo facial no canal facial, ou reativação viral, como no caso do VZV. Algumas infecções bacterianas ou fúngicas podem levar à formação de granulomas, necrose óssea ou invasão de tecidos adjacentes, afetando o nervo.

O diagnóstico baseia-se na clínica, com paralisia dos músculos faciais, podendo estar associada a sintomas como vesículas, dor otológica, otorreia ou outras manifestações. Métodos complementares incluem: testes sorológicos e PCR para detecção de patógenos virais ou bacterianos; tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio para avaliar complicações, como osteomielite ou abscessos.

O tratamento é essencialmente clínico e tem como foco a erradicação do foco infeccioso. A cirurgia geralmente é reservada para decompressão do nervo facial, remoção de abscessos ou reconstrução funcional em casos graves. O prognóstico varia conforme a etiologia.

Em casos de PFP viral, cerca de 70% a 90% dos pacientes recuperam a função facial, enquanto infecções bacterianas crônicas ou complicações como osteomielite podem ter desfechos menos favoráveis.

A PFP de causa infecciosa exige um diagnóstico precoce e manejo adequado para minimizar sequelas e melhorar a recuperação funcional. Estudos adicionais são necessários para aprimorar estratégias terapêuticas e prognósticas.

## **JUSTIFICATIVA**

A paralisia facial periférica (PFP) de origem infecciosa representa um desafio diagnóstico e terapêutico significativo na prática clínica, especialmente devido à sua diversidade etiológica e impacto funcional e psicológico nos pacientes. Entre as principais causas infecciosas estão a Doença de Lyme, infecções por vírus como varicela-zoster (associado à Síndrome de Ramsay Hunt) e otite externa maligna, todas com apresentações clínicas e prognósticos variados.

A necessidade de um diagnóstico precoce e preciso é imprescindível, uma vez que atrasos no início do tratamento podem resultar em complicações graves, como déficits neurológicos permanentes, sequelas estéticas e disfunções sensoriais. Além disso, há uma lacuna no entendimento sobre a efetividade de diferentes estratégias terapêuticas, como o uso de antibióticos, antivirais e corticosteroides, e a necessidade de explorar terapias adjuvantes para promover uma recuperação mais completa e rápida.

Estudos recentes têm apontado novos marcadores diagnóstico, no entanto, permanece a incerteza sobre a melhor abordagem para distinguir entre as diferentes etiologias infecciosas e otimizar o manejo clínico. A produção científica nesse campo é crucial para reduzir o impacto das sequelas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Até onde foi procurado pelo autores, não há revisão sistemática publicada no últimos 05 anos sobre esse tema.

## **OBJETIVOS**

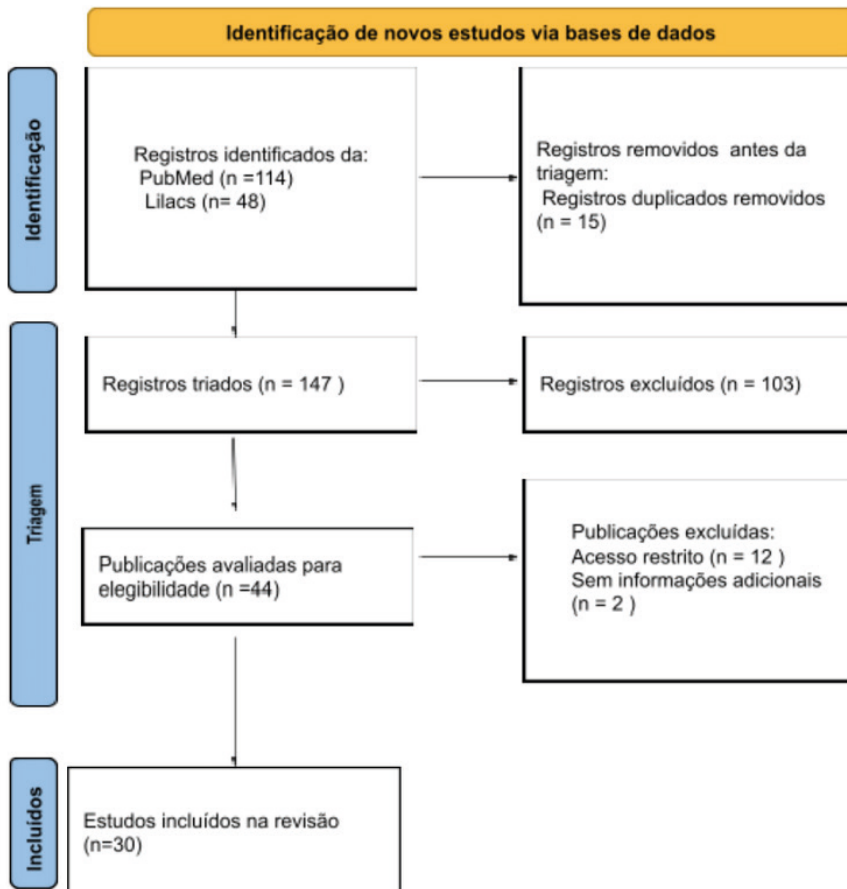
O presente trabalho tem como objetivo avaliar as causas infecciosas de paralisia facial periférica, a fim de aumentar a chance de reconhecimento de agente etiológico para que o tratamento seja instituído o quanto antes, aumentando as chances do paciente ter recuperação da mímica facial.

## METODOLOGIA

Em janeiro de 2025 foi realizada pesquisa avançada em bancos de dados (PubMed e Lilacs Plus) através dos descritores - (facial palsy) OR (facial paralysis) AND (infection) - que tenham sido publicados nos últimos 05 anos, sem limitação de idioma, englobando todos tipos de estudos epidemiológicos. Foram encontrados inicialmente 162 artigos.

O critério de elegibilidade usado para a seleção dos artigos baseia-se na abordagem de doenças infecciosas que causaram paralisia facial periférica de forma direta. O método utilizado para decidir se estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão foi feita através de avaliação de cada registro por um revisor através de título e resumo.

Os estudos foram considerados inelegíveis caso os resultados de interesse não fossem relatados. Excluiu-se, ainda, casos de paralisia facial periférica (PFP) que ocorreram de forma pós-infecciosa, ou seja, de forma inflamatória ou autoimune, desencadeada dias após uma infecção. Após avaliação de um dos pesquisadores, 30 artigos foram selecionados para a revisão sistemática.





## DISCUSSÃO

### Doença de Lyme

A doença de Lyme, causada *Borrelia burgdorferi* (Bb), é a doença causada pela picada de carrapatos (*Ixodes ricinus*) mais comum nos Estados Unidos e na Europa (1). Já no Brasil, os principais vetores são *Amblyomma cajennense* (carrapato estrela), *Rhipicephalus bovis* (carrapato do gado), *Dermacentor nitens* (carrapato do cavalo) e *Rhipicephalus sanguineus* (carrapato do cão)(2). A espiroqueta da *Borrelia* penetra na pele no local da picada do carrapato, normalmente resultando na lesão cutânea de eritema migratório. A partir do local da inoculação, o organismo pode se disseminar e afetar a pele, o coração, as articulações e o sistema nervoso (neurobeliose).(1)

A doença de Lyme é endêmica em diversas partes do globo, podendo representar até 50% de todos os casos de PFP em crianças, tornando-se a causa mais comum de PFP, ultrapassando a otite média aguda - que antigamente era considerada a mais comum. (3)

A neurobeliose (NBL) foi mais comumente diagnosticada através do Guideline Europeu de Neurobeliose 2010, cujos critérios incluem: sintomas neurológicos; pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR); anticorpos específicos para Bb produzidos por via intratecal. Na presença de 3 desses critérios, há doença definida e, se apenas 2, doença provável.(4)(5) No entanto, essa definição apresenta limitações. A produção de anticorpos pode não ser detectada até seis semanas após o início dos sintomas e pode permanecer presente por vários anos após a infecção inicial. Por isso, o diagnóstico tanto do LNB precoce quanto de uma possível reinfeção é desafiador, já que a presença de linfócitos no LCR não é específica para LNB. (6)

Com o objetivo de aprimorar o diagnóstico de infecções no sistema nervoso central (SNC), altas concentrações da quimiocina CXCL13 no LCR foram identificadas como um possível marcador para NBL, desempenhando um papel crucial na resposta imunológica. Essa quimiocina é produzida no SNC em resposta rápida à infecção, sendo detectável antes mesmo da presença de anticorpos e com diminuição da sua concentração após tratamento, sendo útil para realização de diagnóstico complementar principalmente quando a PFP é isolada. O ponto de corte de 162 pg/mL foi considerado ideal, com uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 96% (6)

Na tentativa de diminuir a punção lombar por ser um procedimento mais invasivo, estudos já utilizam anticorpos IgG séricos contra *Borrelia*. Foi realizado a dosagem sérica desse anticorpo e punção lombar de 240 pacientes que possuíam paralisia facial. Cerca de 38% eram seropositivos, dos quais 88% tinham PFP relacionada com NBL. Entre os soronegativos, 17% tinham PFP relacionada à NBL, com valor preditivo positivo de 90%. (7) NBL ocorre em cerca de 15% dos pacientes não tratados nos EUA, e é a manifestação extracutânea mais frequente na Europa. A PFP ocorre nos casos agudos (<6 meses) dessa doença, sendo o sintoma mais comum nos EUA. Uma história de erupção cutânea compatível com eritema migratório ou doença febril nas semanas anteriores à paralisia são pistas úteis que apontam NBL e devem ser procuradas ativamente ao avaliar pacientes com PFP de início agudo, principalmente se bilateral.

Segundo estudo realizado por Marques et. al, a apresentação da paralisia ocorreu de forma unilateral em 75% dos casos (com casuísticas similares para lateralidade e sexo), com média de aparecimento de 19,5 dias após início da doença. Nos casos de bilateralidade, a maioria era do sexo masculino. Dentre os pacientes com paralisia facial, 9% estavam associados a NBL, sendo a maioria adultos. (1)

Dentre os pacientes com NBL, PFP foi diagnosticada em 53%, evoluindo de unilateral para bilateral em 03 dias em 30% dos casos, sendo manifestação inicial em cerca de 14% dos pacientes. A paralisia teve como preditores a ausência de eritema migratório (odds ratio de 2,84) e sexo masculino e, quando isolada (11%), fez com que pacientes fossem hospitalizados de maneira mais precoce quando em comparação com aqueles com polirradiculopatia. A principal sequela neurológica mesmo com tratamento adequado foi a paralisia facial periférica, que persistiu em aproximadamente 40% dos pacientes (4). Além disso, a PFP na NBL tem uma característica de recorrer, principalmente se não houver tratamento adequado. (2)

Segundo Guez-Barber et al, a PFP unilateral de início agudo ocorre em 5 a 21 por 100.000 crianças/ano. Embora a paralisia de Bell (PB) e a doença de Lyme sejam a causa mais comum de PFP nessa população, os médicos possuem dificuldade em distinguir entre as duas, impossibilitando um tratamento adequado. (8)

Neste estudo, 68% foram diagnosticados com PB, 27% com DL e menos de 4% com outras causas infecciosas (otite média, parotidite, mastoidite e linfadenite). Dentre as crianças com DL, cerca de 30% possuíam eritema migratório com média de 2 dias antes da paralisia facial.(8)

No âmbito terapêutico, o tratamento padrão para DL foi considerado como doxiciclina (4,4 mg/kg/dia dividido 2 vezes ao dia até 100 mg por dose durante 10–21 dias) ou 200 mg 12/12h por 10 dias, amoxicilina (50 mg/kg/ dia dividido 3 vezes ao dia até 500 mg por dose durante 14–21 dias), ou cefuroxima (30 mg/kg/dia dividido 2 vezes ao dia até 500 mg por dose durante 14–21 dias), ceftriaxona IV e curso padrão de corticosteroide como prednisona  $\geq 2$  mg/kg por dia (até 60 mg por dia; ou equivalente glicocorticoide alternativo) por pelo menos 5 dias.(8)(1)(5)

Cerca de 32% com DL e 62% com paralisia de Bell completaram um ciclo padrão de corticosteróides, mas em nenhum dos grupos houve comprovação de melhora da paralisia facial com o uso dessa classe de medicação. (8) Segundo Avellan, a corticoterapia em paciente com PFP com NBL não mostrou eficácia no estudo caso-controle e que há novos estudos pequenos indicando a piora dos desfechos com uso de corticoide. Já Levischi refere que a antibioticoterapia geralmente não altera o curso da paralisia facial em si, mas é crucial para prevenir complicações a longo prazo associadas à DL e que corticosteróides não são recomendados em casos pediátricos de PFP. (5)

Ainda como tratamento, deve-se recomendar tratamentos adjuvantes, assim como ocorre em outras causas de PFP, como: lágrimas artificiais e tapa-olhos noturnos, fisioterapia, técnicas de massagem localizada, biofeedback e acupuntura. O prognóstico geral para paralisia facial em casos de LD é favorável, com a maioria dos pacientes alcançando recuperação completa.(2)

Em relação ao exames complementares, dados sugerem que a neuroimagem e/ou o teste do LCR não são necessários para a avaliação de todos os PF periféricos unilaterais isolados de início agudo, mas podem ser considerados para descartar outras causas de sintomas não relacionadas a Lyme. Em 80% dos casos, não foram necessários esses exames para fechar diagnóstico e nos 20%, em nenhum caso de paralisia facial isolada houve mudança de conduta, independentemente dos resultados.(8)

A ressonância magnética (RM) do cérebro com contraste é frequentemente utilizada como modalidade de escolha para avaliação radiológica da PFP, que pode mostrar realce anormal do nervo facial.(3)

O método de detecção da *Borrelia* é pouco sensível, podendo ser substituído pelo parâmetro de diminuição de contagem de células mononucleares como marcador da erradicação da espiroqueta do sistema nervoso central. No estudo de Avellan et al, essa contagem não teve diferença entre os grupos que receberam ou não a corticoterapia, demonstrando que esse tratamento não influencia na erradicação da doença. É provável que a PFP não melhore na NBL por ter uma fisiopatologia distinta da PFP por PB. Segundo estudo de Marques et al não houve relação entre ter paralisia unilateral ou bilateral e receber doxiciclina ou doxiciclina e corticosteróides. (1)(5)

Conduto, já há estudos correlacionando a PFP da NBL com a reativação do vírus herpes simples. Em estudo de caso controle conduzido por Moniuszko-Malinowska observou-se anticorpos anti-HVS-1 IgM em soro em 10% e, em LCR, 8%. Dessa forma, uma das justificativas da PFP na NBL pode ser explicada pela reativação desse vírus.(9) COVID-19

Atualmente, já se sabe sobre o efeito pós-infeccioso de múltiplas infecções virais, incluindo o COVID-19. Há, contudo, relato de casos de 8 pacientes que desenvolveram a PFP durante o curso clínico da infecção viral (diagnosticada por RT-PCR SARS-CoV-2 em swabs), e 3 pacientes até mesmo abriram o quadro. Desses, 07 eram mulheres, com média de idade de 36 anos. O tempo entre início do sintomas virais e instalação de PFP foi de 2-10 dias, com todos os pacientes com sintomas moderados, sem necessidade de hospitalização. Segunda a escala de House-Brackmann (HB), todos os pacientes ficaram entre grau II e III. (10)

De exames complementares foram realizado punção lombar para estudo do LCR, onde não se identificou PCR do vírus; RM foi alterada apenas em 01 paciente, com realce de contraste de porção mastoidea e timpânica do nervo facial. Após tratamento com corticoterapia, 5 pacientes recuperaram totalmente a mímica da face, enquanto 3 ainda permaneceram com paralisia leve nos primeiros 30 dias do início da PFP. (10)

Possíveis mecanismos associados ao dano neural na paralisia facial incluem isquemia dos vasa nervorum e desmielinização provocada por um processo inflamatório, que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de isquemia no nervo facial em pacientes com COVID-19. Além disso, o dano viral direto ou uma reação autoimune causando inflamação podem ser mecanismos alternativos ou complementares na disfunção do nervo.(10)

Li et al também descreve caso de paciente masculino que desenvolveu paralisia facial 05 dias após contrair COVID-19. Isso levou ao início do tratamento com medicina tradicional chinesa (MTC). Após quatro semanas de tratamento, a paralisia facial periférica do paciente melhorou do HB grau IV para o grau I, e o tratamento foi encerrado. Contudo, estudos adicionais de larga escala e ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar se essas intervenções oferecem um efeito significativo, adicional ou sinérgico, na recuperação completa de pacientes com paralisia facial periférica. (11)

Goh et al descreve caso de jovem do sexo masculino com COVID-19 que apresentou paralisia facial periférica a esquerda. A punção lombar foi realizada, não evidenciando alterações no LCR. Já a RM mostrava hipersinal do nervo facial esquerdo. (12)

## Varicela Zoster

O vírus varicela-zóster (VZV) é um herpesvírus humano que causa o início de duas doenças distintas: varicela e herpes-zóster. A infecção primária pelo VZV resulta em varicela, que geralmente se manifesta como uma erupção exantemática generalizada. A PFP pode ocorrer antes, durante ou após o aparecimento do exantema. Essa neuropatia periférica pode ser isolada ou bilateral e pode apresentar diferentes graus de comprometimento funcional. Em grande parte dos estudos publicados, o tratamento dos pacientes pediátricos incluiu o uso de aciclovir e/ou corticosteroides.

A paralisia facial da Herpes-Zoster ocorre quando o vírus varicela-zóster é reativado e começa a se replicar, provocando inflamações herpéticas. Essa condição leva à PFP, geralmente acompanhada de erupções na região da orelha e do canal auditivo externo, além de possíveis alterações vestibulares e auditivas (Síndrome de Ramsey-Hunt - RH). A incidência mundial do Síndrome de Ramsay Hunt é de aproximadamente 5 casos por 100.000 pessoas por ano. De acordo com estatísticas, a varicela-zoster só reativa em 1% dos pacientes, (13) mas representa 16% de todas as causas de paralisia facial unilateral em crianças e 18% em adultos. Além disso, é a segunda causa mais comum de neuropatia facial não traumática, ficando atrás apenas da paralisia de Bell. No entanto, a recuperação completa é menos provável, com apenas 70% dos casos apresentando retorno à função normal ou quase normal.(14) A completa recuperação ocorre em até um ano, ou até mesmo em algumas semanas ou meses, especialmente quando a paralisia é incompleta e o paciente é jovem, mas pode ter sincinesia como sequela em cerca de 40%.(13)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome incluem imunocomprometimento ou ter entre 60 e 70 anos de idade, fatores que também aumentam o risco de múltiplas complicações. Outros fatores associados incluem pacientes em tratamento com quimioterapia, indivíduos submetidos a altos níveis de estresse ou aqueles com deficiências nutricionais.(13)

Os pacientes apresentam, inicialmente, sintomas como dor de ouvido, lesões herpéticas, cefaleia inespecífica, febre e fadiga, que duram de 1 a 3 dias antes do surgimento da paralisia facial. Por isso, nessa fase, há uma maior probabilidade de o quadro ser confundido com um resfriado e tratado de forma inadequada, o que pode resultar no desenvolvimento da paralisia facial. (14) A tríade clássica do RH é a PFP, otalgia e lesões vesiculares em canal auditivo externo e/ou pavilhão auricular, sendo a PFP único sinal em 23% dos pacientes.(13)

Há casos, contudo, em que apenas são observadas úlceras eritematosas unilaterais no palato e na língua, como visto em relato de caso de Guder: a paciente apresentava paralisia facial periférica ipsilateral HB estágio V. Ela também relatou anosmia e tinnitus há três dias, além de hipoestesia no lado da face afetado pela paralisia (15). E em alguns casos, como apresentado Nishizawa, o quadro não se apresenta com lesões (*zoster sine herpete*), sendo necessário realizar testes sorológicos e a reação em cadeia da polimerase (PCR) no exsudato otológico para o vírus varicela-zóster. O método mais confiável e sensível para confirmar o diagnóstico da doença é a detecção do DNA viral nos tecidos envolvidos e nos exsudatos vesiculares por meio da PCR. No entanto, a taxa de popularização clínica desse exame é baixa, assim como seu valor prático no diagnóstico clínico.(16)

A clínica, contudo, pode ser bastante rica, como apresentado por Yin, em que um homem de 53 anos apresentou erupções cutâneas com bolhas, perda de audição e paladar, além de leve paralisia facial (HB II). Na avaliação inicial, a intensidade da dor foi classificada como 8 na escala visual analógica (VAS). Realizou uma TC com contraste da região cervical craniana, que revelou osteonecrose na porção anterior direita da mandíbula. Um das explicações para esse quadro tão comorbidade foi a demora entre início dos sintomas e a instituição de um tratamento efetivo, de aproximadamente 20 dias.(17)

Essa doença é desafiadora de tratar, principalmente devido a diagnósticos tardios ou abordagens terapêuticas inadequadas, causando um impacto significativo na saúde física e mental do paciente. Tratamento empírico com corticosteroides, antivirais, vasodilatadores, medicamentos neurotróficos e tratamentos sintomáticos são as principais opções para essa condição.(14) O tratamento pode ser feito com antiviral por 7 a 10 dias, como valaciclovir (1 g três vezes ao dia), aciclovir (500 mg cinco vezes ao dia) ou famciclovir (500 mg três vezes ao dia). Em relação ao manejo com corticosteroides, a prednisona é geralmente o agente de escolha, administrada na dose de 1 mg/kg/dia ou 60 mg por dia.(13)

Apesar de disponível, o tratamento convencional apresenta limitações, incluindo efeitos colaterais e resultados insatisfatórios, o que reforça a necessidade de explorar alternativas mais eficazes e seguras. (14)

## Mastoidites

Otite externa maligna (OEM) afeta principalmente idosos com diabetes, mas essa doença não está restrita a esses pacientes. Em crianças, a prevalência de PFP é mais comum devido ao subdesenvolvimento da mastoide e à posição mais medial das fendas de Santorini. O patógeno mais comum associado é a *Pseudomonas aeruginosa*, responsável por mais de 90% dos casos de etiologia bacteriana. O tratamento da doença baseia-se principalmente na administração de antibióticos e/ou medicamentos antifúngicos de longo prazo. (18)

Para o diagnóstico foram usados os seguintes critérios: 1- pelo menos uma semana sem resposta ao tratamento ambulatorial; 2- otalgia severa e a presença de pelo menos um sinal entre edema, exsudatos e tecido de granulação no canal auditivo externo; 3- evidência de osteomielite na base do crânio nos achados de TC de crânio (mastoidite, edema do canal auditivo, erosão do canal do nervo facial, erosão do forame jugular, erosão do canal hipoglossal, extensão até o ápice petroso, envolvimento da articulação temporomandibular e extensão para o espaço mastigatório, espaço parafaríngeo e nasofaringe) ou relatórios de cintilografia óssea; 4- exclusão de outras causas de otite externa com manifestações semelhantes, como tumores e colesteatomas, com o auxílio da histopatologia em pacientes suspeitos. O diagnóstico é confirmado quando o primeiro critério e pelo menos dois dos outros foram atendidos. (18)

Uma das complicações graves OEM é o comprometimento do nervo craniano, especialmente o nervo facial. O processo inflamatório afeta a condução do nervo facial e, em estágios avançados, a integridade do nervo pode ser prejudicada, sendo substituída por tecido de granulação. Nessas situações, a descompressão do nervo facial não contribui para a recuperação da função nervosa. Até 50% das mortes têm sido relatadas em casos de envolvimento do nervo facial. (18)

No estudo de Dabiri et al a PFP foi identificada em 32,4% dos casos de OEM, sendo mais comumente grau IV e V de HB. Os achados tomográficos relacionados a PFP foram acometimento nasofaríngeo e deiscência do canal do nervo facial, este último aumentando a chance em 7x de desenvolver PFP. (18)

Embora a cirurgia tenha sido anteriormente considerada o principal tratamento, atualmente é limitada a algumas indicações específicas, como biópsia para confirmar o diagnóstico e descartar malignidade no ouvido externo, descompressão de nervos cranianos em pacientes selecionados, e remoção de sequestros ósseos e abscessos. Isso foi corroborado pelo fato de que pacientes submetidos a cirurgia não tiveram melhora de paralisia facial quando comparados com os paciente que foram tratados clinicamente (18)

## Blastomicose

Atualmente, existem poucos casos publicados de *B. dermatitidis* causando otomastoidite ou mastoidite. A blastomicose dermatítica é uma doença fúngica que tradicionalmente afeta o sistema pulmonar com manifestações cutâneas. Outros envolvimento sistêmicos foram relatados, como os ossos, próstata, sistema nervoso central e, raramente, a cabeça e pescoço. (19)

Meade et al traz um caso clínico de paciente masculino saudável, sem sinais óbvios de disseminação, que se apresentou com uma otalgia significativa, paralisia facial HB II e perda auditiva. PFP, assim como a maioria dos outros sintomas, melhorou com o tratamento, que consistiu em 200 mg de itraconazol a cada 8 horas durante 3 dias, seguido por um curso de 5 meses com itraconazol, 200 mg a cada 12 horas. (19)

## Tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) é um organismo causador raro de OEM, mas que pode levar a complicações intracranianas potencialmente fatais. (20) Classicamente, a otomastoidite por MTB apresenta-se com otorreia persistente apesar do tratamento, hipoacusia e paralisia facial, com microscopia mostrando granulomas pálidos e múltiplas perfurações timpânicas. A PFP é um achado pouco frequente em fases iniciais, sendo observada em 16% dos adultos e 35% da população pediátrica. Os métodos diagnósticos tradicionais apresentam baixo desempenho, sendo que o cultivo de Koch atinge uma sensibilidade de até 35%, enquanto os testes baseados na detecção de DNA alcançam 95%. (21)

McMaster et al apresenta relato de caso de um lactente com comprovação de imunização pela BGC, com histórico de uso de penicilina e gentamicina por 48h devido a uma febre materna durante o trabalho de parto e, com 1 mês de idade, apresentou febre sem sinais localizatórios, tendo sido tratado com múltiplos antibióticos de forma empírica, tendo em vista que culturas sorológicas e líquóricas sempre apresentaram-se negativas. Aos 02 meses de idade, apresentou PFP a esquerda, associada a otorreia purulenta (cujo swab revelou flora normal). Foi realizada TC, que evidenciou mastoide com destruição da parede lateral da mastoide, sem outras complicações. O diagnóstico de tuberculose foi dado pela positividade do Genexpert de aspirado gástrico, bem como avaliação de biópsia de linfonodo e da orelha. O processo inflamatório no canal do nervo facial, causado por deiscência ou invasão de microrganismos, provoca inflamação e edema do nervo, resultando em paralisia. A mastoidite foi tratada com ceftriaxona por 7 dias, seguida por amoxicilina-clavulanato por mais 14 dias, devido à apresentação inicial ser semelhante à mastoidite não tuberculosa. Após a descoberta de linfadenopatia mediastinal, o paciente foi submetido ao tratamento padrão para tuberculose com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Ao fim do tratamento, paciente recuperou totalmente a mímica facial. (20)

Aixut também traz caso de PFP em uma criança, desnutrição aguda, febre e otorreia. Como raio-x com alterações, foi solicitado GeneXpert de aspirado gástrico, que, nesse caso, veio negativo. Diagnóstico de TB foi dado pela positividade em secreção otológica. Após tratamento, paralisia melhorou no follow-up de após 02 meses. (22)

A indicação cirúrgica é reservada para casos de diagnósticos incertos, com o objetivo de exploração e obtenção de amostras para biópsia, podendo ser identificadas granulomas pálidos, erosões ósseas e necrose ossicular. Além disso, a cirurgia pode ser indicada no contexto de reconstrução funcional, remoção de tecido ósseo com sequestro por tecido de granulação e descompressão do nervo facial. (21)

## Tétano

O tétano é uma doença infecciosa não transmissível causada pelas esporas de *Clostridium tetani*, que são introduzidas através da pele não íntegra. É prevenível por vacina, podendo ser fatal para aqueles que não estão imunizados. Estima-se que ocorram cerca de um milhão de casos de tétano anualmente em todo o mundo, com mais de 200.000 mortes relatadas devido à doença. O tétano cefálico é uma forma rara de tétano, caracterizada clinicamente por trismo (geralmente primeiro sintoma) e paralisia dos nervos cranianos, sendo o nervo facial o mais comum. (23)

Kishmiryan et al relataram caso em que paciente apresentou inicialmente apenas a paralisia, fazendo com que o diagnóstico inicial aventado tenha sido PB. Após 07 dias, apresentou trismo, facilitando o diagnóstico de tétano cefálico, que é clínico. O paciente foi hospitalizado na unidade de terapia intensiva e tratado com soro antitetânico intramuscular em dose única de 500 UI, metronidazol intravenoso 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias. Paciente teve alta no 18º dia de hospitalização, com paralisia facial parcialmente recuperada(23). Caso semelhante foi descrito por Hamdi, em que paciente abre quadro apenas com PFP e inicialmente, erroneamente tratado como PB, com aparecimento de trismo no quarto dia de doença, mas tratamento foi realizado com penicilina G (6.000.000 UI/dia durante 12 dias) e uma dose de 3.500 UI de soro antitetânico administrada por injeção subcutânea, tendo recebido alta sem sequelas. Em ambos os casos, a porta de entrada localizava-se na face. (24)

## Enterovirose (EV)

Foi realizado estudo na Alemanha contemplando pacientes com paralisia facial periférica e comparando aqueles com sorologia positiva para enterovirose com os soronegativos. O teste para EV foi em 3,8% dos pacientes com PFP. A mediana de idade dos pacientes EV positivos 6,8 anos, em comparação com 10,4 anos nos soronegativos, sem diferença estatística entre os sexos e sem predomínio de algum subtipo viral. O tipo de amostra utilizado para o diagnóstico de EV foi fezes em 80,8%, LCR em 16,7% e ambas as amostras em 2,6%. (25)

## Outros

Há, ainda, relatos de casos envolvendo PFP e riquetsiose (26), mucormicose(27), chikungunya (28), criptococose (28) e forma aguda de Chagas (30).



## CONCLUSÃO

A paralisia facial periférica (PFP) é uma manifestação clínica multifatorial, sendo associada a diferentes etiologias, incluindo Doença de Lyme (DL), infecções por COVID-19, VZV, mastoidites, riquetsiose, mucormicose, chikungunya, criptococose e forma aguda de Chagas. Essas condições ilustram a complexidade dos mecanismos patológicos que afetam o nervo facial, desde infecções bacterianas, como na DL e mastoidite, até a reativação de vírus neurotrópicos, como VVZ, e reações autoimunes e inflamatórias, como observado em casos de COVID-19.

Cada doença apresenta características diagnósticas e prognósticas distintas. A DL é marcada pelo eritema migratório e pode evoluir para neuroborreliose, com PFP como uma manifestação relevante, especialmente em crianças. O diagnóstico é desafiador, frequentemente requerendo a análise do líquido cefalorraquidiano e a dosagem de CXCL13. Já a infecção pelo VZV, particularmente na síndrome de Ramsay Hunt, destaca-se por suas manifestações otológicas e cutâneas, além do impacto funcional duradouro devido a diagnósticos tardios. Em pacientes com COVID-19, a PFP parece estar relacionada a mecanismos inflamatórios e isquêmicos, demandando novos estudos para elucidar sua fisiopatologia e manejo. Por outro lado, a mastoidite, associada frequentemente à *Pseudomonas aeruginosa*, demonstra a relevância da abordagem antimicrobiana precoce para evitar complicações como osteomielite e comprometimento do nervo facial.

O manejo terapêutico, embora varie conforme a etiologia, inclui antivirais, antibióticos, corticoterapia e medidas adjuvantes como fisioterapia e cuidados oculares. Entretanto, há limitações em todas as abordagens, com estudos apontando que a corticoterapia nem sempre é eficaz, como no caso da neuroborreliose e de PFP associada a VZV em pediatria. Assim, avanços na detecção precoce e novas opções terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos e prevenir sequelas, como sincinesias e déficits motores duradouros.

A diversidade etiológica da PFP ressalta a importância de uma abordagem diagnóstica abrangente, levando em conta história clínica detalhada, exames laboratoriais e de imagem, quando indicados. O reconhecimento precoce das causas subjacentes e a individualização do tratamento são fundamentais para minimizar as complicações e promover a recuperação funcional completa dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Marques A, Okpali G, Liepshutz K, Ortega-Villa AM. Characteristics and outcome of facial nerve palsy from Lyme neuroborreliosis in the United States. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Jan;9(1):41-49. doi: 10.1002/acn3.51488. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35064770; PMCID: PMC8791801.
2. Levischi, Carlos E. - Recurrent Facial Paralysis in a 14-Year-Old Due to Brazilian Lyme Disease: A Case Report. - *Cureus*;16(11): e73843, 2024 Nov.
3. Wong K, Sequeira S, Bechtel K. Pediatric Bilateral Facial Paralysis: An Unusual Presentation of Lyme Disease. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Nov;36(11):e651-e653. doi: 10.1097/PEC.0000000000001648. PMID: 30365410.

- 4: Radzišauskienė D, Urbonienė J, Jasionis A, Klimašauskienė A, Malickaitė R, Petruilionienė A, Vitkauskaitė M, Kaubrys G. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in adults and factors associated with polyradiculitis, facial palsy and encephalitis or myelitis. *Sci Rep.* 2023 Nov 14;13(1):19881. doi: 10.1038/s41598-023-47312-4. PMID: 37964035; PMCID:PMC10646085.
- 5: Avellan S, Bremell D. Adjunctive Corticosteroids for Lyme Neuroborreliosis Peripheral Facial Palsy-A Prospective Study With Historical Controls. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):1211-1215. doi: 10.1093/cid/ciab370. PMID: 33905494.
- 6: Lindström J, Bremell D, Grahn A, Blennow K, Zetterberg H, Studahl M. CXCL13 in patients with facial palsy caused by varicella zoster virus and *Borrelia burgdorferi*: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep;98(1):115095. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115095. Epub 2020 May 30. PMID: 32610209.
- 7: Bloch J, Schmidt L, Vissing N, Nielsen ACY, Glenthøj JP, Smith B, Lisby JG, Nielsen L, Tetens M, Lebech AM, Nygaard U. Peripheral facial palsy in children: Serum *Borrelia* antibodies may reduce the need for lumbar puncture. *Acta Paediatr.* 2025 Jan;114(1):122-130. doi: 10.1111/apa.17414. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39221969; PMCID: PMC11627444.
- 8: Guez-Barber D, Swami SK, Harrison JB, McGuire JL. Differentiating Bell's Palsy From Lyme-Related Facial Palsy. *Pediatrics.* 2022 Jun 1;149(6):e2021053992. doi: 10.1542/peds.2021-053992. PMID: 35586981; PMCID: PMC9648116.
- 9: Moniuszko-Malinowska A, Guziejko K, Czarnowska A, Kułakowska A, Zajkowska O, Pancewicz S, Świerzbńska R, Dunaj J, Czupryna P, Róg-Makal M, Zajkowska J. Assessment of anti-HSV antibodies in patients with facial palsy in the course of neuroborreliosis. *Int J Clin Pract.* 2021 Mar;75(3):e13749. doi: 10.1111/ijcp.13749. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33128311. sci hub
- 10: Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, Espíndola O, Leite AC, Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol.* 2020 Dec;26(6):941-944. doi: 10.1007/s13365-020-00912-6. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33006717; PMCID: PMC7531061.
- 11: Li D, Tao L, Chen Z, Cai W, Shen W. Treatment of Peripheral Facial Paralysis After COVID-19 Infection With Traditional Chinese Medicine Therapies: A Case Report. *Cureus.* 2024 Mar 27;16(3):e57047. doi: 10.7759/cureus.57047. PMID: 38681435; PMCID: PMC11046358.
- 12: Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):364-367. doi: 10.1212/WNL.0000000000009863. Epub 2020 May 21. PMID: 32439822.
13. Rodríguez-Alvarez, Nathalia Andrea; Durán-Rueda, Manuel Fernando; Morales-Chacón, Katherinee; Lafaurie-Noriega, Rubel Andrés. - Síndrome de Ramsay Hunt en paciente epiléptico en Santander, Colombia: Reporte de caso - Ramsay Hunt Syndrome in an epileptic patient in Santander, Colombia: Case report - *Med. UIS*;36(2)ago. 2023.
- 14: Guan R, Hong Z, Pan L, Wang Y, Li Y. Mechanism and future prospect of treatment of facial paralysis caused by herpes zoster virus infection with acupuncture combined with medicine: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Sep 20;103(38):e39652. doi: 10.1097/MD.00000000000039652. PMID: 39312375; PMCID: PMC11419547.
- 15: Güder H, Hamidi AA, Cinar N. Isolated Oral Mucosal Zoster With Facial Palsy: A Case Report. *Cureus.* 2023 Jan 6;15(1):e33472. doi: 10.7759/cureus.33472. PMID: 36756031; PMCID: PMC9902067.
- 16: Nishizawa T, Ishikawa K, Matsuo T, Higuchi N, Ishiguro K, Mori N. Atypical Ramsay Hunt syndrome (zoster sine herpette) with otitis media. *J Gen Fam Med.* 2021 Mar 15;22(6):344-346. doi: 10.1002/jgf2.433. PMID: 34754713; PMCID: PMC8561112.

- 17: Yin M, Huang P, Yang S, Wang W. Ramsay Hunt syndrome and mandibular alveolar bone necrosis following herpes zoster: A case report and literature review. *Front Neurol*. 2022 Dec 15;13:1073607. doi: 10.3389/fneur.2022.1073607. PMID: 36588911; PMCID: PMC9797838.
- 18: Dabiri S, Karrabi N, Yazdani N, Rahimian A, Kheiltash A, Hasibi M, Saedi E. Facial nerve paralysis in malignant otitis externa: comparison of the clinical and paraclinical findings. *Acta Otolaryngol*. 2020 Dec;140(12):1056-1060. doi: 10.1080/00016489.2020.1808242. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852248.
- 19: Meade ZS, Porter RG. Blastomyces Induced Otomastoiditis With Local Soft Tissue Invasion: A Case Report. *Ear Nose Throat J*. 2023 Jul;102(7):430-432. doi: 10.1177/01455613211006001. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33866867.
- 20: McMaster D, Din WB, Ramalingaiah B, Agrawal S. Tuberculous mastoiditis in a 2-month-old infant presenting with facial nerve palsy. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 9;13(12):e237606. doi: 10.1136/bcr-2020-237606. PMID: 33298491; PMCID: PMC7733076.
- 21: Utrera Q. , Nicolás; Zúñiga P. , Benjamín; Gajardo O. , Pilar; Tamblay N. , Natalia; Pons C. , Nicolás. - Otitis media tuberculosa pediátrica, un desafío diagnóstico. Revisión de la literatura a propósito de un caso - Tuberculous otitis media in pediatrics, a diagnostic challenge. Case report and literatura review - *Rev. otorrinolaringol. cir. cabeza cuello*;83(4): 402-408, dic. 2023. ilus
- 22: Aixut S, Pisano G, Aznar ML, Martínez-Campreciós J. Unusual peripheral facial palsy. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Nov;41(9):579-580. doi: 10.1016/j.eimce.2023.01.010. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37088687.
- 23: Kishmiryan A, Gautam J, Acharya D, Singh BM, Ohanyan A, Arakelyan A, Vahanyan A, Shoura S. Cephalic tetanus manifesting as isolated facial nerve palsy- a case report from rural Armenia. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Nov 30;15(11):1770-1773. doi: 10.3855/jidc.13817. PMID: 34898510.
- 24: Hamdi R, Afellah M, Ridal M, Elalami MA. Cephalic tetanus presenting as peripheral facial palsy: A case report. *Cureus [Internet]*. 2023;15(4):e37116. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.37116>
- 25: Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children With Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Oct;39(10):e326-e329. doi: 10.1097/INF.0000000000002822. PMID: 32932336.
- 26: Jensen BB, Al-Mashkur NM, Chen M, Fournier PE, Stenager E. Rickettsial infections are an unlikely cause of peripheral facial palsy in Southern Jutland, Denmark. *Dan Med J*. 2022 Aug 16;69(9):A07210575. PMID: 36065885.
- 27: Barahimi E, Hamidi M, Hassani-Azad M, Farshidi F, Ardeshiri M, Sheybani- Arani M. Bell's palsy: a case report of unusual presentation in a patient with rhino-orbital cerebral mucormycosis. *J Med Case Rep*. 2024 Jan 13;18(1):29. doi: 10.1186/s13256-023-04298-x. PMID: 38217020; PMCID: PMC10790248.
- 28: Peñaranda, Augusto; Peñaranda, Daniel; Gantiva-Navarro, María M; Pérez-Herrera, Lucía C. - Isolated facial palsy after Chikungunya infection: A novel differential diagnosis - Parálisis facial aislada posterior a infección por virus de chikunguña: un nuevo diagnóstico diferencial. - *Biomedica*;42(3): 435-439, 2022 09 02.
- 29: Correa-Forero, Vanessa; Pinilla-Monsalve, Gabriel D; Valderrama-Chaparro, Jaime A; Amaya-Gonzalez, Pablo. - Cryptococcal meningitis presenting as acute flaccid paralysis: A case report. - *J Infect Public Health*;13(1): 143-148, 2020 Jan.
- 30: De Melo, Eduardo Sousa; Barbosa, Breno José Alencar Pires; Lima, Carlos Frederico Leite de Souza; Silva, Milena Maria de Morais E; Lima, Ana Rosa Melo Correa; Batista, Filipe Prohaska; Montenegro, Demetrius; Valença, Luciana Patrizia Alves de Andrade. - Facial paralysis in the acute form of Chagas disease. - *Arq Neuropsiquiatr*;79(1): 89, 2021 01.

# EFICÁCIA DOS RECURSOS FISIOTERAPÊUTICOS NOS DESFECHOS DOR E FUNCIONALIDADE APÓS DISCECTOMIA ENDOSCÓPICA LOMBAR: REVISÃO SISTEMÁTICA

*Data de submissão: 26/01/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

### **Meyrian Luana Teles de Souza Luz Soares**

Doutora em Saúde da criança e do adolescente, Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE

### **Maysa Fernanda Rodrigues dos Santos**

Graduandas em Fisioterapia, Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE

### **Maria Eduarda Souza Ferreira**

Graduandas em Fisioterapia, Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE

### **Camila Emanuele Ferreira Rocha**

Graduandas em Fisioterapia, Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE

### **Isabel da Silva Pereira**

Graduandas em Fisioterapia, Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE

### **Lucas Sued Azevedo Santos**

Residente em Ortopedia, Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE

### **Eduardo Caraciolo**

Médico Ortopedista, Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE

**RESUMO: Introdução.** A lombalgia é um sintoma de alta frequência, com alto potencial de cronicidade, considerado um problema de saúde pública. Com etiologia multifatorial, pode evoluir progressivamente na ausência de um diagnóstico precoce. A discectomia endoscopia é uma abordagem cirúrgica de baixa invasividade, permitindo menor índice de complicações e restabelecimento funcional, com menor índice de recidivas, quando associado a recursos terapêuticos, como a fisioterapia. **Objetivo.** Analisar, através de evidências científicas, a eficácia dos recursos fisioterapêuticos nos desfechos dor e funcionalidade após discectomia endoscópica lombar. **Método.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com busca dos artigos indexados nas bases de dados eletrônicas CINAHL via EBSCO, SciELO, Science Direct, SCOPUS, LILACS via BIREME, PEDro MEDLINE via PubMed, SPORTDiscus via EBSCO e Web of Science, no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025, através dos descritores em Ciências da Saúde – DeCS: Modalidades de fisioterapia, microdiscectomia e cirurgia de coluna, com seus correspondentes na língua inglesa, e os unitermos dor e hérnia, sem restrição temporal e linguística, utilizando o

operador booleano AND, através da estratégia do The Prisma Statement. Como critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos do tipo ensaios clínicos randomizados e/ou estudos de intervenção, sendo excluídos os artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor e estudos experimentais com animais. **Resultados.** Foram selecionados 194 artigos, sendo incluídos 8 na síntese final. Entre os recursos utilizados, a cinesioterapia, eletroterapia e fisioterapia aquática, atuando principalmente nos desfechos dor e funcionalidade. **Considerações finais.** A hérnia de disco lombar é uma entidade de alta prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil. Entre as abordagens cirúrgicas, a discectomia endoscópica é uma intervenção de baixa invasividade, permitindo o retorno precoce as atividades e menor índice de complicações. A fisioterapia, como parte da equipe multiprofissional, atua nos desfechos dor e funcionalidade através da cinesioterapia, eletroterapia e fisioterapia aquática, permitindo recuperação funcional nas variáveis mobilidade, força e resistência e reeducação sensorio-motora.

**PALAVRAS-CHAVE:** Modalidades de fisioterapia, cirurgia de coluna, microdiscectomia

## EFFECTIVENESS OF PHYSIOTHERAPEUTIC RESOURCES IN PAIN AND FUNCTIONAL OUTCOMES AFTER ENDOSCOPIC LUMBAR DISCECTOMY: SISTEMATIC REVIEW

**ABSTRACT: Introduction.** Low back pain is a high-frequency symptom, with a high potential for chronicity, considered a public health problem. With a multifactorial etiology, it can progress progressively in the absence of an early diagnosis. Endoscopy discectomy is a low-invasive surgical approach, allowing a lower rate of complications and functional restoration, with a lower rate of recurrence, when associated with therapeutic resources, such as physiotherapy.

**Objective.** To analyze, through scientific evidence, the effectiveness of physiotherapeutic resources on pain and functionality outcomes after endoscopic lumbar discectomy. **Method.** A systematic review of the literature was carried out, searching for articles indexed in the electronic databases CINAHL via EBSCO, SciELO, Science Direct, SCOPUS, LILACS via BIREME, PEDro MEDLINE via PubMed, SPORTDiscus via EBSCO and Web of Science, in the period of December from 2024 to January 2025, through the descriptors in Health Sciences – DeCS: Physiotherapy modalities, microdiscectomy and spine surgery, with their counterparts in the English language, and the terms pain and hernia, without temporal and linguistic restrictions, using the Boolean operator AND, through The Prisma Statement strategy. The eligibility criteria, articles of the type randomized clinical trials and/or intervention studies were included, review articles, editorials, letters to the editor and experimental studies with animals were excluded.

**Results.** 194 articles were selected, 8 of which were included in the final synthesis. Among the resources used, kinesiotherapy, electrotherapy and aquatic physiotherapy, acting mainly on pain and functionality outcomes. **Final considerations.** Lumbar disc herniation is a highly prevalent condition in developed and developing countries, such as Brazil. Among surgical approaches, endoscopic discectomy is a low-invasive intervention, allowing early return to activities and a lower rate of complications. Physiotherapy, as part of the multidisciplinary team, works on pain and functionality outcomes through kinesiotherapy, electrotherapy and aquatic physiotherapy, allowing functional recovery in the variables mobility, strength and resistance and sensorimotor re-education.

**KEYWORDS:** Physiotherapy modalities; Spine surgery; Microdiscectomy

## INTRODUÇÃO

A dor lombar é comum e chega a ser considerado um problema de saúde mundial, em decorrência da incapacidade que gera. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge mais de 80% da população mundial, sendo uma das principais responsáveis pelo absenteísmo laboral na faixa etária entre 35 a 45 anos. Atualmente, a hérnia de disco lombar é o diagnóstico mais comum entre as alterações degenerativas e biomecânicas<sup>1</sup>. Uma hérnia de disco ocorre quando o núcleo pulposo desloca-se do espaço intervertebral, com queixas algícas associadas ou não a irradiação, com redução de mobilidade local e fraqueza muscular<sup>2</sup>.

Com etiologia multifatorial, além de causas supracitadas, podem estar vinculadas a eventos de ordem traumática, distúrbios do tecido conjuntivo e desordens congênitas<sup>3</sup>. A patofisiologia envolve compressão mecânica neural, aumentando as quimiocinas inflamatórias. A hérnia póstero-lateral afeta a raiz nervosa com mais frequência, enquanto a herniação de linha média está associada a compressão medular e mielopatia clínica<sup>4</sup>. O diagnóstico está associado ao exame físico, anamnese minuciosa e exames complementares<sup>5</sup>.

Entre as abordagens terapêuticas empregadas, os métodos conservadores envolvem o tratamento medicamentoso com o uso de anti-inflamatórios não esteroides e fisioterapia; O tratamento conservador é eficaz em 80% dos pacientes, dentro de quatro a seis semanas, principalmente naquelas com diagnóstico precoce<sup>6-10</sup>. Nos casos em que o tratamento conservador não apresenta a eficácia esperada, com presença de comprometimento neurológico grave, opções como infiltrações epidurais de corticosteroides e cirurgias são consideradas, incluindo discectomias e fusões. A taxa de recuperação ideal após a cirurgia depende da técnica cirúrgica e da reabilitação<sup>11,12</sup>.

Entre as intervenções cirúrgicas, a descompressão por microdiscectomia endoscópica é considerada eficaz para hérnia discal lombar sintomática sem instabilidade<sup>13</sup>. A microdiscectomia com preservação do ligamento amarelo tem se mostrado eficaz na prevenção de complicações, evitando fibrose peridural, reduzindo as recidivas da sintomatologia, permitindo um procedimento menos invasivo com recuperação funcional em menor tempo<sup>14</sup>. Embora as técnicas cirúrgicas possam influenciar o resultado, como a cirurgia lombar aberta, as intervenções pré e pós operatórias vão influenciar no melhor e/ou pior prognóstico; No entanto, não há consenso na literatura sobre a superioridade dos recursos empregados<sup>15</sup>. Treinamento de força, resistência, estabilidade e mobilidade, reeducação do controle motor, adesão a programas multiprofissionais, tendo a dor e a funcionalidade como os principais desfechos avaliados<sup>16-18</sup>.

Este estudo teve como objetivo analisar, através de evidências científicas, a eficácia dos recursos fisioterapêuticos nos desfechos dor e funcionalidade após discectomia endoscópica lombar.

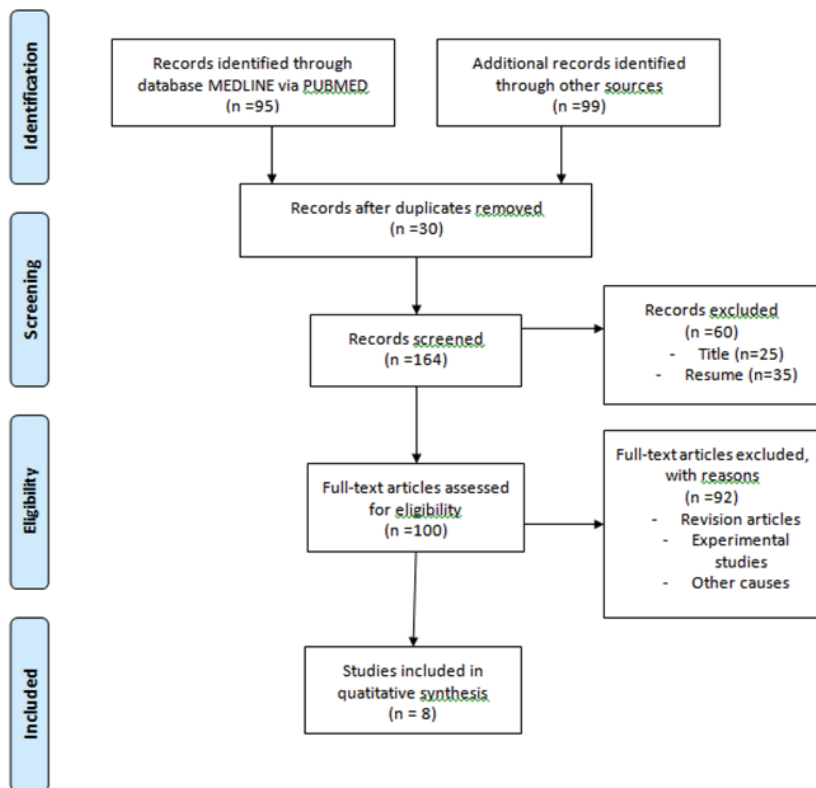
## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com busca dos artigos indexados nas bases de dados eletrônicas CINAHL via EBSCO, SciELO, Science Direct, SCOPUS, LILACS via BIREME, PEDro MEDLINE via PubMed, SPORTDiscus via EBSCO e Web of Science, no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025, através dos descritores em Ciências da Saúde – DeCS: Modalidades de fisioterapia, microdissectomia e cirurgia de coluna, com seus correspondentes na língua inglesa, e os unitermos dor e hérnia, sem restrição temporal e linguística, utilizando o operador booleano AND

Como critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos do tipo ensaios clínicos randomizados e/ou estudos de intervenção, sendo excluídos os artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor e estudos experimentais com animais. A estratégia de busca foi efetuada baseada nas recomendações do The Prisma Statement, onde cada etapa do estudo foi realizada por dois revisor (M.L.T.S.L.S) e (M.F.R.S), de forma independente, e posteriormente comparada; Em caso de discordância, um terceiro revisor foi incluído (L.S.A.S). A análise do risco de viés pela Cochrane (aleatorização, cegamento de participantes e mascaramento do avaliador) A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi avaliada segundo critérios do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), por meio do Strobe Statement Checklist. Essa escala possui 22 itens que receberam uma pontuação de 0 (não atende) a 1 (atende), sendo que a pontuação total foi obtida a partir da soma da pontuação dos itens e, de acordo com o score final do estudo, foi estabelecida uma classificação conforme Souto e colaboradores (2018). A análise da qualidade da evidência foi realizada pelo sistema de avaliação proposto por Tugwell (Platinum, Gold, Silver e Bronze). Para avaliar o percentual de concordância entre os revisores foi utilizado o coeficiente de Kappa, com intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 194 artigos, sendo incluídos 8 na síntese quantitativa final. A **Figura 1** mostra a estratégia de busca e seleção dos artigos utilizando o *The Prisma Statement*.



**Figura 1.** Estratégia de busca e seleção dos artigos

**Fonte:** Dados dos autores

A **Tabela 1** exibe os artigos incluídos na síntese quantitativa final. Os artigos foram expostos de acordo com autor/ano, tipo de estudo, amostra, objetivo, protocolo de intervenção e resultados encontrados.



<b>Autor/ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Protocolo de intervenção</b>	<b>Resultados</b>
Town e colaboradores, 2023	Estudo <i>quasi</i> experimental	24	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Facilitação neuromuscular proprioceptiva	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular e propriocepção em membros inferiores ( $p = 0,04$ )
Bryan e colaboradores, 2023	Ensaio clínico randomizado controlado	40	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 4 séries de 10 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Eletroterapia - 30 minutos	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,01$ ) e força muscular em membros inferiores ( $p = 0,03$ )
Zeucks e colaboradores, 2019	Ensaio clínico randomizado controlado	32	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Fisioterapia aquática –40 minutos – 3x/semana	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular em membros inferiores ( $p = 0,02$ )
Thalles e colaboradores, 2018	Ensaio clínico randomizado controlado	22	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 10-12 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Treino de atividades de vida diária/Educação em dor	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular e equilíbrio em membros inferiores ( $p = 0,04$ )
Andrew e colaboradores, 2018	Estudo longitudinal	28	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Eletroestimulação funcional – 15 minutos	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular em membros inferiores ( $p = 0,03$ )
Luan; Mark, 2017	Ensaio clínico randomizado controlado	46	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Eletroestimulação funcional – 15 minutos	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,01$ ) e força muscular em membros inferiores ( $p = 0,001$ )
Pain e colaboradores, 2016	Estudo <i>quasi</i> experimental	28	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Facilitação neuromuscular proprioceptiva	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular e propriocepção em membros inferiores ( $p = 0,02$ )
Vermont e colaboradores, 2014	Ensaio clínico randomizado controlado	34	Analisar os efeitos da fisioterapia após a microdissectomia endoscópica lombar	Cinesioterapia ativo-assistida: 3 séries de 8 repetições em membros inferiores; Estimulação a sedestação e ortostatismo; Facilitação neuromuscular proprioceptiva	Houve melhora nos desfechos dor ( $p < 0,001$ ) e força muscular e propriocepção em membros inferiores ( $p = 0,003$ )

**Tabela 1.** Artigos incluídos na síntese quantitativa final

**Fonte:** Dados dos autores

Entre as principais abordagens, a mobilização precoce no leito correspondeu a 73,5% e a taxa de deambulação até o primeiro dia de pós operatório variou de 1,94 a 3,1 cada 100 indivíduos. 81% realizaram intervenções em membros inferiores quando comparado aos membros superiores e 37,5% realizaram intervenções da eletrotermofototerapia. De acordo com risco de viés, quanto ao item aleatorização 1 apresentou alto risco de viés, 2 risco indeterminado e 5 baixo risco; Quanto ao item cegamento de participantes 1 apresentaram alto risco, 2 risco indeterminado e 5 baixo risco e quanto ao item mascaramento do avaliador 2 apresentaram alto risco de viés, 1 risco indeterminado e 5 baixo risco. A concordância intra-avaliadores variou de 0,63 à 0,84, com índice de Kappa de 0,8, no qual a evidência dessa revisão foi classificada como Silver.

Entre as abordagens fisioterapêuticas empregadas, os exercícios terapêuticos (cinesioterapia) são consenso, devendo ser empregados desde a fase pré operatória. Os exercícios terapêuticos auxiliam na manutenção da mobilidade articular, do trofismo muscular, podendo influenciar no tempo de recuperação do indivíduo após o procedimento cirúrgico. A eletroterapia foi utilizada por 37,5% dos autores, sendo a eletroanalgesia associada a utilização da neuroestimulação elétrica transcutânea, bem como a utilização da estimulação elétrica funcional. Os parâmetros utilizados não são padronizados, sendo uma das justificativas de vies entre os estudos.

Zeucks e colaboradores (2019), após a alta hospitalar, comparou a utilização da fisioterapia convencional com a fisioterapia convencional associada a hidroterapia. O grupo que utilizou como intervenção adicional a fisioterapia aquática apresentou maior redução da dor, melhora precoce na mobilidade articular e maior fortalecimento muscular em membros inferiores quando comparados ao grupo controle. Por sua vez, Bryan e colaboradores (2023) utilizou a eletroterapia, para acelerar a redução do processo algico, auxiliando na mobilização precoce e na aquisição dos marcos funcionais de sedestação, ortostatismo e deambulação.

A facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) foi considerada um dos recursos mais amplamente empregados nas fases pré, pós operatório imediato e pós operatório tardio. A utilização dos padrões permitiu ganho de mobilidade articular, introdução precoce em exercícios contra-resistência na gravidade zero, bem como exercícios progressivos para recuperação da força muscular global. Os padrões de irradiação para os membros inferiores foram realizados desde o primeiro dia do pós operatório, contribuindo para estimulação precoce dos músculos dos membros inferiores.

Entre os estudos, é consenso que a sedestação beira leito deve ser estimulada até as primeiras 12 horas após o procedimento, bem como o ortostatismo e a deambulação (seja com assistência de terceiros ou com utilização de dispositivo auxiliar) até o primeiro dia do pós operatório. O limiar de dor do indivíduo deve ser considerado como fator preditivo limitante, porém a utilização de fármacos associados e o treinamento progressivo tendem a reverter esse quadro durante as próximas 72 horas. A abordagem fisioterapêutica deve ser acompanhada, sistematicamente pela avaliação médica para monitorar a evolução e permitir a progressão das condutas, em especial, nas primeiras semanas após a alta.

A escolha entre discectomia repetida e fusão instrumentada para o tratamento de hérnias de disco lombar recorrentes é uma questão complexa, envolvendo considerações sobre eficácia, custos e recuperação; Outros mostram que a discectomia repetida pode oferecer vantagens em termos de menor tempo de operação e custos hospitalares reduzidos, enquanto a fusão instrumentada, embora eficaz, pode resultar em hospitalizações mais longas e maiores custos. A evolução das técnicas cirúrgicas, como a discectomia lombar endoscópica, que tem demonstrado ser tão eficaz quanto a microdiscectomia aberta com a vantagem de menor invasividade, sublinha a necessidade contínua de pesquisas para otimizar os resultados clínicos e a recuperação dos pacientes.

Entre os principais pontos limitantes dessa revisão temos a falta de padronização dos protocolos utilizados, a escassez da literatura sobre o tema e a indisponibilidade do serviço ofertado no sistema único de saúde (salvo exceções), podendo contribuir para a cronicidade do quadro. Tais fatores podem ser considerados como pontos de partida para novas pesquisas, bem como, se disponíveis, promover mudanças na rotina de planejamento e atendimento dos indivíduos com desordens da coluna, como a hérnia discal lombar.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hérnia de disco lombar é uma entidade de alta prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil. Entre as abordagens cirúrgicas, a discectomia endoscópica é uma intervenção de baixa invasividade, permitindo o retorno precoce as atividades e menor índice de complicações. A fisioterapia, como parte da equipe multiprofissional, atua nos desfechos dor e funcionalidade através da cinesioterapia, eletroterapia e fisioterapia aquática, permitindo recuperação funcional nas variáveis mobilidade, força e resistência e reeducação sensório-motora.

## REFERÊNCIAS

1. Botelho RV, Canto FT, Carvalho MV, et al. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Hérnia de disco Lombar no Adulto: Tratamento Cirúrgico. São Paulo: Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e Sociedade Brasileira de Neurocirurgia; 2011
2. Peng CWB, Yeo W, Tan SB. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: clinical and quality of life outcomes with a minimum 2 year follow-up. *J Orthop Surg Res* 2009;4:20
3. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: a prospective, randomized, controlled study. *Spine* 2008;33(09):931–939
4. Choi KC, Kim JS, Park CK. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy as an Alternative to Open Lumbar Microdiscectomy for Large Lumbar Disc Herniation. *Pain Physician* 2016;19(02):E291–E300
5. Phan K, Xu J, Schultz K, et al. Full-endoscopic versus micro-endoscopic and open discectomy: A systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;154(01):1–12
6. Ruan W, Feng F, Liu Z, Xie J, Cai L, Ping A. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016;31:86–92
7. Pan L, Zhang P, Yin Q. Comparison of tissue damages caused by endoscopic lumbar discectomy and traditional lumbar discectomy: a randomised controlled trial. *Int J Surg* 2014;12(05):534–537

8. Feng F, Xu Q, Yan F, et al. Comparison of 7 Surgical Interventions for Lumbar Disc Herniation: A Network Meta-analysis. *Pain Physician* 2017;20(06):E863–E871
9. Ahn SS, Kim SH, Kim DW, Lee BH. Comparison of Outcomes of Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy and Open Lumbar Microdiscectomy for Young Adults: A Retrospective Matched Cohort Study. *World Neurosurg* 2016;86:250–258
10. Li X, Han Y, Di Z, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar disc herniation. *J Clin Neurosci* 2016;33:19–27
11. Birkenmaier C, Komp M, Leu HF, Wegener B, Ruetten S. The current state of endoscopic disc surgery: review of controlled studies comparing full-endoscopic procedures for disc herniations to standard procedures. *Pain Physician* 2013;16(04):335–344
12. Casimiro M. Short-Term Outcome Comparison Between Full-Endoscopic Interlaminar Approach and Open Minimally Invasive Microsurgical Technique for Treatment of Lumbar Disc Herniation. *World Neurosurg* 2017;108:894–900.e1
13. Li M, Yang H, Yang Q. Full-Endoscopic Technique Discectomy Versus Microendoscopic Discectomy for the Surgical Treatment of Lumbar Disc Herniation. *Pain Physician* 2015;18(04):359–363
14. Kapetanakis S, Giovannopoulou E, Charitoudis G, Kazakos K. Health-related quality of life (HRQoL) following transforaminal percutaneous endoscopic discectomy (TPED) for lumbar disc herniation: A prospective cohort study - early results. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2017;30(06):1311–1317
15. Chen HT, Tsai CH, Chao SC, et al. Endoscopic discectomy of L5-S1 disc herniation via an interlaminar approach: Prospective controlled study under local and general anesthesia. *Surg Neurol Int* 2011;2:93
16. Porchet F, Bartanusz V, Kleinstueck FS, et al. Microdiscectomy compared with standard discectomy: an old problem revisited with new outcome measures within the framework of a spine surgical registry. *Eur Spine J* 2009;18(Suppl 3):360–366
17. Li XC, Zhong CF, Deng GB, Liang RW, Huang CM. Full-Endoscopic Procedures Versus Traditional Discectomy Surgery for Discectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Current Global Clinical Trials. *Pain Physician* 2016;19(03):103–118
18. Markovic M, Zivkovic N, Ruetten S, Ozdemir S, Goethel D. Full endoscopic interlaminar versus microsurgical operations in lumbar compressive lesions surgery: prospective randomized trial of overall 570 patients. *J Pain Relief* 2017;6(06):1–7
19. Lee DY, Shim CS, Ahn Y, Choi YG, Kim HJ, Lee SH. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy and open lumbar microdiscectomy for recurrent disc herniation. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46(06):515–521
20. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic cervical posterior foraminotomy for the operation of lateral disc herniations using 5.9-mm endoscopes: a prospective, randomized, controlled study. *Spine* 2008;33(09):940–948
21. Lee SH, Chung SE, Ahn Y, Kim TH, Park JY, Shin SW. Comparative radiologic evaluation of percutaneous endoscopic lumbar discectomy and open microdiscectomy: a matched cohort analysis. *Mt Sinai J Med* 2006;73(05):795–801
22. Righesso O, Falavigna A, Avanzi O. Comparison of open discectomy with microendoscopic discectomy in lumbar disc herniations: results of a randomized controlled trial. *Neurosurgery* 2007;61(03):545–549, discussion 549
23. Matsumoto M, Watanabe K, Hosogane N, et al. Recurrence of lumbar disc herniation after microendoscopic discectomy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2013;74(04):222–227
24. Tenenbaum S, Arzi H, Herman A, et al. Percutaneous posterolateral transforaminal endoscopic discectomy: clinical outcome, complications, and learning curve evaluation. *Surg Technol Int* 2011;21:278–283

## PREVENÇÃO AO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

*Data de submissão: 28/02/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

**Léa Jenifer Souza Cordeiro**

**Daniel dos Santos Almeida**

**Mariana de Souza Oliveira**

**Sarah Gomes de Sousa**

**Beatriz Cansanção Maranhão**

**Gabriel Barrosos Cunha**

**Iago Santos Rodrigues**

**Nataly dos Santos Borges**

**Bruna Cansanção Maranhão**

**Nelson Tenório Costa**

**Laura Almeida de Araújo**

**Lucas Victor da Silva Alves**

**André Bento Horst**

**José Fabrício Luís da Silva**

**Natália Santos dos Anjos**

**Williana Amorim Loiola**

**Keliny Cristine Camilo Santana**

**Mirela Rocha Pinto**

**Gustavo dos Santos Silva**

**Felipe de Azevedo Correa Assumpção**

**Júlia Bomfim de Oliveira**

**Karla Karoline de Araújo Vilela Borges**

**Lucas de Miranda Penha Holanda**

**João Vitor Gonçalves dos Santos**

**Gabriela Queiroz de Oliveira Rocha**

**Tailyne de Lima Lins**

**Danielle Lucila Fernandes de Araujo**

**José Romário de Souza Filho**

### INTRODUÇÃO

A condição neurológica a qual conhecemos hoje, seja pelo dito popular (“derrame cerebral”), seja pela linguagem científica (acidente vascular encefálico), por muito tempo era citada de forma indireta com seus sinais e sintomas sendo destacados. Isso é perceptível ao vermos, por exemplo, citações como a de Hipócrates, em sua obra *“On the Sacred Disease” (Sobre a Doença Sagrada)*:

*“Quando um vaso do cérebro se rompe, o doente perde a consciência, cai no chão e não consegue falar, ficando paralisado.”*

Sem dúvidas, a estrada galgada até aqui quanto à evolução científica têm nos dado recursos e estratégias clínicas para definir características mais profundas do acidente vascular encefálico, dentre elas a etiologia, o prognóstico e, em especial, a prevenção. Logo, este último torna-se tão essencial ao debate, uma vez que o cuidado integral relacionado à junção entre família e profissionais da saúde tem apresentado-se como fator de extrema importância para diminuição dos índices de pacientes hospitalizados por acidente vascular cerebral.

## O QUE É

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido como um conjunto de eventos cerebrovasculares resultantes de uma disfunção aguda e súbita na irrigação sanguínea do cérebro. Ele é classificado em duas categorias principais conforme sua etiologia: isquêmico e hemorrágico. O AVE hemorrágico é causado pela ruptura de uma artéria cerebral, geralmente previamente comprometida por condições patológicas, como aneurismas ou malformações arteriovenosas. O AVE isquêmico ocorre devido à obstrução, permanente ou transitória, de uma artéria essencial para a irrigação e nutrição cerebral, podendo ser intracraniana ou extracraniana, e frequentemente está relacionado a fenômenos trombóticos, ateroembolismo ou até mesmo à trombose venosa. (MARGARIDO, 2021)

A localização do AVE está diretamente relacionada a uma série de diferenças na resposta do paciente, devido às áreas cerebrais acometidas e às suas diferentes apresentações. Entre os sinais e sintomas possíveis, destacam-se perda da visão, ataxia, distúrbios de sensibilidade, vertigem, disartria, confusão e dificuldade motora. A diferenciação entre os dois tipos principais de AVE, isquêmico e hemorrágico, é desafiadora do ponto de vista clínico, sendo a tomografia computadorizada o padrão ouro para a identificação por meio de exames de neuroimagem. (MARGARIDO, 2021)

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DO AVE

Os mecanismos fisiopatológicos do Acidente Vascular Encefálico (AVE) estão intrinsecamente ligados às alterações no fluxo sanguíneo cerebral, na integridade vascular e na homeostase metabólica do tecido neural. Essas mudanças variam substancialmente entre os dois tipos principais de AVE: isquêmico e hemorrágico, cada um resultando em cascatas moleculares e celulares que comprometem a função cerebral. Uma compreensão detalhada desses processos é crucial, pois orienta intervenções clínicas e terapêuticas destinadas a minimizar danos e promover a recuperação neurológica. (Guyton e Hall, 2021; Laurenti e Fischer, 2019).

## AVE Isquêmico

O AVE isquêmico é o mais prevalente, ocorrendo quando há redução ou interrupção do fluxo sanguíneo em uma área do encéfalo devido à obstrução arterial. A redução no fluxo provoca uma sequência de alterações metabólicas que resultam em lesão tecidual. (Guyton e Hall, 2021).

### *Causas Comuns*

Tromboembolismo: Formado por trombos (locais) ou êmbolos (originados em outros locais, como no coração em fibrilação atrial), que bloqueiam artérias cerebrais.

Aterosclerose: Placas de gordura e cálcio estreitam ou ocluem vasos, reduzindo o fluxo sanguíneo.

Doenças microvasculares: Afetam pequenos vasos cerebrais, comuns em hipertensão crônica e diabetes.

### *Fisiopatologia*

A interrupção do suprimento sanguíneo resulta em hipóxia tecidual e privação de glicose, que comprometem a produção de ATP nas mitocôndrias. Essa deficiência energética prejudica a função das bombas iônicas, como a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, levando ao edema celular e à despolarização neuronal. A falha na homeostase iônica desencadeia um fenômeno conhecido como excitotoxicidade, no qual o neurotransmissor glutamato é liberado de forma descontrolada. Esse glutamato excessivo ativa receptores NMDA e AMPA, promovendo um influxo maciço de cálcio para dentro das células, ativando enzimas que degradam proteínas, lipídios e DNA, culminando em morte celular. (Guyton e Hall, 2021).

Ao redor do núcleo isquêmico, onde o dano é irreversível, encontra-se a penumbra isquêmica. Essa região, funcionalmente comprometida, mas ainda viável metabolicamente, é o principal alvo das intervenções terapêuticas. Sem tratamento, a penumbra progride rapidamente para necrose, destacando a importância de terapias de reperfusão, como trombólise e trombectomia. Além disso, o estresse oxidativo e a inflamação desempenham papéis cruciais na progressão do dano isquêmico. A reperfusão, embora necessária, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que danificam membranas celulares, proteínas e DNA. Simultaneamente, a ativação de células gliais e o recrutamento de leucócitos desencadeiam um processo inflamatório que, embora inicialmente protetor, pode agravar a lesão cerebral ao liberar citocinas pró-inflamatórias e enzimas proteolíticas. (Laurenti e Fischer, 2019)

## AVE Hemorrágico

O AVE hemorrágico é menos frequente, mas frequentemente mais grave. Ele resulta da ruptura de um vaso sanguíneo cerebral, levando ao extravasamento de sangue no tecido cerebral (hemorragia intraparenquimatosa) ou ao redor do cérebro (hemorragia subaracnoide). (Santos e Costa, 2022).

### *Causas Comuns*

Hipertensão arterial: O principal fator de risco, enfraquece a parede vascular ao longo do tempo.

Aneurismas: Dilatações localizadas das artérias cerebrais que podem romper.

Malformações arteriovenosas (MAVs): Conexões anômalas entre artérias e veias que estão mais suscetíveis à ruptura.

Coagulopatias: Incluem distúrbios de coagulação ou o uso de anticoagulantes.

### *Fisiopatologia*

A ruptura de um vaso causa extravasamento de sangue no tecido cerebral ou nos espaços subaracnoides. O sangue extravasado causa lesão tecidual direta, devido à toxicidade de seus componentes e à compressão mecânica exercida sobre o parênquima cerebral. O hematoma resultante aumenta a pressão intracraniana (PIC) e reduz a pressão de perfusão cerebral (PPC), agravando a hipoperfusão em áreas distantes. Além disso, o sangue extravasado pode causar vasoespasmos nos vasos adjacentes, reduzindo ainda mais o fluxo sanguíneo e contribuindo para a isquemia secundária. A resposta inflamatória ao sangue no parênquima cerebral também exacerba os danos, com liberação de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias. (Guyton e Hall, 2021; Laurenti e Fischer, 2019).

## Comparação entre os tipos de AVE

Aspecto	AVE Isquêmico	AVE Hemorrágico
Mecanismo principal	Obstrução de um vaso sanguíneo	Ruptura de um vaso sanguíneo
Efeito inicial	Isquemia e hipóxia	Compressão mecânica e toxicidade do sangue
Evolução secundária	Excitotoxicidade, estresse oxidativo	Aumento da PIC, efeito de massa
Prognóstico	Melhor se tratado precocemente	Geralmente mais grave, com maior letalidade

## Interações Fisiológicas e Clínicas

Os mecanismos descritos têm implicações diretas no manejo clínico:

No AVE isquêmico, o tempo é crucial, já que a zona de penumbra precisa ser salva antes de evoluir para necrose. A recanalização rápida, com trombólise ou trombectomia, é a principal estratégia.



No AVE hemorrágico, o foco é controlar o sangramento e reduzir a PIC. Intervenções neurocirúrgicas, como a drenagem do hematoma, podem ser necessárias.

A compreensão dos mecanismos que diferenciam os tipos de AVE é essencial para o manejo clínico adequado. Enquanto no AVE isquêmico o foco está na recanalização precoce para preservar a penumbra, no AVE hemorrágico as intervenções buscam controlar o sangramento, reduzir a PIC e minimizar os efeitos do hematoma. Estratégias como drenagem neurocirúrgica e manejo cuidadoso da pressão arterial são frequentemente necessárias nesse contexto. Esses conhecimentos são cruciais para o desenvolvimento de intervenções baseadas em evidências, que busquem não apenas reduzir a mortalidade, mas também otimizar a recuperação funcional dos pacientes. (World Stroke Organization, 2022).

## FATORES DE RISCO

O AVCi, especificamente, é uma condição multifatorial, cujos fatores de risco podem ser divididos em não modificáveis (idade, sexo, etnia, doenças hereditárias) e modificáveis (hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade, doenças cardíacas, uso de contraceptivo oral). Todavia, dentre todas as condições, HAS, dislipidemia, DM e doenças cardiovasculares são as que mais impactam diretamente como fatores de risco; a HAS, por exemplo, é um elemento complicante, que eleva em quatro vezes o risco de um AVC (SZYMANSKI et al., 2021) (ROLINDO et al., 2016).

Outros fatores podem causar o AVE como níveis elevados de homocisteína e deficiência em genes relacionados ao processo de coagulação (fator V de Leiden, antitrombina III, gene de protrombina, gene da proteína C e gene da proteína S<sup>10</sup>), já que as mutações nesses genes podem ocasionar um tipo de AVE conhecido como criptogênico. (LACERDA et al, 2018)

Em relação aos fatores de risco não modificáveis, os profissionais não conseguem intervir, mas é importante conhecer pois elevam diretamente o risco de desenvolver o AVE. O avanço da idade, por exemplo, é um fator que aumenta a probabilidade de ocorrência do AVE, sendo, as pessoas com mais de 50 anos, um grupo de risco. A raça negra, especialmente o jovem negro, apresenta uma incidência maior do AVE do que a raça branca, por ter maior risco de hemorragia cerebral e subaracnoidea. Ademais, outro fator de risco não modificável está relacionado ao histórico familiar ou genética que está presente em 30% dos casos (CARVALHO, 2016)

Alguns desses fatores comportam-se de forma diferente em relação ao sexo, sendo considerado um maior risco para as mulheres. Na análise individual dos fatores de risco, observa-se um risco maior em mulheres diabéticas em relação aos homens diabéticos em uma proporção de 6 para 4. Além disso, o uso de Anticoncepcional Oral contribui para aumentar o risco em mulheres que fumam com mais de 35 anos ou com histórico de hipertensão e apresentar migrânea associado ao uso do ACO e ao tabagismo aumenta o risco feminino em uma razão de 34 para AVEi. (LACERDA et al, 2018)

Quanto aos fatores de risco modificáveis, são aqueles que conseguimos interferir para prevenir ou tratar. A hipertensão arterial é o principal fator de risco, pois está presente em aproximadamente 80% dos casos de AVE e tem grande relação com os acontecimentos do tipo isquêmico por causa da má perfusão sanguínea. As cardiopatias também são importantes sendo consideradas como segundo fator de risco relevante. Estas estão presentes em 41% dos casos de AVEi e 2% no AVE hemorrágico. (CARVALHO, 2016)

A obesidade aumenta o risco para o surgimento do AVE, associada ao sedentarismo, é responsável pelo surgimento de outros fatores de risco já que ocorre o surgimento da aterosclerose, contribui para redução do fluxo sanguíneo e possibilita o espessamento da parede arterial o que diminui a luz do vaso e aumenta a pressão nas artérias. O Diabetes Mellitus é considerado um fator de risco soberano devido ao fato de mais do que duplicar o risco do tipo isquêmico, também contribui para diminuição dos vasos e redução do fluxo sanguíneo devido aos traumas micro e macrovasculares. (CARVALHO, 2016)

## SEQUELAS

As sequelas do AVC podem variar amplamente em termos de gravidade e tipo, dependendo da localização e extensão da lesão cerebral, bem como do tempo decorrido até o tratamento. Essas sequelas podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando suas habilidades motoras, cognitivas e emocionais. A compreensão das sequelas do AVC é crucial para o desenvolvimento de estratégias de reabilitação eficazes e para o suporte aos pacientes e suas famílias.

De início, cita-se a disfagia que é a dificuldade para engolir alimentos, saliva ou secreções como uma sequela frequente do AVC. Entre os sintomas, destacam-se falta de apetite, perda de peso, tosse, engasgos e sensação de bolo na garganta. Caso não tratada, pode levar a complicações graves como desnutrição, desidratação, pneumonia por aspiração e até óbito. A presença de sinais como aumento da frequência respiratória durante ou após as refeições pode indicar aspiração silente, onde os alimentos entram na via respiratória sem causar tosse.

Outra consequência comum após um AVC é a paralisia facial, que compromete os movimentos da face, afetando a mímica, a deglutição e a fonação. A paralisia pode ser supranuclear, associada a dificuldades de linguagem ou cognição, e tratada com estratégias passivas e massagens, ou nuclear, em que o foco é a reabilitação com exercícios isotônicos e estimulação do controle voluntário. A recuperação varia de acordo com a gravidade, mas o objetivo é melhorar a funcionalidade e reduzir os impactos sociais e emocionais da condição.

A fraqueza muscular também é uma consequência frequente de lesões cerebrais pós-AVC. Essa fraqueza dificulta a realização de atividades motoras como caminhar, segurar objetos e mover os membros. Junto a isso, pode haver limitação nas atividades motoras e funcionais, com sintomas como tremores, contrações involuntárias e posturas anormais, que prejudicam o controle motor fino e grosseiro.

Déficits de sensibilidade, como dormência, parestesias ou dor neuropática, também são comuns em pacientes pós-AVC, devido a lesões nas áreas cerebrais responsáveis pelo processamento sensorial. Essas alterações podem afetar a percepção do corpo e os sentidos, comprometendo ainda mais a qualidade de vida.

Além disso, muitas vezes ocorrem disfunções na comunicação. A disartria, caracterizada pela dificuldade de articular palavras, é uma das mais comuns, a qual é caracterizada por alterações motoras da respiração, fonação, articulação e ressonância, interferindo a inteligibilidade da fala. As afasias, que afetam a expressão e compreensão da linguagem, também podem surgir, dificultando a comunicação tanto oral quanto escrita, elas são classificadas de acordo com a região acometida e as habilidades afetadas, sendo elas a sintaxe, semântica, fonologia, morfologia e pragmática. A dispraxia, por sua vez, refere-se à dificuldade de realizar movimentos faciais ou orais de forma coordenada, impactando a fala e a prosódia, como o ritmo e a entonação da voz.

Por fim, alterações visuais são frequentes após o AVC e podem variar de leves a graves. Esses problemas incluem perda de visão central, alterações no campo visual e dificuldades nos movimentos oculares, além de complicações no processamento visual, o que pode afetar a percepção de imagens e objetos.

## **TRATAMENTO PRECOCE**

O tratamento precoce do Acidente Vascular Cerebral (AVC) é crucial para reduzir a mortalidade e a morbidade nos pacientes afetados. De acordo com as diretrizes da American Heart Association (AHA), para melhorar os resultados clínicos, os cuidados devem ser iniciados o mais rápido possível, preferencialmente nas primeiras horas após o início dos sintomas. Os estudos apontam que quando o diagnóstico é realizado dentro da janela terapêutica, propiciando o início do tratamento em tempo oportuno, melhores serão os desfechos, reforçando a necessidade de reconhecer e agir rapidamente diante dos sinais de AVC (SILVA; DIAS, 2013).

### **Admissão e exame inicial**

Recomenda-se que os pacientes sejam levados a um hospital especializado em até 60 minutos após o início dos sintomas. O diagnóstico é realizado através da anamnese e exame físico, de modo a confirmar um déficit, com ou sem distúrbio de consciência, de início súbito, agudo ou rapidamente progressivo. Entretanto, para além do exame clínico, é essencial a realização de exames de imagem, como tomografia computadorizada sem contraste, até 20 minutos após a chegada para diferenciar entre AVE isquêmico e hemorrágico. Essa diferença é fundamental para determinar o curso do tratamento e diferenciar de outras condições que possuem quadro clínico semelhante ao AVE (BRASIL, 2013; SILVA; DIAS, 2013).

## Terapias Vasculares e Endovasculares

### *Trombolíticos*

Alteplase (rtPA) é o medicamento trombolítico de escolha para acidente vascular cerebral isquêmico e deve ser tomado dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas. O uso precoce é importante para reduzir a neuralgia e melhorar os resultados do trabalho. Em unidades sem neurologistas, a telemedicina pode auxiliar na decisão clínica para a administração do rtPA (SILVA; DIAS, 2013).

### *Trombectomia Mecânica*

Indicada para pacientes com oclusões de grandes vasos, como a artéria cerebral média ou a carótida interna, deve ser realizada entre 6 e 24 horas após os sintomas. Diagnósticos como oclusão da artéria cerebral média ou da artéria carótida interna, pontuações completas nas escalas ASPECTS e NIHSS e idade superior a 18 anos determinam a elegibilidade. Este procedimento tem mostrado benefícios em pacientes selecionados, mesmo fora da janela terapêutica do rtPA, conforme evidenciado por estudos recentes (ALVES *et al.*, 2018)

## Controle da Pressão Arterial

Pacientes recebendo alteplase ou submetidos à trombectomia cirúrgica necessitam de manutenção da pressão arterial abaixo de 180/105 mmHg. Uma queda de 15% na pressão arterial nas primeiras 48-72 horas pode ser considerada um achado clínico em pacientes que não são candidatos a estes tratamentos. A pressão arterial elevada pode agravar a lesão cerebral e aumentar o risco de complicações, enquanto a hipotensão pode comprometer a perfusão cerebral. Portanto, é essencial um controle cuidadoso da pressão arterial durante as primeiras horas após o evento (SUL AMÉRICA SAÚDE, [s. d]).

## Terapia Adjuvante

A aspirina é indicada para pacientes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico que não estejam tomando alteplase, ela deve ser iniciada em 24 a 48 horas após o início dos sintomas. Pessoas com fibrilação atrial podem iniciar anticoncepcionais orais 4 a 14 dias após o início da fibrilação atrial. Quanto à prevenção de tromboembolismo arterial, recomenda-se compressão pneumática de longo prazo em pacientes transplantados (SUL AMÉRICA SAÚDE, [s. d]).

## **Necessidade de formação e educação**

As diretrizes enfatizam a necessidade de programas de formação para profissionais de saúde e para o público. Reconhecer os sinais e sintomas do AVC (Protocolo rápido: rosto, braços, fala, tempo) pode ajudar a acelerar o atendimento e melhorar o tratamento. O tratamento precoce do AVC requer uma abordagem multidisciplinar abrangente e uma rápida integração de evidências. O acesso à tecnologia avançada e a qualificação dos profissionais de saúde são a base para melhorar os resultados dos pacientes (BRASIL, 2013).

## **TRATAMENTO A LONGO PRAZO**

No contexto do tratamento a longo prazo para pacientes que sofreram um AVC, alguns pontos devem ser levados em consideração: reabilitação funcional, controle dos fatores de risco, medicações a serem utilizadas, saúde mental, apoio familiar e social, prática de atividades físicas, mudanças alimentares e acompanhamento médico regular.

No que tange a reabilitação funcional, a pessoa com alteração funcional secundária ao AVC pode ser atendida ambulatorialmente, por uma equipe multiprofissional com atuação interdisciplinar, na qual podem integrar as especialidades de: assistente social, enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, médico, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional. Essa atenção integrada à saúde do paciente com AVC requer uma abordagem interdisciplinar, pois contempla a programação de reuniões periódicas dos profissionais para a discussão de cada caso, incluindo as estratégias de atendimento. Dessa forma, a família poderá receber orientações uniformes e consensuadas pela equipe envolvida na reabilitação, o que facilita a adesão ao tratamento.

Nesse contexto, deve ser considerada a diversidade de alterações secundárias ao AVC, como os comprometimentos de força, flexibilidade, equilíbrio, sensibilidade e capacidade de execução das atividades de vida autônoma e social. Outras alterações como comunicação, audição, cognição e fatores humorais não podem ser negligenciados e devem também constituir a avaliação para que o planejamento do cuidado em reabilitação seja feito de forma a contemplar toda a integralidade da pessoa que sofreu AVC. Dessa forma, a avaliação individual e contextualizada, a partir dos potenciais e não da deficiência, e o trabalho em parceria com a família e/ou cuidadores permitem o diagnóstico funcional mais acurado e melhor prognóstico, principalmente quando estes agentes estão consonantes.

Isto posto, recomenda-se que a reabilitação da pessoa com AVC aconteça de forma precoce e em toda a sua integralidade. A pessoa com alterações decorrentes de um AVC pode apresentar diversas limitações em consequência do evento, e a recuperação é diferente em cada caso. O tratamento médico imediato, associado à reabilitação adequada, pode minimizar as incapacidades, evitar sequelas e proporcionar ao indivíduo o retorno o mais breve possível às suas atividades e participação na comunidade.

Com relação ao controle dos fatores de risco, deve-se manter em mente que conhecer os fatores de risco para o AVC faz-se essencial para prevenir a sua ocorrência. Essa prevenção deve ocorrer em todos os níveis de atenção, sendo a maior ênfase na atenção básica, alcançando principalmente aqueles que já tiveram um primeiro AVC e minimizando, dessa forma, riscos de recorrência e maiores comorbidades em longo prazo. Os indivíduos são, portanto, classificados em 3 diferentes grupos: riscos não modificáveis, riscos modificáveis e riscos potenciais. Assim sendo, os indivíduos abarcados pelo primeiro grupo, riscos não modificáveis, são os: idosos, sexo masculino, baixo peso ao nascer, negros, história familiar de ocorrência de AVC, história pregressa de AIT (Ataque Isquêmico Transitório), condições genéticas; o segundo grupo, riscos modificáveis, abarca: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, Diabetes Mellitus, dislipidemia, fibrilação atrial e outras doenças cardiovasculares; já no terceiro grupo, riscos potenciais, tem-se: sedentarismo, obesidade, uso de contraceptivo oral, terapia de reposição hormonal pós-menopausa, alcoolismo, aumento da homocisteína plasmática, Síndrome metabólica por aumento da gordura abdominal, uso de cocaína e anfetaminas. Pessoas que estão dentro do grupo de risco não modificáveis podem ser beneficiadas com maior atenção nos cuidados básicos de saúde. O grupo pertencente a riscos modificáveis precisa de incentivo e apoio para mudança de estilo de vida. Nos fatores de risco potenciais, o desafio é não permitir que estes se tornem um risco efetivo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

Em relação à medicação utilizada no tratamento pós-AVC, esta visa não apenas prevenir novos episódios, mas também tratar condições associadas que podem aumentar o risco de novos AVCs, sendo assim, a longo prazo deve-se tratar a patologia de base que pode levar a outro episódio de AVC, a exemplo da hipertensão, diabetes, altos níveis de colesterol, obesidade. (SACCO et al., 2006).

Sobre a saúde mental do indivíduo pós-AVC, percebe-se que a depressão é o distúrbio emocional mais frequente nesses pacientes (CHEMERINSKI; ROBINSON; KOSIER, 2001), além de ocorrer mudança do estado de humor e a labilidade emocional geralmente de instalação tardia, sendo esta uma situação que a equipe de reabilitação comumente se depara. É caracterizada por crises de choro e/ou riso incontrolável e estereotipadas, sem relação direta com fator causal, podendo, inclusive, ocorrer de forma dissociada ao estado de humor do sujeito acometido, que pode reconhecer esse comportamento como inadequado, o que aumenta ainda mais a sua ansiedade e contribui para o seu isolamento. Não existe medicação específica para esse transtorno e indica-se a avaliação de uso de antidepressivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Ademais, sabe-se que a remissão da depressão melhora a recuperação das deficiências causadas pelo acidente vascular cerebral, considerando isso, é válido enfatizar a importância de reconhecer e tratar a depressão em pacientes com AVC agudo (CHEMERINSKI; ROBINSON; KOSIER, 2001).

Nesse sentido, a participação em grupos de apoio e a terapia psicológica podem auxiliar na superação de desafios emocionais, como depressão e ansiedade, e na construção de novas redes sociais (Ferreira et al., 2018). A adaptação à nova realidade após um AVC impacta significativamente não só a vida do indivíduo como também a de seus familiares. Logo, o apoio social desempenha um papel fundamental na promoção da qualidade de vida e na adesão ao tratamento futuro. Para que isso seja possível, a educação em saúde é crucial, pois capacita o paciente e sua família a tomar decisões informadas sobre seus cuidados e a adotar um estilo de vida saudável. Programas de educação em saúde podem abordar temas como a identificação dos sinais de alerta de uma nova crise, as técnicas de autocuidado, a importância da adesão ao tratamento farmacológico e a adaptação do ambiente domiciliar para promover a segurança e a autonomia do paciente.

Da mesma forma, a atividade física também é um componente essencial da reabilitação pós-AVC. Evidências científicas corroboram que a prática regular de exercícios, sob a orientação de um profissional, ajuda a promover a neuroplasticidade, que é a capacidade do cérebro de modificar sua estrutura e de formar novas conexões neuronais, o que contribui significativamente para a recuperação funcional. Além disso, a atividade física melhora a circulação sanguínea cerebral, auxilia na redução da fadiga e aumenta a tolerância ao esforço, permitindo ao indivíduo retomar atividades da vida diária de forma mais independente. A escolha dos exercícios deve ser individualizada e adaptada às necessidades e limitações de cada paciente, podendo incluir exercícios aeróbicos, de força, de equilíbrio e de coordenação. Adicionalmente, a adoção de um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada rica em frutas, verduras e grãos integrais, e o controle de fatores de risco como hipertensão, diabetes e dislipidemia, são cruciais para a prevenção de novas ocorrências e para a promoção da saúde a longo prazo (Stroke Association, 2018).

Portanto, tendo em vista os aspectos citados, faz-se necessário o acompanhamento médico de forma regular desse paciente, para que seus cuidados acompanhem sua evolução particular ao longo do tratamento. Assim, ao adotar uma abordagem holística, que abrange os aspectos físicos, cognitivos, emocionais e sociais, é possível promover a máxima recuperação e independência do indivíduo após um AVC.

## PREVENÇÃO

A prevenção do AVE começa com o controle dos fatores de risco. Entre os principais fatores modificáveis estão: Hipertensão Arterial, tabagismo, colesterol elevado, Diabetes Mellitus, sedentarismo e dieta inadequada.

O controle rigoroso da pressão arterial é uma das medidas mais eficazes para reduzir o risco de AVE. Estudos recentes indicam que a manutenção da pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg é crucial para prevenir a ocorrência de acidentes vasculares (Whelton et al., 2020). Assim como o controle de níveis elevados de colesterol, especialmente o LDL (“colesterol ruim”), com dietas adequadas ou medicamentos (estatinas), pode prevenir o AVE isquêmico. A revisão mais recente sugere que estatinas têm um impacto positivo na redução do risco em indivíduos com histórico de doença cardiovascular (Santos et al., 2021).

Ademais, o tabagismo aumenta significativamente o risco de AVE, promovendo o estreitamento das artérias e aumentando a pressão arterial. Parar de fumar reduz o risco em até 50% em relação aos fumantes ativos (Virani et al., 2020). Associado a isso, a adoção de um estilo de vida ativo e uma dieta balanceada, rica em frutas, vegetais e alimentos ricos em fibras, e com baixo consumo de sódio e gordura saturada (Zhou et al., 2022), e o controle rigoroso da glicemia é essencial para reduzir o risco de AVE (Cruz et al., 2021).

A prevenção do Acidente Vascular encefálico é dividida em primária e secundária. Além do controle dos fatores de risco mencionados, para a prevenção primária é importante programas de rastreamento, especialmente para a hipertensão e diabetes. E como citado, o uso de medicamentos preventivos, como aspirina de baixa dose, pode ser recomendado em alguns casos, especialmente em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares (O'Donnell et al., 2020).

Já para pessoas que já sofreram um AVE, a prevenção secundária de recorrências é fundamental. Além do controle rigoroso dos fatores de risco, a reabilitação e a adesão ao tratamento medicamentoso (como anti-hipertensivos, anticoagulantes e estatinas) são vitais. A reabilitação física e neuropsicológica também desempenha um papel importante na recuperação e prevenção de sequelas permanentes (Boulanger et al., 2023).

## IMPORTÂNCIA DE TRATAR SOBRE COM PÚBLICO ALVO

Educação em saúde focada diretamente em indivíduos com fatores de risco para AVC constitui uma das principais ferramentas para a sua prevenção efetiva. Estudos realizados envolvendo o conhecimento da população brasileira acerca do tema, em face disso, ressaltam a sua importância.

No estudo realizado por Meira et al. (2018), a título de ilustração, de 703 indivíduos selecionados em Belo Horizonte (MG), somente 56% destes foram capazes de identificar os devidos sinais e os sintomas, encenados em um curto vídeo, como um provável AVC (Montenegro et al., 2020). Em outro estudo brasileiro realizado por Machado et al. (2020), avaliando 375 moradores de Torres (RS), a média de acertos sobre fatores de risco foi de 34,4%, e a de reconhecimento de sinais/sintomas foi de 32,5%. Com foco na avaliação do acesso da informação sobre AVC entre pacientes com fatores de risco, segundo estudo de Coelho et al. (2008), 93,7% considerou que a população é mal informada sobre as questões básicas da doença.

Tais dados põem em evidência o escasso conhecimento da população brasileira em geral acerca do AVC e de seus fatores de risco, sugerindo a necessidade de campanhas de conscientização acerca de seus sinais e sintomas no âmbito preventivo, com foco nas populações de risco. Sob essa ótica, pacientes com conhecimento em saúde inadequado relatam uma compreensão mais pobre da sua condição médica (Aran et al., 2022), diagnóstico tardio (Ravenell et al., 2015), baixas competências de autogestão, falta de



compreensão das instruções médicas e baixa adesão aos tratamentos recomendados (Wittink et al., 2018). Segundo o estudo de Pien et al, 2023, menor alfabetização em saúde, principalmente relacionada ao conhecimento e prevenção de fatores de risco, estaria relacionada a também uma menor qualidade de vida entre os pacientes, com maiores chances de desenvolver AVC, e maior morbimortalidade.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é responsável por causar uma disfunção aguda e súbita na irrigação sanguínea do cérebro. Possuindo duas classificações: isquêmico e hemorrágico. Tendo níveis de complicação distintos, bem como tratamentos.

Neste estudo, buscou-se evidenciar a importância da prevenção do Acidente Vascular Encefálico (AVE). Além disso, a produção trouxe aspectos significativos para compreensão da patologia de maneira integral ainda associada a mecanismos que podem ser usados para atenuar complicações e sequelas.

Conclui-se, portanto, que o Acidente Vascular Encefálico (AVE) apesar de mostrar-se como uma doença emergente tem-se também sendo popularizados formas de tratamento que visam diminuir a sequelas. Entretanto, é necessário que em caso da ocorrência dessa circunstância o diagnóstico ocorra o mais rápido possível, tendo em vista a recuperação e bom prognóstico para o paciente.

## REFERÊNCIAS

ALVES, A. M. S. R. *et al.* Trombectomia mecânica no acidente vascular cerebral isquêmico agudo: revisão de literatura. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, p. 110-114, 2018.

ARAN, Niloufar; TREGOBOV, Noah; KOOIJ, Katherine; et al. Health Literacy and Health Outcomes in Stroke Management: a Systematic Review and Evaluation of Available Measures. *Journal of Humanities and Social Sciences*, v. 5, n. 2, 2022.

BERGAMINI, M.; ROSSI, A.; SANTOS, A. P. Impacto da inflamação e do estresse oxidativo em eventos isquêmicos. *Journal of Neurovascular Research*, v. 18, n. 2, p. 99-108, 2020.

BOULANGER, J. M., et al. (2023). *Stroke Rehabilitation and Secondary Prevention*. *Stroke*, 54(5), 1355-1365.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral. Brasília: DF 2013. [s.l: s.n.].

CARVALHO, I. A. DE; DEODATO, L. F. F. FATORES DE RISCO DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO. *Revista Rios*, v. 10, n. 11, p. 180–191, 1 dez. 2016.

CHEMERINSKI, Eran; ROBINSON, Robert G.; KOSIER, James T. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*, v. 32, n. 1, p. 113-117, jan. 2001. Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0039-2499.

- COELHO, R. D. S. et al. Stroke awareness among cardiovascular disease patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 66, n. 2 A, p. 209–212, 2008.
- COSTA, Raíssa Caroline Sales et al. Características das afasias no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Maligno. *Revista Neurociências*, v. 31, p. 1-21, 2023.
- CRUZ, R. M., et al. (2021). *Diabetes and the Risk of Stroke: Mechanisms and Interventions*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(8), 2345-2354.
- FERREIRA, A. C. S. et al. O papel do psicólogo na reabilitação do acidente vascular cerebral: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. 6, p. 1426-1435, 2018.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- KURIAKOSE, D. XIAO, Z. C. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v.21, n.20, p.7609–7609, 15 out. 2020.
- LACERDA, I. D. et al. AVE isquêmico em paciente jovem sem fatores de risco: relato de caso. *Revista de Medicina*, v. 97, n. 3, p. 361–367, 18 jul. 2018.
- LAURENTI, R.; FISCHER, G. B. Abordagem dos mecanismos fisiopatológicos no acidente vascular encefálico isquêmico. *Revista de Neurologia Clínica*, v. 12, n. 3, p. 45-53, 2019.
- MACHADO, Valmir; LIDIANE; HAHN, Medeiros; et al. Conhecimento Da População Sobre Acidente Vascular Cerebral Em Torres RS Knowledge of Stroke in Torres-RS Population. *Rev Bras Neurol*, v. 56, n. 3, p. 11–14, 2020. Disponível em: <[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120376/rbn\\_563-versao-final-11-14.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120376/rbn_563-versao-final-11-14.pdf)>.
- MARGARIDO, A. J. L. et al. Epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 39, p. e8859, 23 dez. 2021.
- MEIRA, F. et al. Knowledge about stroke in Belo Horizonte, Brazil: a community-based study using an innovative video approach. *Cerebrovascular Diseases Extra*, v. 8, n. 2, p. 60–69, 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 72 p. ISBN 978-85-334-2083-0.
- MONTENEGRO, Rodrigo; PASCHOALETTE, Tatiana. O Que a População Brasileira Conhece Acerca Do Acidente Vascular Cerebral? *Revista Brasileira De Educação E Saúde*, v. 10, n. 4, 2020.
- O'DONNELL, M. J., et al. (2020). *Antiplatelet Therapy for the Prevention of Stroke Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Lancet Neurology*, 19(2), 101-112.
- PIEN, Li-Chung; CHENG, Wan-Ju; CHANG, Wen-Pei; et al. Relationships between Stroke prevalence, Health literacy, and Oral health-related Quality of Life in middle-aged and Older adults: a National Survey Study. *BMC Geriatrics*, v. 23, n. 1, 2023.

RAVENELL, Joseph; LEIGHTON-HERRMANN, Ellyn; ABEL-BEY, Amparo; et al. Tailored Approaches to Stroke Health Education (TASHE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, v. 16, n. 1, 2015.

ROLINDO, S. J., et al. Vista do acidente vascular cerebral isquêmico: revisão sistemática dos aspectos atuais do tratamento na fase aguda. *Revista de patologia do Tocantins*, v.3, n.03, 2016.

ROSENDO, Beatriz Vitorio Ymai et al. Distúrbios vocais associados ao AVC: uma revisão sistemática. *Revista Neurociências*, v. 30, p. 1-20, 2022.

SACCO, Ralph L. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, v. 37, n. 2, p. 577-617, fev. 2006. Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0039-2499. eISSN 1524-4628.

SANTOS, J. R.; COSTA, P. T. Intervenções terapêuticas no manejo do AVC isquêmico. *Neurology Advances*, v. 15, n. 5, p. 215-229, 2022.

SANTOS, M. R., et al. (2021). *Statins in the Prevention of Stroke in High-Risk Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke*, 52(3), 824-831.

SILVA, D. A. da; DIAS, F. A. Evidências sobre diagnóstico e tratamento do acidente vascular encefálico no serviço de urgência. *Diagnóstico & Tratamento*, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 201-210, 2013.

SOUZA, Priscila Somaggio Somaggio. Atuação fonoaudiológica em indivíduos pós covid-19 com alterações nos órgãos fonoarticulatórios, anosmia, disgeusia e disfagia. *Saber Científico (1982-792X)*, v. 11, n. 1, 2022.

STROKE ASSOCIATION. Stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Stroke*, v. 49, n. 4, p. e46-e95, 2018.

SUL AMÉRICA SAÚDE. Diretrizes de Tratamento Precoce do Acidente Vascular Encefálico.

SZYMANSKI, Paula, et al. Vista da Trombólise Endovenosa em Acidente Vascular Cerebral isquêmico: uma revisão de literatura. *Revista de neurociências*, 2021.

VIRANI, S. S., et al. (2020). *Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 141(9), e139-e596.

WITTINK, H. ; OOSTERHAVEN, J. Patient Education and Health Literacy. *Musculoskeletal Science and Practice*, v. 38, n. 1, p. 120–127, 2018.

WORLD STROKE ORGANIZATION. Global stroke fact sheet 2022.

# ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS ECOCARDIGRÁFICOS DE FUNÇÃO VENTRICULAR DE DIREITA E O ACOPLAMENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, SEUS SINAIS E SINTOMAS

*Data de submissão: 28/01/2025*

*Data de aceite: 01/04/2025*

**Suzana Santos Ryu**

<http://lattes.cnpq.br/0964705742202246>

**Carolina Hamilton Miranda**

**Filipe Ozório**

**Hélder Jorge de Andrade Gomes**

<http://lattes.cnpq.br/6289212874382992>

**RESUMO: Introdução:** Via final comum das cardiopatias, a insuficiência cardíaca (IC) apresenta prevalência em aumento na população brasileira, como consequência de fatores como o envelhecimento da população, maior presença de fatores de risco cardiovasculares e avanços terapêuticos que reduzem mortalidade, e cuja elevada morbidade afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, causando também elevados custos socioeconômicos. Diagnosticar precocemente a descompensação do paciente com IC torna-se um desafio, a fim de tomar medidas que evitem internações hospitalares e outros eventos clínicos desfavoráveis. Parâmetros ecocardiográficos de função ventricular direita e acoplamento ventrículo-arterial

podem estar associados a sinais e sintomas desta descompensação clínica. **Objetivos:** O objetivo do estudo é avaliar a associação entre parâmetros ecocardiográficos de função ventricular direita e acoplamento ventrículo-arterial com a presença de sinais de sintomas de insuficiência cardíaca esquerda e direita em pacientes ambulatoriais. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma pesquisa quantitativa e qualitativa, com dados coletados no ambulatório da Faculdade de Medicina de Jundiá, a partir do prontuário médico, história clínica e exame físico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE < 50%). Serão coletados dados dos ecocardiogramas realizados. Será realizada uma análise dos parâmetros ecocardiográficos obtidos e possível relação com a presença de sinais e sintomas da IC. **Resultados:** Devido a essa quantidade não significativa dos parâmetros ecocardiográficos de acoplamento ventrículo-arterial, mudou-se análise para a verificação da função do ventrículo direito e sua associação com sinais/sintomas de insuficiência cardíaca. A idade média dos pacientes foi de 62,4±12,2 anos, 62% do sexo masculino, com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de

38,8±8,5%. Segundo a amostra coletada não se pode encontrar nenhuma relação entre disfunção do ventrículo direito com os sinais/sintomas da insuficiência cardíaca. A presença de disfunção do ventrículo direito esteve unicamente associada de maneira estatisticamente significativa à uma pior FEVE. **Conclusão:** A presença de disfunção ventricular direita pelo ecocardiograma não se associou a um maior número de sinais de sintomas de insuficiência cardíaca. Pacientes com disfunção ventricular direita apresentaram pior fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parâmetros ecocardiográficos, disfunção ventrículo direito, insuficiência cardíaca, sinais e sintomas.

## ASSOCIATION BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTION AND VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING IN PATIENTS WITH HEART FAILURE, ITS SIGNS AND SYMPTOMS

**ABSTRACT: Introduction:** Heart failure (HF) is the final common pathway of heart diseases, with an increasing prevalence in the Brazilian population, because of factors such as the aging of the population, greater presence of cardiovascular risk factors and therapeutic advances that reduce mortality, and whose high morbidity significantly affects the quality of life of patients, also causing high socioeconomic costs. Early diagnosis of decompensation in patients with HF becomes a challenge to take measures to avoid hospital admissions and other unfavorable clinical events. Echocardiographic parameters of right ventricular function and ventriculoarterial coupling may be associated with signs and symptoms of this clinical decompensation. **Objectives:** The aim of the study is to evaluate the association between echocardiographic parameters of right ventricular function and ventriculoarterial coupling with the presence of signs of symptoms of left and right heart failure in outpatients. **Method:** This is a quantitative and qualitative research, with data collected at the outpatient clinic of the Faculty of Medicine of Jundiaí, based on medical records, clinical history and physical examination of patients with heart failure with reduced ejection fraction (LVEF < 50%). Data from the performed echocardiograms will be collected. An analysis of the echocardiographic parameters obtained and the possible relationship with the presence of signs and symptoms of HF will be performed. **Results:** Due to this non-significant sample of echocardiographic parameters of ventricular-arterial coupling, the analysis was changed to verify the function of the right ventricle and its association with signs/symptoms of heart failure. The mean age of the patients was 62.4±12.2 years, 62% were male, with a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 38.8±8.5%. According to the sample collected, no relationship could be found between right ventricular dysfunction and signs/symptoms of heart failure. The presence of right ventricular dysfunction was only statistically significantly associated with a worse LVEF. **Conclusion:** The presence of right ventricular dysfunction on echocardiography was not associated with a greater number of signs of heart failure symptoms. Patients with right ventricular dysfunction had worse left ventricular ejection fraction.

**KEYWORDS:** Echocardiographic parameters, heart failure, signs and symptoms, prognosis.

## INTRODUÇÃO

Apesar da redução substancial nas taxas de mortalidade cardiovascular ajustada por idade nas últimas décadas, a doença cardiovascular continua sendo a causa mais comum de morte no Brasil e no mundo (1,2). Via final comum das cardiopatias, a insuficiência cardíaca (IC) se apresenta como pandemia global fora de controle, com prevalência em aumento, como consequência do envelhecimento da população, uma maior presença de fatores de risco cardiovasculares e avanços terapêuticos que reduzem sua mortalidade (2). Além da alta taxa de mortalidade, que pode chegar a 9% ao ano (3), pelo menos um terço dos pacientes hospitalizados por IC podem apresentar uma reinternação hospitalar nos primeiros 6 meses, com impacto direto na qualidade de vida destes pacientes (4,5).

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, consequência de uma anormalidade estrutural e/ou funcional do coração, caracterizada por sintomas típicos como dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema de membros inferiores ou fadiga, e acompanhada de sinais ao exame físico como crepitações pulmonares, presença de terceira bulha, turgência jugular ou refluxo hepatojugular (6,7).

Entre os métodos complementares, o ecocardiograma é fundamental na rotina destes pacientes. Utilizado como ferramenta diagnóstica e prognóstica, e oferecendo parâmetros que contribuem na investigação da etiologia e classificação da insuficiência cardíaca (8). Alterações segmentares da contratilidade sugerem etiologia isquêmica, principalmente se associadas a áreas elétricas inativas no eletrocardiograma. As disfunções das valvas cardíacas, associadas a alterações morfológicas, apontam a etiologia valvar. A presença de o aneurisma apical digitiforme, alterações de contratilidade inferior ou inferolateral e disfunção de ventrículo direito são achados frequentes na cardiopatia chagásica. O ecocardiograma também permite classificar a IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em sua classificação mais recente, é dividida em FEVE preservada ( $\geq 50\%$ ), reduzida ( $\leq 40\%$ ) e levemente reduzida (41 a 49%) (3,9).

Além da função ventricular, outros parâmetros como a dimensão das cavidades cardíacas, a presença de hipertensão pulmonar ou a insuficiência mitral secundária também são reconhecidos preditores de prognóstico adverso. Por outro lado, parâmetros de avaliação das câmaras cardíacas direitas, como a TAPSE (a excursão sistólica do plano do anel tricúspide, sigla do inglês *tricuspid annular plane systolic excursion*), é uma forma de estimar a função sistólica do ventrículo direito (VD), e junto com a estimação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), também estão relacionados a pior prognóstico (8,10).

Precisamente estes dois últimos parâmetros (TAPSE e PSAP) nos permite avaliar de maneira não invasiva e simples dados do acoplamento ventrículo-arterial direito: sendo o TAPSE o componente da função ventricular e a PSAP o dado de referência de sua pós-carga. O acoplamento ventrículo arterial permite determinar a adequação da adaptação da contratilidade do ventrículo direito à pós-carga. O acoplamento ideal ocorre quando há transferência quando há transferência máxima de energia potencial proveniente de uma câmara elástica (o ventrículo) para outra (o sistema arterial) (11), porém no caso do paciente

com insuficiência cardíaca, esta relação parece não se manter (12,13,14). Estudos recentes relacionam o acoplamento ventrículo-arterial direito medido pelo ecocardiograma (relação TAPSE/PSAP) como um marcador independente para avaliar a gravidade da doença e predição de desfechos na hipertensão pulmonar, além de correlações significativas entre TAPSE/PASP e variáveis hemodinâmicas invasivas (14).

A relação TAPSE/PASP está inversamente correlacionada com a classe funcional, porém não está totalmente claro o papel dos parâmetros ecocardiográficos de função ventricular direita e o acoplamento ventrículo-arterial, e sua relação com a presença de sinais e sintomas de descompensação de insuficiência cardíaca esquerda ou direita em pacientes ambulatoriais.

## OBJETIVOS

Avaliar se valores de acoplamento ventrículo-arterial direito pelo ecocardiograma (TAPSE/PSAP) se associam com a presença de mais sinais (estase jugular, refluxo hepatojugular, terceira bulha, edema de membros inferiores, crepitações pulmonares) e sintomas (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, classe funcional, fadiga/astenia) de insuficiência cardíaca em pacientes com acompanhados no ambulatório de cardiologia.

## MÉTODO

### Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa quantitativa e qualitativa. Os dados serão coletados dos prontuários, história clínica e exame físico dos pacientes com insuficiência cardíaca atendidos no ambulatório de cardiologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Será utilizado o laudo dos ecocardiogramas desses pacientes e será produzido uma análise dos parâmetros ecocardiográficos com os sinais e sintomas da IC a fim de observar alguma relação

### Análises estatísticas

Foram coletados durante o atendimento:

- Características sociodemográficas como idade e sexo.
- Presença de sintomas de insuficiência cardíaca, doenças preexistentes e fatores de risco cardiovasculares.
- Exame físico (sinais e sintomas de IC direita e esquerda).
- Resultados laboratoriais gerais (hemograma, bioquímica e coagulação básicos).
- Parâmetros ecocardiográficos de função ventricular esquerda e direita, assim como os valores de TAPSE e PSAP para cálculo do acoplamento ventrículo-arterial direito não invasivo.

A coleta foi feita por meio de um questionário desenvolvido para o Estudo Rosa dos Ventos, que se trata de um registro nacional de ICFER da qual a nosso ambulatório faz parte como centro participante, cujo trabalho tem como escopo conhecer as características regionais de pacientes com ICFER no Brasil, e conta com a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí (número do parecer 5.444.580, CAAE 25756919.9.2040.5412, apêndice 4 deste relatório). O questionário consiste em uma ficha de cadastro em que se coleta dados epidemiológicos, sociais e econômicos, assim como dados sobre o histórico clínico da insuficiência cardíaca do participante que está anexada neste projeto.

## Aspectos éticos

A coleta está sendo realizada após a autorização da instituição e a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí, disponível do apêndice 4 (parecer substanciado número 5.444.580, CAAE 25756919.9.2040.5412). Utilizaremos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Estudo Rosa dos Ventos, disponível no apêndice 5, um estudo sem proposta de intervenção, não configurando maior risco aos pacientes envolvidos, onde nos comprometemos a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Ambulatório, e concordamos, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente de forma anônima para execução do presente projeto.

Assim, por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

Para assegurar o sigilo quanto à identidade, os questionários serão identificados apenas por um código numérico de acordo com a ordem das entrevistas. Ainda que ocorra qualquer tipo de vazamento de informações pessoais, não haveria como identificar as informações pessoais dos participantes. Quanto aos benefícios, o paciente não terá nenhum benefício direto, entretanto, diante do atendimento estruturado e dos resultados da pesquisa, será possível fazer uma melhor prevenção de eventos cardiovasculares e manejo clínico do paciente da insuficiência cardíaca, que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.



## CRONOGRAMA

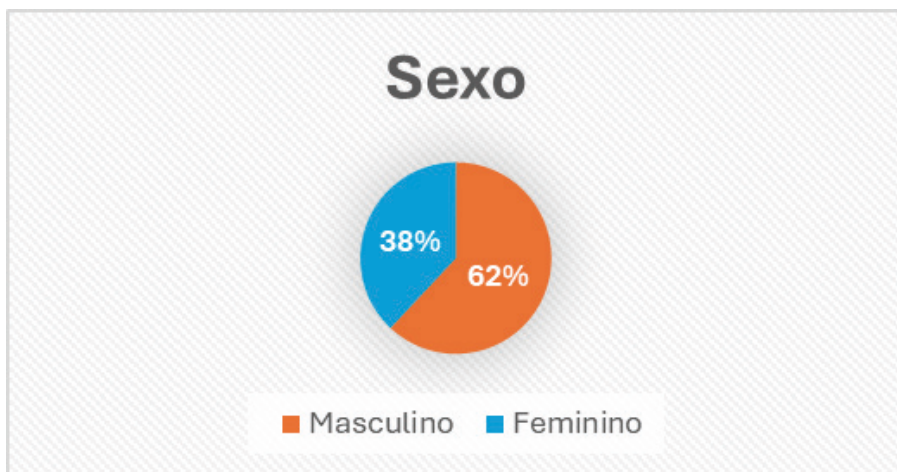
Identificação da Etapa	Início (dd/mm/aaaa)	Término (dd/mm/aaaa)
Levantamento Bibliográfico	15/01/2023	15/01/2024
Elaboração do Projeto de Pesquisa e envio ao CEP	15/01/2023	23/08/2023
Coleta de Dados	14/08/2023	14/03/2024
Análise de Resultados	15/11/2023	15/04/2024
Tabulação de Dados e Análise Estatística	15/11/2023	15/04/2024
Discussão de Resultados	15/07/2024	15/07/2024
Finalização da Pesquisa para Publicação	15/08/2024	15/08/2024

## RESULTADOS

A coleta e a análise dos dados ainda estão sendo feita no Ambulatório da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Desde agosto de 2023 até o mês de dezembro de 2023 foi realizado o total de 50 coletas de dados viáveis para a pesquisa com critérios de inclusão da pesquisa no ambulatório de especialidade da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Desses 50 pacientes a média da fração de ejeção foi de  $38,8 \pm 8,5\%$ .

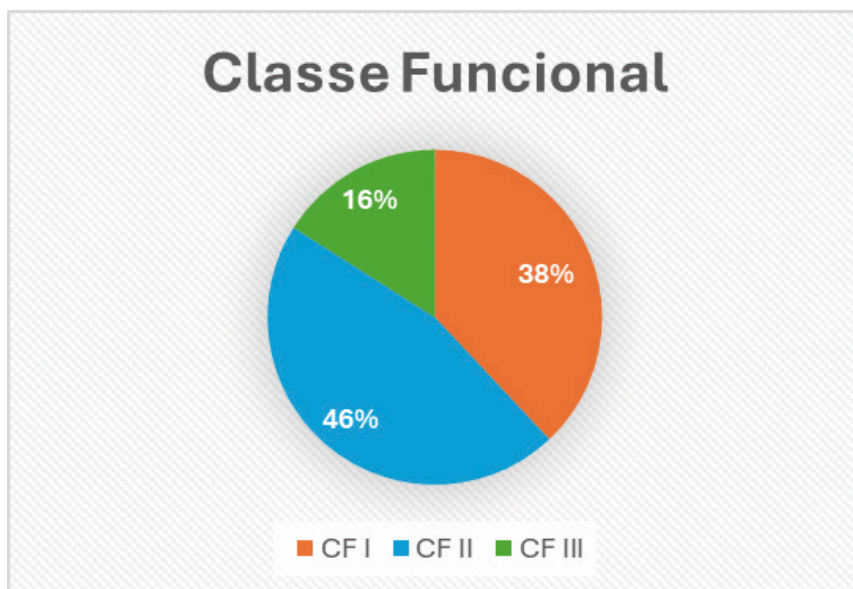
## RESULTADO DESCRITIVOS

### Sexo



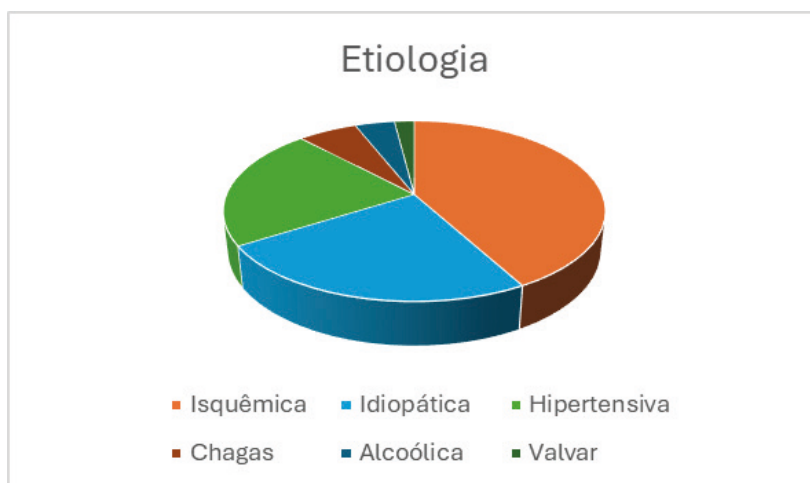
**Figura 1:** A idade média dos pacientes foi de  $62,4 \pm 12,2$  anos sendo a maioria do sexo masculino com 62%:

## Classe Funcional



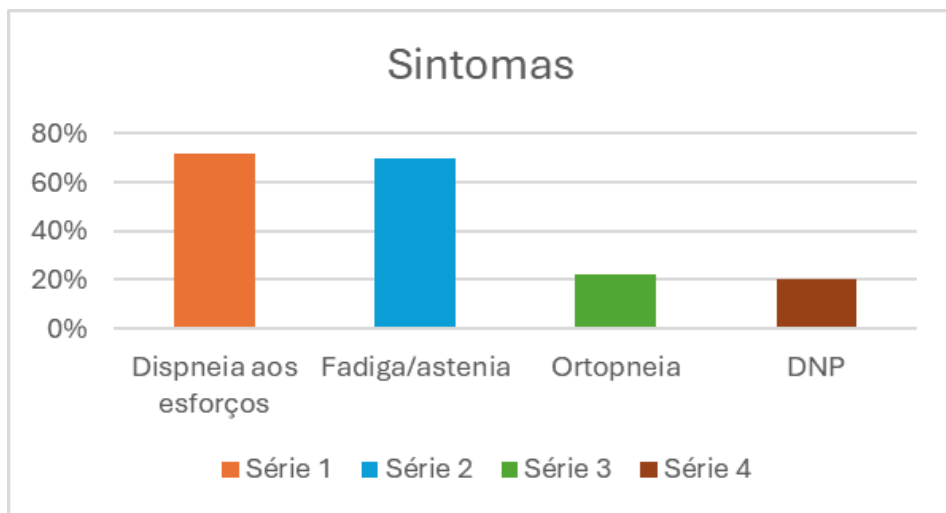
**Figura 2:** A classe funcional foi representada pelas porcentagens de: I de 38%, CF II de 46% e CF III de 16%.

## Etiologia



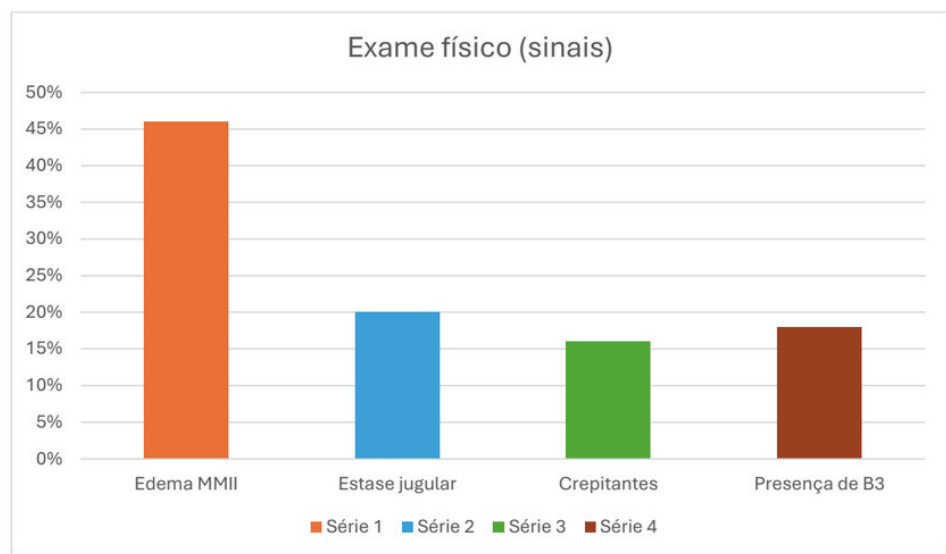
**Figura 3:** As principais etiologias, teve a maior parte isquêmica com uma porcentagem de 42%, seguida da idiopática com 24%, hipertensiva com 22%, chagas com 6%, alcoólica com 4% e a valvar com 2%.

## Sintomas



**Figura 4:** Os sintomas estão representados por dispneia aos esforços com 72%, ortopneia com 22%, DNP 20%, fadiga/astenia 70%.

## Exame físico (sinais)



**Figura 5:** Os sinais estão representados por edema de membros inferiores (MMII) com 46%, estase jugular 20%, crepitantes 16%, presença de B3 18%.

## RESULTADOS INFERENCIAIS

Foram excluídos 5 sem o valor de FEVE. Apenas 9 pacientes tinham valor de PSAP e 4 o valor de TAPSE, mesmo especificando no pedido médico a solicitação dos valores.

Mudamos a análise para a função do VD (ventrículo direito) e sua associação com sinais/sintomas:

### Independent Samples T-Test

	t	df	p	Mean Difference	SE Difference
Sexo	1.455	16	0.165	0.351	0.241
idade	1.000	16	0.332	6.208	6.206
Dispneia	0.204	16	0.841	0.039	0.191
CF	0.286	16	0.778	0.091	0.318
Ortopneia	0.323	16	0.751	0.052	0.161
DPN	1.054	16	0.307	0.195	0.185
Astenia	0.204	16	0.841	0.039	0.191
EdemaMMII	1.054	16	0.307	0.260	0.246
Jugular	0.260	16	0.798	0.065	0.249
Crepit	-0.204	16	0.841	-0.039	0.191
B3	-0.323	16	0.751	-0.078	0.241
FEVE	2.501	16	0.024	8.844	3.536

Note. Student's t-test.

**Tabela 1:** Os resultados mostrados na tabela indicam que a única variável que se relaciona com um  $p < 0,05$  (0,024) se associa de maneira significativa com a disfunção do ventrículo direito.

### Group Descriptives

	Group	N	Mean	SD	SE	Coefficient of variation
Sexo	0	7	0.714	0.488	0.184	0.683
	1	11	0.364	0.505	0.152	1.387
idade	0	7	65.571	7.115	2.689	0.109
	1	11	59.364	15.273	4.605	0.257
Dispneia	0	7	0.857	0.378	0.143	0.441
	1	11	0.818	0.405	0.122	0.494
CF	0	7	2.000	0.577	0.218	0.289
	1	11	1.909	0.701	0.211	0.367
Ortopneia	0	7	0.143	0.378	0.143	2.646
	1	11	0.091	0.302	0.091	3.317
DPN	0	7	0.286	0.488	0.184	1.708
	1	11	0.091	0.302	0.091	3.317
Astenia	0	7	0.857	0.378	0.143	0.441
	1	11	0.818	0.405	0.122	0.494
EdemaMMII	0	7	0.714	0.488	0.184	0.683
	1	11	0.455	0.522	0.157	1.149
Jugular	0	7	0.429	0.535	0.202	1.247
	1	11	0.364	0.505	0.152	1.387
Crepit	0	7	0.143	0.378	0.143	2.646
	1	11	0.182	0.405	0.122	2.225
B3	0	7	0.286	0.488	0.184	1.708
	1	11	0.364	0.505	0.152	1.387

FEVE	0	7	45.571	10.097	3.816	0.222
	1	11	36.727	4.941	1.490	0.135
Sintomas	0	7	2.143	1.215	0.459	0.567
	1	11	1.818	1.079	0.325	0.593
Sinais	0	7	1.000	0.816	0.309	0.816
	1	11	1.364	1.502	0.453	1.101
Sinais/sintomas	0	7	3.143	1.864	0.705	0.593
	1	11	3.182	2.272	0.685	0.714

**Tabela 2:** Os resultados mostram que na coluna do Grupo, 0 é o grupo da amostra que não apresenta disfunção do ventrículo direito e 1 é o grupo que apresenta. N é o número da amostra que apresenta em laudo descrito a disfunção de ventrículo direito com valor de 18 dos 50 laudos analisados, sendo que somente 7 eram mulheres e 11 eram homens que tinham disfunção do VD, representando por uma média (mean) 0,714 e 0,364 e um desvio padrão (SD) de 0,488 e 0,505, respectivamente.

## DISCUSSÃO

De acordo com análise da coleta de dados no ambulatório da Faculdade de Medicina de Jundiaí, os dados descritivos dos 50 pacientes incluídos com insuficiência cardíaca com uma idade média de  $62,4 \pm 12,2$  anos, sendo que 62% são do sexo masculino e possuem uma medida de FEVE  $38,8 \pm 8,5\%$ . A classe funcional teve como resultado que os classificados na I abrangem 38% dessa amostra, a II 46%, e a III 16%, mostrando que a maioria dos pacientes já possuem algum sintoma relacionado a insuficiência cardíaca sentindo-se bem em repouso, mas com uma limitação em atividades moderadas causando cansaço ou falta de ar, correlacionando-se com a maioria dos sintomas apresentados por esses pacientes que são a dispneia aos esforços com 72% e a fadiga/astenia com 70% seguido de ortopneia de 22% e dispneia paroxística noturna (20%).

Em relação aos sinais do exame a maioria apresentou edema em MMII de 46%, seguido de estase jugular com 20%, presença de B3 com 18% e crepitanes com 16%. A predominância da etiologia da insuficiência cardíaca dessa amostra é a isquêmica com 42%, em segundo lugar hipertensiva de 22%, seguido por 6% de chagas e 2% de valvar.

Segundo a análise inferencial, 5 pacientes foram excluídos porque não possuíam valores de fração de ejeção no laudo do ecocardiograma, apenas 9 tinham valor de PSAP e 4 com valor de TAPSE, mesmo especificando em pedido médico a solicitação desses valores, houve-se então perdas de dados que culminou na limitação da análise e, conseqüentemente, do estudo. Devido a essa quantidade não significativa para o estudo da relação dos parâmetros ecocardiográficos de PSAP e TAPSE, mudou-se análise para a verificação da função do ventrículo direito e sua associação com sinais/sintomas de insuficiência cardíaca, já que o ventrículo direito é um importante preditor de progressão de algum insulto que aumente a pós-carga, altere da pré-carga ou diminua da contratilidade como a isquemia, cardiomiopatias ou arritmias, sendo que nesse estudo a isquemia<sup>15</sup> é a principal causa de insuficiência cardíaca, portanto, ao poder provocar a disfunção do ventrículo direito, poderia se inferir que tivesse relação com o aumento de sinais e sintomas da IC.

A amostra coletada ainda não foi suficiente para realizar uma associação fidedigna. Foram inúmeras as dificuldades encontradas durante a realização da pesquisa. O acesso a laudos com valores de TAPSE e PSAP, que seriam os principais parâmetros analisados nesse estudo, não fazem parte da rotina ambulatorial da cardiologia. Por isso, foi pedido para que os pacientes inclusos na pesquisa refizessem o ecocardiograma com um pedido médico para que se constasse em laudo os valores desses parâmetros. Foram meses tentando agendar datas e horários para que eles fossem realizar o exame, mas a falta de envolvimento direto com a pesquisa e o não entendimento da importância da pesquisa pelos pacientes, muitos não compareciam na data marcada, aceitavam ligação desconhecida, o que impossibilitou de entrar em contato com alguns pacientes ou aqueles que foram fazer o exame, não enviavam o laudo.

Portanto, os entraves para que a pesquisa tivesse um resultado satisfatório foram desde questões técnicas, por TAPSE e PSAP não serem valores comumente medidos pelo operador a questões logísticas/humanas, as quais os pacientes não tiveram um envolvimento maior com a pesquisa a ponto de colaborar com a geração de dados.

A associação entre um pior acoplamento ventrículo-arterial direito e a presença de maior número de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais poderá um dado significativo que poderia trazer a possibilidade futura de uma nova ferramenta capaz de auxiliar na identificação precoce de pacientes com descompensação de insuficiência cardíaca e atuar antes de um desfecho negativo desses pacientes. Entretanto, segundo a amostra coletada não se pode encontrar nenhuma relação entre disfunção do ventrículo direito com os sinais/sintomas da insuficiência cardíaca. Apesar de a clínica demonstre ao contrário, já que pacientes com essa disfunção progridem para sintomas/sinais como dispneia, estase jugular, edema em membros inferiores, entre outros.

## CONCLUSÕES

A presença de disfunção ventricular direita pelo ecocardiograma não se associou a um maior número de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Pacientes com disfunção ventricular direita apresentaram pior fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Não foi possível analisar o acoplamento ventrículo-arterial direito pelo ecocardiograma com a presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

## REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM de, Ribeiro AL. Mortalidade por doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2021 Mar 30]; Available from: [http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2020/AOP\\_2019-0867.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2020/AOP_2019-0867.pdf).
2. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2019 Nov 1;4(11):1102.
3. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, Freitas AF Junior, Ferraz AS, Biolo A, Barretto ACP, Ribeiro ALP, Polanczyk CA, Gualandro DM, Almeida DR, Silva ERR, Figueiredo EL, Mesquita ET, Marcondes-Braga FG, Cruz FDD, Ramires FJA, Atik FA, Bacal F, Souza GEC, Almeida GLG Junior, Ribeiro GCA, Villacorta H Junior, Vieira JL, Souza JD Neto, Rossi JM Neto, Figueiredo JA Neto, Moura LAZ, Goldraich LA, Beck-da-Silva L, Danzmann LC, Canesin MF, Bittencourt MI, Garcia MI, Bonatto MG, Simões MV, Moreira MCV, Silva MMF, Olivera MT Junior, Silvestre OM, Schwartzmann PV, Bestetti RB, Rocha RM, Simões R, Pereira SB, Mangini S, Alves SMM, Ferreira SMA, Issa VS, Barzilai VS, Martins WA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep;111(3):436-539. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180190. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;112(1):116. PMID: 30379264.
4. Mesquita ET, Jorge AJL, Rabelo LM, Souza Jr CV. Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2017;30(1):81-90. doi: 10.5935/2359-4802.20160060
5. 1.Campos Miranda C, Ardisson Colodete I, da Silva M, Dall Orto Lima P, Angelo Astolpho V, Costa Sylvestre R, et al. Qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca: análise de três anos em um serviço especializado. *Insuficiência cardíaca* [Internet]. 2021 Mar 1;16(1):2–7. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-38622021000100002](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000100002)
6. de Freitas, A. K. E., & Cirino, R. H. D. (2017). Manejo ambulatorial da insuficiência cardíaca crônica. *Revista Médica da UFPR*, 2017, 4(3), 123-136. Doi: 10.5380/rmu.v4i3
7. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, Clausell N. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004 May 15;20(7):697-702. PMID: 15197422.
8. Murad CM, Moleta DB, Braga FGM. O que o cardiologista espera do ecocardiograma na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida? *ABC, imagem cardiovasc* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 20];ecard06–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1395763>
9. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, Fernandes-Silva MM, Rassi S, Alves SMM, Albuquerque DC, Almeida DR, Bocchi EA, Ramires FJA, Bacal F, Rossi Neto JM, Danzmann LC, Montera MW, Oliveira Junior MT, Clausell N, Silvestre OM, Bestetti RB, Bernadez-Pereira S, Freitas AF Jr, Biolo A, Barretto ACP, Jorge AJL, Biselli B, Montenegro CEL, Santos Júnior EGD, Figueiredo EL, Fernandes F, Silveira FS, Atik FA, Brito FS, Souza GEC, Ribeiro GCA, Villacorta H, Souza Neto JD, Goldraich LA, Beck-da-Silva L, Canesin MF, Bittencourt MI, Bonatto MG, Moreira MDCV, Avila MS, Coelho Filho OR, Schwartzmann PV, Mourilhe-Rocha R, Mangini S, Ferreira SMA, Figueiredo Neto JA, Mesquita ET. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jun;116(6):1174-1212. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210367. PMID: 34133608; PMCID: PMC8288520.



10. Kubba S, Davila CD, Forfia PR. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular-Arterial Coupling. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016 Jul-Aug;59(1):42-51. doi: 10.1016/j.pcad.2016.06.001. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393072.
11. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology [Internet].* 2019 Mar 25;73(12):1463–82. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/73/12/1463>
12. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, Shah SJ. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Oct;10(10 Pt B):1211-1221. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412423.
13. Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M. J., & Shah, S. J. (2017). RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(10 Part B), 1211-1221
14. Duan A, Li X, Jin Q, Zhang Y, Zhao Z, Zhao Q, et al. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022 Jan 1;13:204062232211028-204062232211028.
15. Guzman-Ramirez, Denisse, et al. “Função Ventricular Direita e Tolerância ao Exercício em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST.” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 120.9 (2023): e20220799.



**DR. BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO:** Possui graduação em Ciências Médicas e Biológicas com especialização na modalidade Médica em Análises Clínicas/Microbiologia pela Universidade do Estado de Mato Grosso e Universidade Candido Mendes RJ, respectivamente (em andamento). É especialista em Genética Médica e Biologia Molecular. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás (UFG). Tem Pós-Doutorado em Genética Molecular com habilitação em Genética Médica e Aconselhamento Genético. O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde da UEG (2015), com concentração em Genômica, Proteômica e Bioinformática e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Possui ampla experiência nas áreas de Genética médica, humana e molecular, atuando principalmente com os seguintes temas: Genética Médica, Aconselhamento Genético, interpretação de painéis genéticos, Engenharia Genética e interação 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 Universidade Católica de Goiás.

Como docente junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás desenvolve pesquisas aprovadas junto ao CNPq. Palestrante nacional e internacional o doutor conta com diversos projetos de pesquisa, 174 livros

organizados, 37 produções técnicas, uma patente nacional, 15 premiações e 51 capítulos de livros. Na Pós-graduação Lato Sensu implementou e foi coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos, e atualmente coordena a especialização em Genética Médica, diagnóstico clínico e prescrição assim como a especialização em Medicina Personalizada aplicada no Instituto de Ensino em Saúde e Educação. Na área clínica o doutor tem atuado no campo da Medicina de precisão e aconselhamento genético, desenvolvendo estudos relativos à área com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**A**

Antimicrobianos 2, 4, 5, 7, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 58  
Apnea 85, 87

**B**

Bacteriófagos 26, 28, 31, 33  
Betalactamase de espectro ampliado 49

**C**

Carbapenêmicos 2, 4, 8, 49, 51, 53, 55, 57, 58  
Cirurgia de coluna 143, 144, 146  
Convulsões 19, 21, 24, 120

**D**

*Danio rerio* 10, 11, 13, 16, 18, 100, 101, 102, 103, 104, 112  
Disfunção ventrículo direito 168  
Doenças crônicas 35, 36, 43, 45, 67, 80  
Doença veno-obstrusiva hepática 89

**E**

Educação em saúde 35, 43, 45, 72, 75, 81, 162, 163  
Embriotoxicidade 10, 13, 16, 100, 101, 102, 104, 105, 106  
Enfermagem contraceção 65, 68  
Enfermeiros de saúde familiar 114  
Enterobacterales 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56  
*Enterococcus spp* 2, 3, 4, 5  
Epidemiologia 19, 57, 165, 180  
Eskape 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9

**F**

Febre 13, 19, 23, 136, 138

**I**

Impactos metabólicos 65, 68, 78  
Inovação 30, 35  
Insuficiência cardíaca 167, 168, 169, 170, 171, 176, 177, 178

**K**

*Klebsiella pneumoniae* 2, 3, 49, 50, 54, 55, 59, 60, 61, 62

**M**

MDAIF 113, 114, 116, 117, 119, 121, 123, 126

Medicamentos inovadores 89

Microdissectomia 143, 144, 145, 146, 148, 150

Modalidades de fisioterapia 143, 144, 146

**N**

Neonatos 48, 49, 51, 52, 56, 57, 58, 62

Neurotoxoplasmose 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 100, 101, 102, 112

Nitazoxanida 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18

**O**

Obstructive sleep apnea 85, 87

One Health 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34

OSA 85

Ovário policístico 63, 64, 65, 67, 68, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 83, 84

**P**

Paralisia cerebral 113, 114, 115, 119, 128

Parâmetros ecocardiográficos 167, 168, 170, 176

Patógenos multirresistentes 2

Pediatria 2, 19, 25, 57, 63, 126, 140

Pirimetamina e sulfadiazina 15, 100, 101, 104, 110, 111

**Q**

Qualidade de vida familiar 113, 114, 115, 116, 118, 119, 122, 123, 125, 126

**R**

Resistência á insulina 65, 68

Resistência antimicrobiana 2, 7, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 90

**S**

Saúde familiar 113, 114, 116, 117, 127

*Serratia marcescens* 49, 50, 54, 55, 59, 60, 61, 62

Sinais e sintomas 88, 90, 94, 97, 152, 153, 160, 163, 167, 168, 170, 176, 177

*Staphylococcus aureus* 2, 3, 8, 9, 28, 31, 33, 50, 60

**T**

Tecnologia 35, 40, 63, 64, 160

Terapias combinadas 26, 32, 33, 85

*Toxoplasma gondii* 10, 11, 18, 100, 101, 111, 112

Transplante de medula óssea 88, 89, 92, 96, 98

Tratamento 4, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 30, 32, 36, 51, 66, 67, 74, 75, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 100, 102, 104, 108, 110, 111, 112, 115, 129, 130, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 145, 150, 154, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 171

**V**

Vigilância epidemiológica 26

# A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 3

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2025

# A MEDICINA COMO CIÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E CUIDADO COM A SAÚDE 3

 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

  
Ano 2025